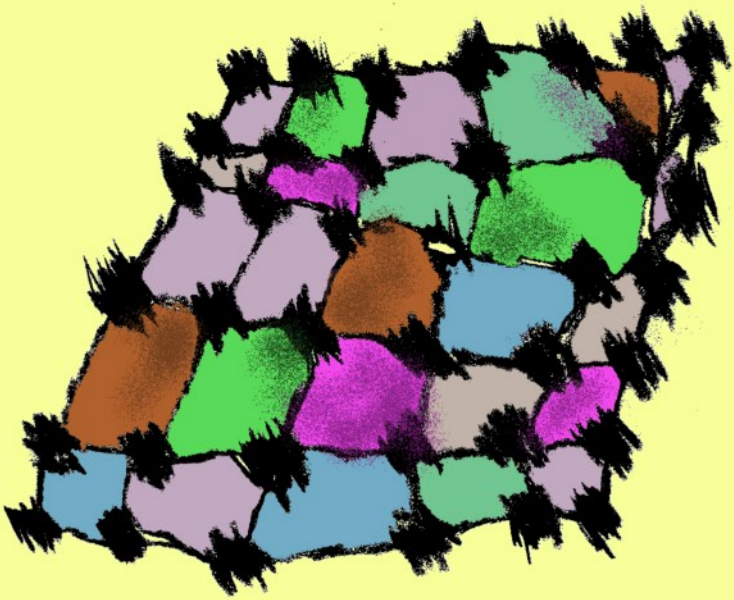

Edna Suárez Díaz

EVOLUCIÓN Y MOLÉCULAS

LA *MOLECULARIZACIÓN* DE LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA EN CONTEXTO

Centro de Estudios
Filosóficos, Políticos y Sociales
Vicente Lombardo Toledano

Edna Suárez-Díaz es doctora en Ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y actualmente es profesora de la Facultad de Ciencias de la misma universidad. Entre 2005 y 2008 fue Research Fellow en el Max Planck Institute for the History of Science en Berlín, Alemania. Sus trabajos en torno a la historia y la epistemología histórica de la evolución molecular han sido publicados en prestigiosas revistas del área. Hoy en día sus proyectos se abocan al impacto de las relaciones interamericanas en el desarrollo de las ciencias biológicas y humanas de la posguerra, así como los programas de asistencia técnica en el periodo de la Guerra Fría.

EVOLUCIÓN Y MOLÉCULAS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

DIRECCIÓN
Rosaura Ruiz Gutiérrez

SECRETARÍA GENERAL
Catalina Stern Forgach

CENTRO DE ESTUDIOS FILOSÓFICOS, POLÍTICOS
Y SOCIALES VICENTE LOMBARDO TOLEDANO

DIRECCIÓN GENERAL
Marcela Lombardo Otero

SECRETARÍA ACADÉMICA
Raúl Gutiérrez Lombardo

Primera edición 2017
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
y el CENTRO DE ESTUDIOS FILOSÓFICOS, POLÍTICOS
Y SOCIALES VICENTE LOMBARDO TOLEDANO

Calle V. Lombardo Toledano num. 51
Exhda. de Guadalupe Chimalistac
México, D. F., c.p. 01050
tel: 5661 46 79; fax: 5661 17 87
lombardo@centrolombardo.edu.mx
www.centrolombardo.edu.mx

ISBN: 978-607-466-092-0

SERIE ESLABONES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA

La edición y cuidado de este libro estuvieron a cargo
de las coordinaciones de investigación y de publicaciones.

Edna Suárez Díaz

EVOLUCIÓN Y MOLÉCULAS

LA *MOLECULARIZACIÓN* DE LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA EN CONTEXTO

Centro de Estudios Filosóficos, Políticos y Sociales Vicente Lombardo Toledano

A mis padres, Edna y Rafael
A Mateo
Con amor y agradecimiento

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS IX

PRÓLOGO
Arturo Becerra XI

INTRODUCCIÓN GENERAL XIII

PRIMERA PARTE
LAS HERRAMIENTAS Y LAS PRÁCTICAS.
LA CULTURA MOLECULAR Y LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA

CAPÍTULO UNO
LAS TRANSFORMACIONES DE LA BIOLOGÍA
AL CONCLUIR EL SIGLO XX

1. INTRODUCCIÓN 3
2. HERRAMIENTAS, PRÁCTICAS
Y TRANSFORMACIONES MATERIALES DE LA BIOLOGÍA 6
3. LA ESTRUCTURA DE LAS CIENCIAS
—Y DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR
(¡LARGA VIDA A LA PLURALIDAD!) 13

CAPÍTULO DOS
MOLÉCULAS Y EVOLUCIÓN ANTES Y DESPUÉS
DE LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

1. INTRODUCCIÓN 19
2. GEORGES NUTTALL Y LA REACCIÓN DE PRECIPITINA 25
3. LA SEROLOGÍA 1.
LA TAXONOMÍA ANIMAL DE ALAN A. BOYDEN 28
4. LA SEROLOGÍA 2.
LA VARIACIÓN HUMANA 32

5. BIOQUÍMICA COMPARADA
Y EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO 37

CAPÍTULO TRES
LAS TECNOLOGÍAS DE LA VARIACIÓN DE PROTEÍNAS

1. INTRODUCCIÓN.
LA QUÍMICA DE PROTEÍNAS
TRAS LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL 43

2. LOS ORÍGENES DE LA BIOMEDICINA
Y LA EVOLUCIÓN MOLECULAR:
LA "ENFERMEDAD MOLECULAR" DE LINUS PAULING
Y LAS PRUEBAS ATÓMICAS ATMOSFÉRICAS 49

3. EMILÉ ZUCKERKANDL Y LOS USOS
DEL *FINGERPRINTING:*
GORILAS Y HUMANOS, PRIMER ROUND 54

4. LAS SECUENCIACIÓN DE PROTEÍNAS:
INSULINA, AUTOMATIZACIÓN Y RADIOISÓTOPOS 59

5. HEMOGLOBINAS, EVOLUCIÓN Y EUGENESIA
EN UNA ÉPOCA DE ANSIEDAD 62

6. EL CITOCROMO C Y EL ANÁLISIS
SEMICUANTITATIVO DE EMMANUEL MARGOLIASH 67

CAPÍTULO CUATRO
LA HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

1. INTRODUCCIÓN.
LAS TÉCNICAS MOLECULARES
DE SEGUNDA GENERACIÓN 71

2. UNA TÉCNICA VERSÁTIL:
LA HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS 73

3. UN FENÓMENO INESPERADO: EL DNA SATÉLITE 79

4. ¿POR QUÉ LA HIBRIDACIÓN DEJÓ DE SER POPULAR?
CHARLES SIBLEY Y JON E. AHLQUIST,
UNA MIRADA CONTENCIOSA
A LA SISTEMÁTICA DE LAS AVES 84

5. EL ESCÁNDALO DE LA HIBRIDACIÓN DE DNA
Y LA SISTEMÁTICA DE LOS PRIMATES 91

CAPÍTULO CINCO
LA REVOLUCIÓN ELECTROFORÉTICA
Y LA VARIACIÓN GENÉTICA DE POBLACIONES

1. INTRODUCCIÓN.
EL PAPEL DE LA FUNDACIÓN ROCKEFELLER
EN LA MOLECULARIZACIÓN DE LA BIOLOGÍA 97

2. UN MÉTODO TRANSPORTABLE:
LA ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAR 103

3. LA LLUVIA ATÓMICA Y LA VARIABILIDAD GENÉTICA
EN LAS POBLACIONES: EL DEBATE ENTRE
LA ESCUELA CLÁSICA Y LA BALANCEADORA 110

4. LA REVOLUCIÓN ELECTROFORÉTICA
EN LA GENÉTICA DE POBLACIONES 116

5. EL ESTUDIO ELECTROFORÉTICO
DE LA VARIACIÓN INTRA- E INTER-ESPECÍFICA 118

6. ESPACIOS HUMANOS:
LA MEDICINA Y LA ANTROPOLOGÍA
DURANTE LA GUERRA FRÍA 122

CAPÍTULO SEIS
MORRIS GOODMAN:
Y LA EVOLUCIÓN DE LOS PRIMATES:
ENTRE VIEJAS Y NUEVAS PERSPECTIVAS

1. INTRODUCCIÓN 127

2. LA INMUNODIFUSIÓN 129

3. GOODMAN Y LA TRANSICIÓN A UNA NUEVA ETAPA 130

SEGUNDA PARTE
IDENTIDAD SOCIO-PROFESIONAL
Y CONSOLIDACIÓN DE UNA DISCIPLINA CIENTÍFICA

CAPÍTULO SIETE
PROMESAS, AUTORIDAD
Y RETÓRICA DEL ANÁLISIS COMPARATIVO MOLECULAR

1. INTRODUCCIÓN.
EL LUGAR DE LA RETÓRICA
Y LAS PROMESAS EN LA CIENCIA 135

2. ZUCKERKANDL, PAULING Y EL RELOJ MOLECULAR:
EL SEGUNDO ROUND DE LA SISTEMÁTICA
MOLECULAR DE LOS PRIMATES 141

3. CUESTIONES DE GÉNERO Y ECONOMÍA
MORAL DE LA CIENCIA: EL ATLAS DE PROTEÍNAS
DE MARGARET O. DAYHOFF 149

4. COMPUTADORAS, SISTEMÁTICA MOLECULAR
Y LOS PRIMEROS ÁRBOLES FILOGENÉTICOS 155

CAPÍTULO OCHO
CONCEPTOS, TEORÍAS Y DEBATES EN LA FORMACIÓN
DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR

1. INTRODUCCIÓN.
¿QUÉ SON LAS DISCIPLINAS CIENTÍFICAS? 163

2. LA TEORÍA NEUTRAL DE LA EVOLUCIÓN
MOLECULAR DE KIMURA Y OHTA 167

3. EVOLUCIÓN NO-DARWINIANA:
LA VERSIÓN DE KING Y JUKES 174

4. DEBATES E IDENTIDAD: EL RELOJ MOLECULAR
Y EL TERCER ROUND
DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PRIMATES 179

5. LA INTEGRACIÓN SOCIOPROFESIONAL
DE TRADICIONES Y LA CONSOLIDACIÓN
DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR 185

CONCLUSIONES.
LAS TRANSFORMACIONES
Y RECONFIGURACIONES DE LA BIOLOGÍA
A INICIOS DEL SIGLO XXI 193

NOTAS 199

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 235

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo deriva de mi tesis doctoral *El origen de disciplinas como integración de tradiciones científicas: el caso de la evolución molecular* (1996). En veinte años he acumulado una larga lista de colegas y maestros a quienes agradecer mi versión actual de la historia de la integración de dos tradiciones de la biología, que con frecuencia representaban versiones diametralmente opuestas del estudio de los seres vivos. Entre esas personas destacan Sergio Martínez, por su invaluable guía y exhaustiva revisión del trabajo original, así como Francisco Ayala, quien me abrió las puertas para entrevistar a Emilé Zuckerkandl, Walter Fitch (su compañero de pasillo en UC Irvine), Roy J. Britten, y Richard (Dick) Dickerson. En los siguientes años tuve la oportunidad, ya como profesora de la Facultad de Ciencias, de conversar de nuevo con ellos y con otros actores relevantes de esta historia. Una estancia de tres años en el Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia en Berlín (2005-2008), gracias a la generosidad de la Facultad de Ciencias y del doctor Hans Jörg Rheinberger, me facilitó la discusión con colegas que han trabajado distintos temas de la historia de la ciencia en la segunda mitad del siglo veinte. Los seminarios del *Abteilung III* me permitieron enriquecer algunas interpretaciones y publicar algunos de los resultados que aquí presento por primera vez en español.

Mi visión sobre la *molecularización* de la biología, y de la relación profunda entre el contexto de la Guerra Fría, la biomedicina y la evolución molecular, se debe en buena parte a los trabajos publicados en las últimas dos décadas y a las discusiones con mis colegas Gisela Mateos, Vivette García Deister, Soraya de Chadarevian, Christina Brandt, María Jesús Santesmases, Angela Creager, Michael Dietrich, Jean-Paul Gaudilliere, Vincent Ramillon,

Joel Hagen, Susan Lindee y Bruno Strasser. Agradezco también a mis colegas del Departamento de Biología Evolutiva (Oscar Flores, Livia León, Arturo Becerra, Antonio Lazcano, Erick García y Adolfo Navarro), con quienes he conversado acerca de estos temas, y quienes con gusto han aclarado mis dudas sobre el quehacer en el campo de la evolución molecular.

Mención especial merece Víctor Anaya Muñoz, biólogo, computólogo y apasionado de las matemáticas, que casualmente —además de generoso coautor que me ha acompañado en estos temas— es el padre de Mateo, y el mejor "ex" que me pude haber encontrado.

Por último, agradezco a los dos revisores de este libro por sus cuidadosos comentarios y sugerencias, que han sido importantes para mejorar este trabajo.

Este libro fue posible gracias al proyecto de CONACyT, "Estandarización e internacionalización de la ciencia en la posguerra" (número 152879).

PRÓLOGO

Arturo Becerra Bracho

Hoy en día con tres toques en la pantalla de la computadora se puede comparar la secuencia de un gen contra miles de genomas; en pocos segundos obtenemos una lista de secuencias similares a la que comparamos. Esta lista no sólo contiene resultados priorizados y soportados por su parecido, además, podemos indagar con otro *clic* su actividad metabólica, la estructura terciaria o su distribución filogenética, entre otros muchos datos del gen seleccionado. ¡Todo en unos segundos!

Es posible que un alumno de licenciatura no se sorprenda de este resultado ni de la rapidez para obtenerlo, y ello es claramente un asunto generacional y de la falta de conocimiento sobre la cadena de hechos que hizo esto posible. Algo similar ocurre con algunos colegas que se dedican a la evolución molecular o que usan herramientas bioinformáticas. Si bien sabemos y vivimos (los menos jóvenes) la historia reciente del desarrollo rampante del cómputo y su aplicación en la biología, también desconocemos, o pasamos por alto, las historias ocultas (y extremadamente interesantes) que se dieron para poder dar esos tres toques en la pantalla y obtener esos resultados.

No me refiero solamente a los antecedentes informáticos o técnicos, como el aparato electroforético de Tiselius, que medía más de cinco metros de largo, la ultracentrífuga descomunal que generó un premio Nobel, o los laboriosos trabajos de secuenciación de proteínas. Consideremos además el papel de las dependencias gubernamentales (en los Estados Unidos) y las instituciones privadas como la Fundación Rockefeller, la influencia de la Guerra Fría y las pruebas de armas atómicas en la asignación de recursos para la investigación de la naciente disciplina, así como

la clara postura eugenésica de algunas organizaciones y científicos que participaron en la fundación de la biología molecular.

Tomemos en cuenta también la narrativa histórica de las bases conceptuales del área, que tiene antiguas raíces en los trabajos de Georges Nuttall sobre la reacción de precipitina de principios del siglo veinte, pasando por la química de coloides, la doble hélice de Watson y Crick de los años cincuenta, la oposición a una visión molecular de la vida por los autores más importantes de la llamada "síntesis evolutiva moderna", hasta el trabajo fundacional de Zuckerkandl y Pauling y su influencia en lo que ahora llamamos genómica.

Si bien existen diferentes versiones de los antecedentes históricos de la disciplina, es claro que no están exentas de prejuicios o sesgos que los autores o protagonistas han incluido en la misma. El trabajo de Edna Suárez tiene un especial cuidado en este rubro y lo asocia con las condiciones del momento, ya que, como dice la autora, "los desarrollos científicos son parte de la historia cultural y social de su tiempo, y como tales deben ser adecuadamente contextualizados". Aunado a la recopilación de información antes mencionada y a su discusión, la autora incorpora datos y posturas que directamente obtuvo de entrevistar a protagonistas como Emilé Zuckerkandl, Roy J. Britten, Richard Dickerson, Francisco Ayala, Walter Fitch, Richard C. Lewontin, James Crow, Joe Felsenstein, Jonathan Marks, entre otros.

Por todo lo anterior, queda claro que el libro *Evolución y moléculas, La* molecularizacion *de la biología evolutiva en contexto,* escrito de manera inteligente y ameno por su autora, es una lectura obligada para los historiadores del área, para los alumnos de biología y, en especial, para los investigadores en el campo de la biología molecular, que por momentos olvidamos o desdeñamos la historia que existe detrás del *clic* al realizar un análisis genómico.

Diciembre de 2016.

INTRODUCCIÓN GENERAL

Molecularización no es una palabra de uso corriente en español. Tampoco lo es en inglés, idioma en el que fue acuñado por las historiadoras Soraya de Chadarevian y Hermke Kammimga para referirse al largo y complejo proceso de transformación de la biología y las ciencias de la vida tras la Segunda Guerra Mundial [1]. La "molecularización" describe el proceso de producción de nuevas alianzas entre la investigación científica, la industria y los Estados (principalmente las potencias occidentales de Europa y Norteamérica), que dio lugar, entre otras cosas, a la biomedicina. Como argumento en este libro, también dio lugar a nuevas formas de estudio de la evolución biológica, y a una disciplina: la evolución molecular.

Para los historiadores de la ciencia interesados en este periodo, la molecularización se relaciona con cambios dramáticos ligados a la llamada *cultura material* de la ciencia, es decir, la vida experimental del laboratorio y sus materiales y tecnologías, así como a su íntima relación con las preocupaciones de la economía y las políticas públicas. Las ideas, teorías y conceptos que hoy en día aceptan los científicos para explicar la enfermedad y su tratamiento, los mecanismos de la herencia biológica, o incluso los patrones y causas de la evolución, son resultado de tales alianzas. Por lejano que parezca, el origen y las implicaciones de esas concepciones que han modificado nuestra visión de los seres vivos se ubican en el panorama contradictorio de optimismo y ansiedad de las décadas inmediatas a la segunda posguerra. Cambios igualmente dramáticos, relacionados con las expectativas e intereses de ese periodo, se dieron en numerosas tecnologías, incluida —de manera sobresaliente— la incorporación de computadoras en la biología, así como en el volumen del financiamiento público y

privado que impulsó la atención a nuevos problemas y soluciones. En conjunto, estos cambios alteraron las relaciones entre la biología, la medicina y la antropología física, por citar algunas de las áreas más notorias involucradas en la consolidación de la evolución molecular. Al mismo tiempo, formaron parte de la *tecnopolítica* con la que se respondió a distintos retos y oportunidades del periodo de la Guerra Fría [2].

En este libro presento una narrativa histórica del estudio de las bases moleculares de la evolución, cuyo foco se encuentra en las primeras dos décadas de su desarrollo: de finales de los años cincuenta a los años setenta del siglo pasado. Los procesos cruciales de esta historia se localizan ahí: en ese corto tramo de tiempo en que nuevas técnicas, hallazgos y conceptos desembocaron en la formación de una nueva comunidad disciplinaria y una teoría propia, la teoría neutral de la evolución molecular.

Para reconstruir esta historia me apoyo en fuentes primarias publicadas, y en fuentes secundarias que han estado disponibles en los últimos veinte años. Con el objeto de afianzar una que otra interpretación, incorporo información obtenida en entrevistas realizadas entre 1992 y 2008 con actores destacados de esta historia (Emilé Zuckerkandl, Roy J. Britten, Richard Dickerson, Francisco Ayala, Walter Fitch, Richard C. Lewontin, James Crow, Joe Felsenstein, Jonathan Marks). Nunca, sin embargo, he dejado que mi trabajo sea guiado por la versión o los recuerdos personales de los protagonistas, algo que probablemente incomodará a algunos de mis colegas biólogos, pero que es ingrediente obligatorio de la labor crítica del historiador.

La periodización de este trabajo, sin embargo, no es particularmente estricta: la narrativa conduce a debates, e incluso escándalos, que alcanzaron hasta el inicio de la década de los noventa. Por otra parte, también discuto la conexión de los desarrollos de la posguerra con tecnologías y problemas que recorrieron prácticamente todo el siglo veinte. Si bien hago referencia a importantes antecedentes en los estudios serológicos (primeras décadas del siglo veinte), bioquímicos y cristalográficos (tercera y cuarta décadas), también explico por qué dichos desarrollos deben ser tratados de manera cuidadosa y escéptica en una historia de los actuales estudios de evolución molecular, so pena de ser víctima de lo que el historiador francés Georges Canguilhem llamaba

despectivamente el *virus del precursor*. Los desarrollos científicos son parte de la historia cultural y social de su tiempo, y como tales deben ser adecuadamente contextualizados. Sólo así accedemos a recuentos que muestren el desarrollo de la ciencia como parte íntima y significativa de la historia social global.

Ahora bien, es claro que no existe una reconstrucción o una narrativa única de la molecularización de la biología evolutiva. La historia, como la ciencia, no aporta reconstrucciones singulares ni dogmáticas de los procesos, sino soluciones parciales y razonadas, apoyadas en fuentes primarias y en literatura secundaria, de la cual se ha producido mucha en las últimas dos décadas. Pero vale decir que este libro sostiene dos tesis históricas generales, probablemente distintas a las que ofrecerían los practicantes de esta disciplina para explicar los orígenes de su campo.

La primera es que fueron los desarrollos experimentales independientes y *autónomos* de las cuestiones teóricas de la genética de poblaciones los que iniciaron el cambio de paisaje de la biología evolutiva molecular y no, como sostuvo el genetista de poblaciones Richard C. Lewontin, el debate sobre la carga genética de las mutaciones (*genetic load*), el hallazgo de grandes cantidades de variación genética en las poblaciones naturales (de la que él fue partícipe) y la teoría neutral de la evolución molecular (TNEM [3]). Este es el tema de la primera parte del libro. Cada capítulo se dedica a la historia y el impacto de diferentes técnicas e instrumentos moleculares en la construcción de nuevos fenómenos y clasificaciones evolutivas, extendiendo este desarrollo a los problemas de la biomedicina o de otras disciplinas biológicas en las que se insertaron esas nuevas herramientas. Esta primera tesis es más radical que el mero reconocimiento de la diversidad tecnológica: reconoce la profunda heterogeneidad de las prácticas científicas, y abandona resueltamente la idea de que *la ciencia es una y conduce a la construcción de teorías generales que luego son probadas por experimentos* [4]. Por el contrario, como argumento en este libro, las técnicas y prácticas heterogéneas de la molecularización de las ciencias de la vida produjeron resultados inesperados, estabilizaron fenómenos sorprendentes, reconstruyeron y retaron clasificaciones, revelaron características desconocidas de las macromoléculas orgánicas que afectaron la visión que se tenía de la evolu-

ción y que no se relacionaban necesariamente con la teoría matemática de la genética de poblaciones.

La segunda tesis sostiene que los diferentes debates y controversias entre evolucionistas moleculares y organísmicos, entre neutralistas y seleccionistas, y aun dentro de los mismos evolucionistas moleculares fueron paradójicamente el "pegamento" que mantuvo unidas a tradiciones científicas distintas, al menos por un par de décadas. Es en esos intercambios y en la *flexibilidad interpretativa* [5] de los diferentes conceptos de la evolución molecular (como el "reloj molecular"), que se dio la posibilidad de integrar el trabajo y las identidades socio-profesionales de científicos con formaciones y objetivos tan diversos. Se trató de un proceso histórico, por eso mismo contingente, y no de una voluntad llamada a *unificar* la ciencia bajo una nueva teoría. Más aún, a lo largo del libro haré énfasis en el lugar que ocuparon esos debates y diferencias como parte de un contexto más amplio, cargado de ansiedades y preocupaciones: el de la Guerra Fría, que es parte indisoluble de los principales desarrollos científicos que se narran en este libro.

Concluyo esta introducción con algunas ideas generales que lo animan, y con una breve descripción de su estructura.

El lugar de la evolución molecular en la biología del siglo XX

La biomedicina y la biología de la posguerra no pueden comprenderse sin el impacto de los recursos y preocupaciones que caracterizaron la enorme inversión en cienica y en tecnología del periodo conocido como la Guerra Fría, el cual se extiende de finales de la década de 1940 (el inicio de la Guerra de Corea) hasta la caída del muro de Berlín en 1989. Al mismo tiempo que este contexto configuró las condiciones en que se desarrolló la ciencia contemporánea, las ciencias de la vida proveyeron nuevas preguntas y posibles respuestas al cargado ambiente de la confrontación bipolar. Como veremos en varios capítulos, tanto la preocupación política por los efectos de la radiación (la lluvia atómica o *atomic fallout*), como los proyectos de salud pública en el mundo industrializado y el entonces llamado Tercer Mundo, formaron parte del contexto en el cual se investigó y se debatió la evolución biológica dentro del ámbito de unas ciencias de la vida moleculares [6].

Este libro no trata solamente de la emergencia de la evolución molecular. En particular, no es un libro que trate del impacto unidireccional de la biología molecular en los estudios evolutivos y las indudables e importantes transformaciones que esto trajo en torno a la comprensión de la historia de la vida. Es también un estudio que busca revelar, así sea de manera discreta, los efectos que una biología evolutiva *molecularizada* ha tenido en el resto de la biología. Si se toma en serio la frase de Theodosius Dobshansky, en el sentido de que "nada tiene sentido en biología, si no es a la luz de la evolución", uno puede reconocer la multitud de efectos que han inundado cada rincón de la biología a partir del estudio de las bases moleculares de la evolución. Se ha modificado la manera en que los fenómenos básicos de los seres vivos son analizados, ya sea espacialmente (como en la filogeografía) o, de modo más obvio, temporalmente. En particular, ha jugado un papel notable en el reciente campo de la genómica y el análisis de grandes cantidades de datos, la llamada *data-driven research* [7]. Al desarrollar sus propias herramientas, especialmente adecuadas para su trabajo, es decir, bases de datos, matrices, y programas de computadoras para comparar y analizar secuencias de proteínas y DNA con fines filogenéticos, muchos evolucionistas moleculares se encontraron particularmente bien situados para tener un impacto en el nacimiento y desarrollo de la nueva *biología de la información* [8].

Con su retórica egocéntrica, los genetistas moleculares, los biotecnólogos y bioinformáticos que se han apropiado de todo campo que termina en "ómica" (la genómica, la proteómica, la transcriptómica), así como del aura futurista del Proyecto Genoma Humano, se han olvidado de los problemas y herramientas que la evolución molecular desarrolló por primera vez hace cinco décadas [9]. Lo mismo ha sucedido con muchos historiadores, que no reconocen los vínculos entre la biología comparada a nivel molecular, y la actual genómica funcional. Así, por ejemplo, uno de los primeros programas computacionales para analizar la similitud entre varias secuencias de proteínas, con la finalidad de construir un árbol filogenético, fue desarrollado en 1967 por Walter M. Fitch; un análisis similar anterior había sido realizado por Margaret O. Dayhoff, encargada de editar los primeros *Atlas de secuencias y estructuras de proteínas* y quien desarrolló las primeras

matrices de sustitución en la década de los sesenta. Tanto Fitch como Dayhoff tuvieron acceso a las pocas secuencias de proteínas que se conocían en esa época. Fitch utilizó su programa para comparar las veinte secuencias de citocromo C conocidas, que habían sido obtenidas por Emmanuel Margoliash, un bioquímico de los Laboratorios Abbot en Chicago, celosamente comprometido con el estudio de la evolución a nivel molecular, y cuyo principal objetivo en esa época era "la reconstrucción del árbol de la vida utilizando una sola molécula [11]". El programa de Fitch fue el primero en implementar los así llamados "métodos de distancia" para cuantificar las diferencias entre secuencias moleculares, que hoy en día son incorporados comúnmente en casi cada software utilizado en estudios de genómica comparada, que es la base de la genómica funcional. En cambio, Dayhoff utilizó los algoritmos comparativos para tener acceso a su primera y rudimentaria base de datos de secuencias de aminoácidos, una aplicación que al día de hoy sigue siendo la más importante aportación de la evolución molecular a la bioinformática en general. Quizás sin exagerar podemos decir que la evolución molecular fue uno de los primeros campos de la biología en los que regularmente se realizó una mezcla de experimentos "húmedos" (*wet*) y secos (*dry*, o como también se conocen, *in silico* [12]).

No voy a defender la tesis de que la genómica comparada (y por tanto la funcional) se originaron en las herramientas de la filogenética molecular, aunque este libro proporciona elementos para una visión histórica amplia del impacto de las computadoras en la biología. Conforme la molecularización de la biología progresó entre las décadas de 1970 a 1990, la acumulación de secuencias de proteínas y posteriormente de ácidos nucleicos provocó que resultara urgente el manejo adecuado de esa información. La creación y consolidación de bases de datos como una herramienta para almacenar, extraer (*retrieve*), y analizar los datos, es parte de una segunda transformación de la biología del siglo veinte que se monta sobre la primera, la molecularización. En dicha transformación, las herramientas de análisis desarrolladas por los evolucionistas moleculares fueron utilizadas, diversificadas y renovadas, en un proceso que es el que hoy en día atestiguamos. El campo de la evolución molecular se encontraba particularmente bien situado para jugar un papel en este nuevo contexto de

investigación, pese a que suene paradójico para aquellos que consideran la evolución un tema pasado de moda. Sus practicantes de hace cinco décadas fueron capaces no sólo de sacar ventaja a las nuevas herramientas de la secuenciación y el análisis cuantitativo, sino de hacer contribuciones fundamentales a la caja de herramientas de la genómica [13]. No es, de hecho, una coincidencia que el primer biólogo que utilizó el popular programa estadístico BLAST, y uno de los más productivos creadores de software de análisis de secuencias, sea un sistemático [14].

Si bien algunos de los logros más relevantes de la evolución molecular en las últimas décadas han tenido que ver con las nuevas capacidades de la filogenética molecular, como el establecimiento de la cercana relación ancestral entre los seres humanos y los primates, o más importante aún, la representación actual de la vida que la divide en tres grandes dominios (Archaea, Bacteria y Eucarya) o incluso en dos (Archaea y Bacteria), no toda la evolución molecular consiste en el análisis comparado y el establecimiento de *patrones* evolutivos [15]. El estudio de la variación genética y el desarrollo de modelos matemáticos ha conducido a una visión más sofisticada de los mecanismos que explican la evolución. El debate entre neutralistas y seleccionistas parece haber quedado en el pasado, y la idea que predomina hoy en día es la de un gradiente de fuerzas evolutivas, que van desde las fuerzas estocásticas hasta las más deterministas actuando a nivel molecular (Dietrich 2006). Esta concepción pluralista de las fuerzas de la evolución ha sentado las bases para una comprensión más sofisticada de la acción de la selección natural, que ha hecho a un lado el llamado "endurecimiento" de la síntesis moderna. De hecho, fue en el contexto del estudio de la función y la evolución de las proteínas que el asunto de las restricciones estructurales (o su ausencia) apareció por primera vez en la biología evolutiva de la segunda mitad del siglo veinte [16].

La estructura de este libro

Este libro se centra en un periodo concreto de la molecularización de la biología evolutiva: las dos décadas que transcurren entre finales de los años cincuenta del siglo pasado y la década de los setenta. Sin embargo, en algunas ocasiones retrocede a las décadas de antes de la Segunda Guerra Mundial, o al periodo de

entreguerras, y en otras se extiende hasta bien entrada la década de 1980. Esto no es todo. Como mencioné, el recuento que presento reconoce la pluralidad de la ciencia como su punto de partida, y su objetivo es contribuir a asentar la perspectiva de que la ciencia no es una actividad o institución unitaria, sino constituida por diversas tradiciones de trabajo (*working practices*, en palabras de John Pickstone), que se han desarrollado en diferentes momentos de la historia alrededor de distintos fines o metas epistémicas. De hecho, por mucho tiempo se habló en plural de *las ciencias* para enfatizar la gran diversidad de estas actividades. Teorizar no lo es todo en "la ciencia". Los científicos, y especialmente los biólogos, no solamente hacen muchas cosas, sino que los principales objetivos de su quehacer no siempre consisten en probar o construir teorías. Los distintos conjuntos de prácticas han sido llamados previamente *estilos de pensamiento científico* por Ian Hacking, o *prácticas de trabajo* por John Pickstone. Yo prefiero llamarlas simplemente *tradiciones científicas*, siguiendo los agudos comentarios de Stephen Toulmin; término que tomo prestado y que muchos otros han utilizado previamente, aunque de forma distinta [17].

De esta visión general de la heterogeneidad de la ciencia, se sigue una particular visión de las disciplinas científicas que es presentada y da forma al presente trabajo. La diversidad de tradiciones que conformaron a la evolución molecular es reconstruida en la primera parte del libro. En cambio, la consolidación de la identidad socio-profesional de la evolución molecular es el objeto de la segunda parte. El libro inicia con un capítulo que profundiza estas nociones, y que presenta los desarrollos del campo de la historia de la biología molecular (es decir, la *historiografía* de esta área) en las últimas décadas. El capítulo uno provee los elementos para entender por qué las narrativas profesionales de la ciencia necesariamente no son las mismas que las que escriben los protagonistas de esas historias. Este hecho es particularmente importante en la escritura de la ciencia reciente, en la cual es probable que algunos de esos protagonistas se encuentren vivos y los historiadores tengan acceso a ellos. *Una historia basada en entrevistas no es historia; en el mejor de los casos es reportaje, en el peor es legitimación de una reconstrucción sesgada, e incluso interesada, de los eventos históricos* [18]. Ello no quiere decir que los historiadores

no aprovechemos ese acceso directo para apuntalar hipótesis, cruzar referencias, u obtener indicios.

El capítulo dos se sumerge en la primera parte del siglo XX, situando en ese contexto los inicios de la serología y de la bioquímica comparada. La serología fue y sigue siendo una práctica de conocimiento de las relaciones entre especies y poblaciones humanas con un enorme impacto en las décadas del periodo de entreguerras y en las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial, especialmente en el trabajo de Alan Boyden. Posteriormente, en el capítulo seis, los estudios inmunológicos de Morris Goodman, que derivaron en buena parte de la serología, sirven como un eslabón entre la primera y segunda parte. Por su lado, la bioquímica comparada, si bien fue y continua siendo una tradición importante en el conocimiento de la diversidad del metabolismo, se sitúa como una de las tradiciones relegadas por el enfoque *informacional* de la biología molecular de la posguerra. Este lugar "secundario" amerita una mayor investigación de los historiadores de la biología en el futuro.

El capítulo tres se refiere a los importantes avances de la química de proteínas en las décadas de 1950 y 1960. El conocimiento médico y bioquímico de la hemoglobina y posteriormente de otras proteínas, así como el desarrollo de técnicas y tecnologías novedosas en el contexto de la Guerra Fría constituyen el fondo sobre el cual ocurrió un cambio de perspectiva hacia lo que hoy conocemos como "moléculas informacionales". Esto es especialmente claro en el trabajo de Christian Anfinsen, Emilé Zuckerkandl y Linus Pauling, pero estos tres protagonistas solamente fueron la punta del iceberg de los incontables desarrollos de la química de proteínas en esos años.

El capítulo cuatro, en cambio, se centra en el desarrollo de una tecnología de la *nueva generación*: la hibridación de ácidos nucleicos, y el descubrimiento de secuencias altamente repetidas en los genomas eucariontes, el entonces llamado "DNA satélite". Esto ocurre en el momento preciso en que se da un cambio del interés por las proteínas hacia la creciente investigación en ácidos nucleicos después de 1953. Asimismo, este capítulo reconstruye uno de los episodios más escandalosos y menos conocidos del estudio de la evolución a nivel molecular: el uso de la hibridación en la

resolución de la tricotomía de los grandes primates (y sus consecuencias en la filogenia de las aves).

El capítulo cinco se centra en un grupo de técnicas y tecnologías que revolucionaron las prácticas y los conocimientos de la biomedicina, la genética de poblaciones, la antropología física y —en sus inicios— también la taxonomía molecular: la electroforesis en gel. A diferencia de su antecesor, el llamado instrumento de Tiselius, la nueva electroforesis "de zona" era económica, fácil de transportar y de realizar, y abrió la puerta a una nueva visión de la variabilidad genética en las poblaciones. Mientras que las tecnologías y la cultura experimental que se revisan en los capítulos dos al cuatro pertenecen a tradiciones estrictamente experimentales, frecuentemente los hallazgos relacionados con la electroforesis han sido interpretados como el resultado de las necesidades teóricas de la genética de poblaciones. En este libro, y en artículos anteriores, he criticado esta visión, junto con mi colega Michael Dietrich [19].

El capítulo seis, que se ocupa del trabajo del antropólogo molecular Morris Goodman, ofrece un recuento corto de la obra de un científico que ejemplifica la transición del enfoque inmunológico y centrado en proteínas, al actual enfoque molecular y a una mayor sofisticación en los aspectos teóricos de la sistemática. Asimismo, regresa la atención al asunto siempre polémico de la evolución del "hombre". Curiosamente, hasta este punto de la historia, los protagonistas de la misma no se llamaban, ni se consideraban a sí mismos *biólogos moleculares*. Eran químicos de proteínas, bioquímicos, incluso biofísicos e inmunólogos, pero no biólogos moleculares.

La segunda parte del libro consiste en dos capítulos. El capítulo siete analiza el discurso utilizado por los evolucionistas moleculares, mediante el cual produjeron una nueva autoridad científica. Se aboca a los usos de los conceptos de "moléculas informacionales" y "reloj molecular" en la constitución de su identidad profesional. También analiza otras dinámicas de poder académico implícitas en la introducción de las computadoras, y en las relaciones de género, mediante la atención al trabajo de Margaret O. Dayhoff. Esto sienta las bases para que en el capítulo ocho se revise el lugar de dos debates entrelazados: el debate entre neutralistas y seleccionistas (como reacción a la publicación de dos versiones

de la teoría neutral de la evolución molecular), y el debate en torno a la evolución del "hombre" y los primates.

Una última anotación a este respecto: como ha hecho notar uno de los revisores de este libro, el lenguaje de los primeros evolucionistas moleculares revela —no podría ser de otra manera— el estado de las relaciones de género en esa época. Todos los protagonistas de mi historia hablan de la evolución *del hombre*. Así pues, he hecho un esfuerzo por introducir el término "ser humano" donde me es posible y donde su uso depende exclusivamente de mi reconstrucción. En los demás lugares, en cambio, he respetado el lenguaje de los actores de mi historia marcándolo entre comillas.

PRIMERA PARTE

LAS HERRAMIENTAS Y LAS PRÁCTICAS. LA CULTURA MOLECULAR Y LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA

CAPÍTULO UNO.
LAS TRANSFORMACIONES DE LA BIOLOGÍA AL CONCLUIR EL SIGLO XX

1. INTRODUCCIÓN

Si el siglo diecinueve fue el siglo de la proliferación de las disciplinas biológicas, el siglo veinte puede ser descrito —en buena parte— como el de su *molecularización.* Es cierto que las disciplinas de la historia natural continuaron su fortalecimiento durante el siglo pasado, y que ha sido descalificada la dicotomía planteada por el historiador Garland Allen entre una biología naturalista y una experimental, con la segunda como ganadora[1]. Pero aun las ramas más cercanas al trabajo de campo y el estudio de las poblaciones naturales, se apoyan hoy en día en el conocimiento de la estructura y función de las macromoléculas biológicas. Comúnmente se asocia esta visión a la "biología molecular", y se olvida que durante la mayor parte del siglo pasado este enfoque se concentró en el estudio de las proteínas, no de los ácidos nucleicos.

Debemos ser cuidadosos al hablar de "la biología del siglo veinte", o al pretender buscar relaciones de parentesco donde no las hay. No existe algo así como la "prehistoria" de un campo de investigación, así que no podemos hablar fácilmente de los desarrollos de la primera mitad del siglo veinte como antecesores de lo que hoy conocemos como evolución molecular. Los intentos por utilizar moléculas o, más precisamente, reacciones moleculares y algunas características químicas de las moléculas, ya fuera como *evidencia*, *caracteres* o *marcadores* útiles para la resolución de preguntas sobre la evolución biológica, se iniciaron en las primeras décadas del siglo veinte, en conexión estrecha con problemas contemporáneos de la medicina y el estudio de la variación de poblaciones humanas[2].

La mayoría de los científicos involucrados en esta empresa en la primera mitad del siglo pasado contaban con una carrera profesional bien consolidada en distintas áreas de la medicina (como la bacteriología, o las nuevas disciplinas de la hematología y la inmunología), lo cual les daba suficiente libertad para salirse de los caminos establecidos. Al mismo tiempo, se encontraron en contextos institucionales que favorecieron la particular combinación del enfoque experimental con las prácticas del naturalista. El nacimiento de un campo de investigación o una disciplina, sin embargo, no es una empresa individual. Y dado que a ningún historiador le gustaría ver revivido al famoso "virus del precursor" del que hablaba Georges Canguilhem, es importante destacar la estrecha relación de esos intentos con los desarrollos y preocupaciones contemporáneas de las ciencias de la vida, en lugar de verlos como premoniciones del siglo XXI.

Una visión relativamente común de la historia de la biología del siglo veinte separa el antes y el después de la Segunda Guerra Mundial con una narrativa que dice más o menos así: "antes de la guerra, prácticamente no existía el enfoque de poblaciones; debido al pensamiento tipológico predominante, el estudio de las poblaciones humanas se acercaba a la ciencia racial y a la doctrina eugenésica, identificación que llegó a su clímax con los excesos del nazismo. La biología de la segunda posguerra, por el contrario, es esencialmente poblacional y representa a la variación de las poblaciones como clinas o gradientes, por lo que desarrolla un concepto de raza (especialmente de razas humanas) que es estrictamente biológico y basado en la distribución geográfica discreta de poblaciones con frecuencias génicas distintas, eliminando así las acepciones cultural y socialmente aberrantes de dicho concepto y las ideas de la eugenesia".

Si bien esta descripción simplifica las posiciones y puede parecer una caricatura, existen autores que de hecho han retratado de esta manera el paso del periodo previo al posterior a la guerra. Más aún, esta narrativa sigue siendo una representación frecuente de la historia que comparten los biólogos y los antropólogos físicos. Los más importantes promotores de esta versión, probablemente (y no por casualidad), fueron dos actores profundamente involucrados y partícipes de la historia de la biología en ese periodo y en la promoción de la visión "poblacional": el sistema-

tista Ernst Mayr, y el genetista de poblaciones Theodosius Dobzhansky [3]. Incluso historiadores profesionales como Daniel Kevles han contribuido a legitimar esa visión historiográfica, con profundas consecuencias para un análisis crítico y serio de las conexiones de la genética y la medicina de la posguerra con la ciencia racial, eugenecista y de poblaciones que recorre el largo siglo veinte [4].

La visión de los historiadores hoy en día es distinta. Numerosos autores han hecho ver, con muchos ejemplos, no sólo las conexiones entre la ciencia racial y la eugenesia de la primera mitad del siglo veinte con desarrollos más actuales (por ejemplo, en diversos proyectos genómicos nacionales y en la biomedicina), sino que —inversamente— han revelado la amplitud y diversidad de la investigación en torno a poblaciones humanas (no razas) en aquellas décadas [5]. Este hecho será claro en el siguiente capítulo (al hablar de la serología) y en el capítulo tres, al hablar de la relación entre eugenesia y biomedicina en la década de 1960. Sin embargo, pese a su importancia para una visión más matizada del largo siglo veinte, para los fines de este libro tiene mayor relevancia centrarnos en los efectos de la molecularización.

La comprensión del fenómeno de la herencia en términos de los ácidos nucleicos es el resultado más notorio del largo proceso de molecularización de la biología. Sin embargo, durante muchas décadas ese no fue el avance más relevante en términos de las prácticas de la biología, y la molecularización de las ciencias de la vida no se limitó a las fronteras de la genética ni mucho menos de los ácidos nucleicos. La perspectiva molecular impactó prácticamente cada campo de la investigación biológica y médica del siglo pasado, si bien fue más exitosa en unos campos que en otros; particularmente, su impacto se sintió en los estudios de la *química de proteínas*, moléculas que hasta mediados de los años cincuenta se consideraba que explicaban la especificidad biológica de las enzimas, las hormonas, los anticuerpos, los genes y los virus. Entre la década de 1930 y la de 1950, diversas áreas de la investigación biológica se convirtieron en actividades sofisticadas con altos requerimientos financieros y técnicos, y en algunos laboratorios selectos (el Instituto Rockefeller de Nueva York, la Universidad de Uppsala, Caltech) los microscopios y la cristalería fueron sustituidos por ultracentrífugas, microscopios electrónicos y aparatos de electroforesis [6]. La molecularización alteró el paisaje de

la biología, además de sus relaciones con la industria, los gobiernos, y la sociedad en general. Si nos restringimos a su impacto en la biología, la molecularización transformó a la fisiología en bioquímica, a buena parte de la embriología en biología del desarrollo, y se detuvo apenas (aunque no completamente) en la molecularización de la ecología y la biología de poblaciones. El objeto de este libro es contar la historia de la molecularización del campo de conocimiento más integrador y central dentro de las ciencias de la vida: la biología evolutiva.

2. HERRAMIENTAS, PRÁCTICAS Y TRANSFORMACIONES MATERIALES DE LA BIOLOGÍA

Es imposible hablar de este proceso, que ocurrió con renovada fuerza a partir de la tercera década del siglo veinte (el periodo entre las dos grandes guerras mundiales), sin hablar del papel que jugaron las fundaciones privadas en el financiamiento y dirección de la investigación científica, particularmente en las ciencias biológicas. Sin embargo, dado que este es uno de los temas más tratados en la historiografía de las ciencias de la vida y de la biología molecular, y que su influencia disminuyó notablemente en las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial (el centro de este libro) dedicaré relativamente poco espacio al asunto. La Fundación Rockefeller, y en menor grado la Carnegie Institution de Washington y otras fundaciones más locales, jugaron un papel central en el despegue de esta historia en las décadas previas a la guerra. En los años veinte habían sufrido grandes transformaciones administrativas que las orientaron a crear procesos más eficientes para lograr sus metas. Esto ocurría tras décadas de acumulación de capital, experiencia y grandes sumas de dinero repartidas en objetivos duraderos (por ejemplo, a partir de 1904 se inicia con fondos de la Rockefeller la construcción de la Universidad de Chicago). Al ser las fundaciones la principal fuente de financiamiento de la ciencia y las humanidades en los Estados Unidos y parte de Europa, había todavía mucho de espontáneo y amateur con la manera cómo se decidía repartir los fondos, y una gran dispersión (o falta de foco) en sus metas [7].

Con esta problemática en su mira, la Fundación Rockefeller creó en 1932 una División de Ciencias Naturales para lidiar con lo

que percibía como el retraso de la biología y la medicina frente a los grandes avances de la física y la química de las décadas anteriores. En concreto, esto significó concentrar su apoyo en científicos y proyectos con grandes capacidades administrativas y de liderazgo, dispuestos a incorporar los avances tecnológicos de la física y la química en la solución de problemas básicos de lo que entonces reveladoramente se llamaba la "ciencia del hombre", es decir, la biología, como la herencia y el metabolismo. La Rockefeller había donado fuertes sumas al Eugenics Record Office dirigido por Charles Davenport en el Laboratorio Cold Spring Harbor en Nueva York, y siguió donando durante los años treinta al Instituto Kaiser Wilhem de Antropología, Herencia Humana y Eugenesia en Berlín. A mediados de los años treinta era claro que este no era el camino correcto para producir conocimiento confiable de los procesos vitales. La genética clásica en manos de Thomas H. Morgan, sus discípulos y muchos otros, había mostrado los tambaleantes fundamentos científicos de la eugenesia. A partir de ahí, como veremos en los capítulos tres al cinco, la Rockefeller se concentró en la "transferencia de tecnologías", es decir, el uso deliberado y sistemático de los instrumentos de la física y la química en la biología, con la esperanza de que este rodeo diera eventualmente resultados más confiables acerca de "los procesos vitales [8]". Es en ese contexto que en 1938 Warren Weaver, director de la División de Ciencias Naturales de la Rockefeller acuñó el término "biología molecular". Aun así, ésta no se convertiría en una profesión, ni en una etiqueta para nombrar a un grupo de científicos, sino hasta bien entrada la segunda mitad del siglo veinte, a fines de 1960 [9].

El término "molecularización" fue introducido por las historiadoras Soraya de Chadarevian y Harmke Kamminga en 1998, en un volumen dedicado a describir las perspectivas estratégicas de la biología y la medicina que se centraban en las moléculas. De Chadarevian y Kamminga se hicieron eco de la investigación histórica de la década anterior, que apuntaba al periodo después de la Segunda Guerra Mundial como una era de "creación de alianzas entre el laboratorio, la clínica y la industria, que resultaba de la identificación, producción, circulación, y usos de las moléculas en la investigación biológica y en la explicación y tratamiento de las enfermedades [10]". Más importante aún fue el énfasis de

estas autoras en la relación flexible y contingente entre los científicos, la industria y los gobiernos, lo cual implicaba que la molecularización se refería a las prácticas científicas y a las interacciones entre grupos, que a su vez resultaban en una consiguiente transformación de la organización completa del trabajo en las ciencias de la vida. Con otras palabras, la molecularización ha sido una cascada de eventos que ha alterado profundamente el significado y las implicaciones del estudio de la vida en las últimas siete décadas.

En 1998 hacía ya tres décadas que los biólogos moleculares habían comenzado a escribir sus propios recuentos históricos: narrativas autobiográficas que legitimaban su participación en algunos eventos emblemáticos, que distorsionaba la participación de otros actores, así como de los factores históricos que habían impactado a la biología [11]. Estos escritos no fueron poca cosa. Promovieron una visión de la biología molecular y, en particular, del estudio de la herencia en el siglo veinte, que influenció a historiadores notables y experimentados, como Robert Olby, cuyo libro *The Path to the Double Helix* es precisamente eso: un largo camino que inevitablemente conduce de la química de coloides de inicios del siglo veinte a la doble hélice de Watson y Crick en los años cincuenta del siglo pasado. No es de sorprender, pues, que la primera generación de historiadores profesionales que se distanció de tales narrativas, lo haya hecho enfatizando la preponderancia del "paradigma de las proteínas" a lo largo del siglo veinte, y redimensionando (reduciendo) el papel del DNA a su justa talla [12]. Asimismo, esos historiadores criticaron la "legitimación" de la historia escrita por científicos de una generación previa, que han extendido sus influyentes narrativas hasta el nacimiento de la genómica del siglo XXI [13].

La transformación de las ciencias de la vida no ha estado libre de conflictos, ni ocurrió al mismo ritmo ni con la misma intensidad en todos los campos de investigación. Por ello es más preciso hablar de las muchas transformaciones de la investigación biológica disparadas por su molecularización en las últimas décadas. Pese a esa diversidad, a inicios de la década de 1960, *la visión molecular de la vida,* para tomar la expresión de Lily Kay, era ya una tendencia dominante, respaldada por un prestigio científico cre-

ciente, una comunidad vociferante, y crecientes alianzas financieras e institucionales [14].

Para muchos científicos la molecularización marcó el inicio de una competencia continua por recursos humanos, económicos e institucionales en la nueva ecología disciplinaria de la biología [15]. En esta "ecología", las identidades profesionales previas se perdían, y las nuevas no habían nacido: los biólogos moleculares no se llamaron de esa manera sino hasta finales de la década de 1960, tres décadas después de que Weaver inventara el término. Hasta entonces se llamaban químicos de proteínas, biofísicos (el nombre preferido en el Reino Unido), bioquímicos, e incluso antropólogos físicos e inmunólogos [16]. La imparable aparición en la escena académica de esta variada población, como veremos en la segunda parte de este libro, provocó airadas defensas, debates, y un contrataque importante por parte de los biólogos tradicionales, encabezados por tres de los evolucionistas más reconocidos hasta ese momento: los llamados *arquitectos* de la síntesis evolutiva moderna, el paleontólogo George G. Simpson, el taxónomo y naturalista Ernst Mayr, y el genetista Theodosius Dobzhansky.

En cambio, para otros, la perspectiva molecular significó antes que nada la oportunidad de domesticar y desarrollar las nuevas técnicas e instrumentos moleculares, aplicándolas a distintos problemas y campos de investigación. En muchos laboratorios de la década de 1960, especialmente en los Estados Unidos, grupos de investigadores y científicos individuales comenzaron a plantear diversas preguntas de la biología evolutiva (los patrones y los mecanismos de la evolución) con las nuevas herramientas. Problemas que tradicionalmente se habían considerado objeto de estudio de la genética de poblaciones, la paleontología, la sistemática y, de manera general, la biología comparada, comenzaron a ser estudiados con las técnicas moleculares. Señalemos que muy pocos de esos investigadores tenían experiencia previa en el campo de la biología evolutiva. La gran mayoría de ellos aprendieron las bases de la evolución biológica sobre el camino, algunos con relativa humildad como el Premio Nobel de Química (1972), Christian Anfinsen, quien publicó uno de los primeros libros del nuevo campo, *The Molecular Basis of Evolution* (1959). Otros, como Walter Fitch, aprendieron como reacción frente a las críticas de evolucionistas experimentados, y de los debates y posterior cola-

boración con los evolucionistas organísmicos. La excepción fueron los genetistas de poblaciones, científicos como Motoo Kimura y Jack King, quienes desde el principio de la transformación molecular de la biología evolutiva estaban familiarizados con las discusiones en torno a la cantidad de variabilidad genética presente en las poblaciones naturales y los mecanismos de la evolución. El resultado de todas estas intervenciones y de la nueva perspectiva no consistió en dar respuestas "moleculares" a las mismas preguntas, sino en una reformulación de los problemas y las preguntas, en el establecimiento de nuevos hechos de la evolución desconocidos para la biología de organismos, y en un panorama profundamente alterado de la historia de la vida en la Tierra.

En muchos casos las técnicas, métodos y tecnologías que se aplicaron al conocimiento de la evolución en la segunda mitad del siglo veinte provenían de otros campos de estudio, como la inmunología, la bioquímica, la cristalografía, la química de proteínas, la biofísica y la combinación de esas prácticas que hacia la década de 1960 dio lugar a la biología molecular. Con frecuencia esas nuevas herramientas simplemente fueron adoptadas y domesticadas para atajar los problemas tradicionales de la biología evolutiva. Este es el caso de las muchas variantes de la electroforesis, que tiene su origen en el estudio químico de las proteínas (capítulo cinco). También, el caso de las reacciones serológicas que se adaptaron desde principios del siglo veinte para medir la "especificidad" y las relaciones entre especies (capítulo dos). En otros casos, en cambio, el desarrollo de nuevas técnicas experimentales se dio de la mano con su aplicación en cuestiones evolutivas, como en el caso de la hibridación de ácidos nucleicos (capítulo cuatro) y, en estrecha relación con la biomedicina, en la secuenciación de proteínas (capítulos tres y cinco). Incluso puede hablarse de diferentes generaciones de técnicas. Una primera generación, que incorporó y manipuló avances de la química y la física, como la electroforesis; y una segunda, que desarrolla técnicas que incorporaron a los nuevos fenómenos establecidos por la biología molecular, como la hibridación de ácidos nucleicos, la cual aprovecha los estudios sobre la estructura complementaria de las dos cadenas del DNA.

Las nuevas herramientas produjeron a su vez nuevas representaciones y formas de comprender la biología evolutiva, es decir los patrones de cambio de las especies y los mecanismos por los que esto ocurre. La mayoría de ellas aportaban datos cuantitativos y una pretendida objetividad de la que supuestamente carecían las herramientas tradicionales del naturalista y el anatomista. No era lo mismo aportar datos de la similitud, u "homología genética" entre dos especies (como la llamaban Eric Bolton y Roy Britten a finales de los años 1950 e inicios de los 1960, ignorando el significado evolutivo establecido del concepto), medida como porcentaje de hibridación de sus cadenas de DNA, que narrar la embriología comparada de los distintos órganos, o sopesar ciertos caracteres como más importantes que otros, apoyándose en la experiencia del clasificador (como hacían constantemente Mayr y Simpson [17]). Estas herramientas y actitudes de investigación divergentes, como señalé, estuvieron en el centro de diversos conflictos y controversias entre los nuevos "biólogos moleculares" (que, repito, no se llamaban así sino hasta fines de los 1960), y los biólogos cuyo objeto de interés eran los organismos, lo que Ernst Mayr llamaba "biología clásica" (para diferenciarla de la palabra que usaban sus rivales: "vieja").

Las diferencias tenían que ver con cuestiones de fondo, como el valor *superior* de las *moléculas informacionales* (concepto inventado en el marco de la cibernética de la posguerra), es decir, proteínas y ácidos nucleicos, como marcadores o evidencia de la evolución y de las relaciones filogenéticas, frente a los marcadores morfológicos. O la supuesta constancia de la tasa de evolución conocida como la *hipótesis del reloj molecular*, la cual transformaba la evolución de un proceso histórico afectado en su velocidad por incontables contingencias, en un fenómeno estadístico similar al decaimiento radioactivo, tan presente en los imaginarios científicos —y populares— en esos años. Asimismo, era transformadora la idea de que las proteínas podían cambiar, que una fracción —en ocasiones importante— de sus aminoácidos podían ser sustituidos, sin que ello "violara" su función, como lo describió por primera vez en la década de los cincuenta Anfinsen, en sus estudios termodinámicos de la ribonucleasa. Estos debates, el más importante de los cuales fue la controversia desatada a partir de 1968 entre neutralistas y seleccionistas, y muchos otros debates

(como el que se dio en torno al tiempo de divergencia entre humanos y primates, o la famosa tricotomía de los primates, etc.) se localizaron en el marco de una confrontación más honda entre dos tipos de biología diferentes y distantes en sus métodos, objetivos y valores. Todos estos conflictos y discusiones reconfiguraron las fronteras de la biología, y mostraron cómo podía interpretarse de diferentes maneras el "mismo" fenómeno. Nos dicen también algo muy importante acerca de los *valores* (epistémicos) de estas dos comunidades. La *economía moral de la ciencia* nos ayuda a explicar no sólo los frecuentes malos entendidos, sino la conformación de dos identidades socio-profesional bien definidas a inicios de la década de 1970 [18]. Y es solamente en los últimos veinticinco años que se puede hablar de una comunidad o una perspectiva de estudio de las bases moleculares de la evolución, en lugar de dos comunidades militantes en conflicto por un dominio.

De hecho, esa rivalidad tiene una larga historia. La biología molecular, o las prácticas que posteriormente se autonombrarían así, surgió en el periodo entre las dos guerras como una alternativa a los estudios más holísticos y organísmicos de la vida. La empresa entera se enfocó en el estudio de los mecanismos fisicoquímicos fundamentales de la vida, en particular la herencia, y explícitamente dejó fuera de ella cuestiones centrales de la biología, como la evolución y la ecología [19]. Aunque este enfoque no estuvo libre de disputas y conflictos, su discurso y sus prácticas fueron moldeadas por este ideal. Para ello contó, como mencioné arriba, con al apoyo financiero de grandes fundaciones, en particular la Fundación Rockefeller, que a partir de los años treinta destinó buena parte de su inversión en esta área a la transferencia tecnológica de la física y la química a la biología (con relativo éxito [20]). Resulta por ello en verdad intrigante encontrar, en un solo término, las dos palabras que describen al difícil matrimonio que es el objeto de este libro: evolución y moléculas.

Difícil como fue, para inicios de la década de 1970 el nuevo enfoque molecular de la evolución (que significa la aplicación exitosa de las nuevas prácticas, conceptos y herramientas a los problemas de las relaciones de ancestría, la especiación y la adaptación) había echado raíces. El *Journal of Molecular Evolution*, fundado en 1971, tuvo por muchos años como editor en jefe al

bioquímico de origen austriaco Emilé Zuckerkandl (1922-2013), un prestigiado vocero de los beneficios del uso de las proteínas y los ácidos nucleicos (las *semántidas*, en su terminología) como evidencia o marcadores en el estudio de la historia de la vida o, como él también la llamaba, la *paleogenética química* [21]. En los años que siguieron, la creación de instituciones profesionales (tampoco libres de conflictos) como la *Society for Molecular Biology and Evolution*, y de otras revistas de investigación como *Molecular Biology and Evolution* (1982), y *Molecular Phylogenetics and Evolution* (1992), así como de departamentos dedicados al estudio de la evolución molecular alrededor del mundo, confirmaron la consolidación de esta disciplina.

Asimismo, una gran cantidad de fenómenos y conceptos hoy centrales en la biología, como la duplicación de genes o la homología y la convergencia, si bien no aparecieron con los estudios de evolución molecular, ciertamente han adquirido nuevos significados, se han refuncionalizado a partir de 1960, y han llevando el funcionamiento de los seres vivos a nuevos niveles de explicación. Otros, como la presencia de fracciones de secuencias altamente repetidas en los genomas eucariontes, son completamente nuevos y transformaron nuestra visión de la organización molecular de los organismos. De este modo, cuando uno observa el impacto de los estudios de evolución molecular en la biología, la impresión que se obtiene es la de una corriente subterránea de influencias que han afectado a numerosos otros campos de las ciencias de la vida. Así como la teoría de la selección natural cambió el panorama teórico de la biología en los siglos XIX y XX, los desarrollos de la evolución molecular han transformado el paisaje de las ciencias de la vida hacia el siglo XXI.

3. LA ESTRUCTURA DE LAS CIENCIAS —Y DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR (¡LARGA VIDA A LA PLURALIDAD!)

En el contexto de las transformaciones que han tenido lugar en la organización de las ciencias en las últimas décadas, con complejas relaciones con la industria, los gobiernos y la sociedad, y frente a los campos de investigación que cada vez más se denominan como *transdisciplinarios*, puede parecer pasado de moda hablar de la estructura disciplinaria de la evolución molecular. Sin embargo,

mi propósito es mostrar cómo, conforme nos aproximamos a la historia de las disciplinas, y somos testigos de las transformaciones estructurales por las que atraviesan hoy en día, estaremos más conscientes de la historicidad de nuestra propia concepción de las disciplinas, inventada para dar cuenta de la estructura de la ciencia en los siglos diecinueve y veinte. Una vez dicho lo anterior, la evolución molecular no sólo es un buen ejemplo de la formación de campos transdisciplinarios, sino también de la disolución de disciplinas y/o la constitución de nuevos límites entre las ciencias de la vida y las otras ciencias, incluyendo las ciencias de la computación y las matemáticas en las últimas décadas.

Dentro del campo de los estudios de la ciencia, comúnmente se reconoce que las disciplinas son espacios donde las dimensiones social (profesional) y epistémica de la ciencia se encuentran estrecha y complejamente entretejidas. Lejos están los días en los que las disciplinas se identificaban con las teorías científicas en la literatura de la filosofía de la ciencia [22]. Si bien hemos avanzado notablemente en el conocimiento de la estructura de las disciplinas, y esta concepción se ha visto enriquecida por detalladas reconstrucciones históricas, existen aún temas importantes que pueden ser llevados más allá del tono meramente descriptivo, ya sea atendiendo casos de estudio nuevos, o revisando reconstrucciones previas [23].

Un recuento exhaustivo de la formación de disciplinas, y una reflexión más detallada sobre los elementos dinámicos de un campo disciplinario emergente, han sido muy raras veces el foco de atención en los estudios de integración teórica de la ciencia, y en cambio han sido temas tratados de manera extensa en la literatura histórica [24]. En esta literatura las disciplinas son tratadas como "instituciones políticas que demarcan áreas de territorio académico, localizan los privilegios y responsabilidades del experto, y estructuran la demanda de recursos [25]". Así, los orígenes y la forma de las disciplinas puede entenderse como el resultado exitoso de programas de investigación en estructuras institucionales que incluyen departamentos de universidades, programas de entrenamiento, cátedras, revistas especializadas y sociedades profesionales (como es el caso de la bioquímica analizada por Robert Kohler), o como estructuras fracasadas, en términos institucionales, pero que prolongaron programas de investigación en

contextos sociales y de investigación favorables (como el caso de la morfología en Alemania durante la segunda mitad del siglo XIX, narrada por Lynn Nyhart [26]).

Una cuestión más particular tiene que ver con el proceso por el cual estas formaciones científicas pudieron ser el resultado de la integración de campos o incluso prácticas científicas ya existentes. Como ya mencioné, el nombre mismo de "evolución molecular" apunta a una integración de perspectivas y prácticas científicas que se encontraban previamente embebidas en campos y visiones distintos, algunos de ellos dedicados a la biología evolutiva, y otros no. Debido al hecho de que las técnicas moleculares se adaptaron a problemas *muy diferentes* de la biología evolutiva, y con distintos objetivos a la vista, no tendría sentido alguno hablar de "la" molecularización de la biología evolutiva. ¿Cuál biología evolutiva?, podríamos preguntar. La biología evolutiva incluye campos de investigación y practicantes que hacen cosas tan distintas como los paleontólogos, que hacen trabajo de campo y anatomía comparada, genetistas de poblaciones que construyen modelos matemáticos, y sistemáticos que colectan, identifican y elaboran análisis comparativos para elaborar filogenias y clasificaciones. Sus intereses abarcan desde la reconstrucción de patrones evolutivos hasta el desarrollo de modelos de especiación, pasando por la prueba de hipótesis de diversos mecanismos que explican la evolución. Generalmente, para colmo, estos productos son resultado del trabajo de personas y grupos totalmente distintos [27]. Esta heterogeneidad de prácticas y objetivos apunta a una de las más interesantes conclusiones de los estudios sobre la ciencia en la década de 1990: el reconocimiento de *la pluralidad de las culturas materiales y epistémicas de la ciencia* [28].

Cada tipo de tradición científica se caracteriza por técnicas, métodos de razonamiento y estándares que son utilizados para atacar fines epistémicos particulares o *actividades explicativas*, como las llama Toulmin. Por ejemplo, la construcción de teorías y de modelos matemáticos, o el desarrollo de nuevos métodos experimentales y la estabilización de fenómenos en el laboratorio, o la elaboración de una robusta clasificación involucran prácticas que buscan fines que son, en muchos sentidos, incompatibles con la idea de que es posible la reducción del conocimiento a un solo objetivo. Lo que define a una tradición dada son las preguntas

que se hacen y los fines "últimos" de sus practicantes, los *linajes de problemas* (de nuevo una expresión de Toulmin) que deben ser rastreados por el historiador.

Por ejemplo, con el fin de evaluar una teoría o más bien un modelo (como el modelo de la sustitución de alelos casi neutrales en una población finita), una genetista teórica de poblaciones puede requerir llevar a cabo una serie de experimentos que utilicen electroforesis en gel de proteínas (o DNA) para obtener medidas de variabilidad poblacional. Sin embargo, ella utiliza los resultados para "alimentar a la maquinaria teórica" desarrollada en su campo, como la llama Richard C. Lewontin. De igual manera, un biólogo comparado puede realizar experimentos para estimar la similitud entre dos especies a nivel molecular, o apoyarse en supuestos teóricos acerca de los procesos que pueden explicar los patrones de evolución, como el reloj molecular, y aun así su objetivo será obtener una mejor clasificación, una que represente las relaciones filogenéticas entre las especies. Así pues, la realización de experimentos o la elaboración de modelos teóricos no es el monopolio de una u otra tradición. Mi intención no es sustituir una caracterización rígida y ahistórica por otra, sino enfatizar la profunda heterogeneidad y la relativa larga duración de los fines epistémicos que asociamos con las distintas prácticas de adquisición de conocimiento. Clasificar los objetos de la naturaleza constituye una práctica con raíces prehistóricas, mientras que utilizar el razonamiento matemático-deductivo proviene de la Antigüedad. En el caso del modo experimental existe un relativo consenso de que se trata de un invento de los filósofos naturales del siglo XVII [29]. Alrededor de estas formas de razonamiento y de estos objetivos o tareas distintas se han desarrollado innumerables instrumentos: métodos de razonamiento probabilístico que vienen del periodo de la Ilustración hasta las cadenas de Kolmogorov; métodos de análisis químico que van de la destilación a la electroforesis en gel de acrilamida, etc. Esta visión de la ciencia, así como los límites que impone mi propia investigación, tiene tres consecuencias para el argumento que presento en los siguientes capítulos:

a) El nacimiento de la evolución molecular es visto como parte de los eventos más amplios que tienen que ver con la molecularización del estudio de la evolución en tres diferentes tipos de

tradiciones: experimentales (asociadas a la bioquímica, la biofísica y la naciente biología molecular de la década de 1960); teóricas (preocupadas por el desarrollo de modelos matemáticos de genética de poblaciones), y comparativas (relacionadas con la sistemática, y los problemas de las disciplinas comparativas, como la paleontología). Pero insisto: una rígida taxonomía de estas tradiciones no es el objetivo de este libro. Por el contrario, veo a estas tradiciones como herramientas conceptuales que auxilian para "atrapar" la complejidad del proceso histórico por el cual campos de investigación muy distintos (todos ellos interesados por la evolución, aunque de maneras muy distintas) acabaron siendo reconfigurados dentro de las prácticas de la biología molecular y bajo el paraguas de la evolución molecular.

b) En el caso del estudio de la evolución biológica a nivel molecular, como en buena parte de la biología evolutiva, el papel de los conceptos en la integración de prácticas heterogéneas ha jugado un papel central. Esto no significa que los orígenes de la evolución molecular deban ser vistos como una empresa de tipo "intelectual" o —exclusivamente— como el éxito programático de un proyecto científico. Mi argumento es que las dos metáforas básicas de la nueva disciplina, el *reloj molecular* y las *moléculas informacionales*, fueron transformadas en conceptos poderosos que cumplieron un papel epistémico *y* socio-profesional en la consolidación de la disciplina (Suárez-Díaz 2007, 2009). Ello ocurrió cuando diversos grupos de investigación promovieron un tipo de investigación distinta, y una fachada o personalidad profesional contraria (o al menos diferente) a la de la biología evolutiva tradicional, hasta entonces más centrada en los organismos. Simultáneamente, fue posible reunir a los practicantes de distintas tradiciones mediante conceptos integradores, una especie de pegamento flexible, que dio lugar a la evolución molecular. *Sensu lato*, puede hablarse del reloj molecular y de las moléculas informacionales como "objetos frontera [30]" (*boundary objects*).

c) Dado que el número y diversidad de los campos de la biología evolutiva que han sido afectados por la perspectiva molecular es enorme, solamente puedo enfocarme en algunas áreas o grupos de investigación que alcanzaron visibilidad en la constitución de la disciplina en la década de 1970, precisamente por su papel en la construcción de los dos conceptos arriba mencio-

nados, o porque su contribución fue particularmente útil para ilustrar las distintas tradiciones que contribuyeron a la nueva disciplina. Dos áreas de investigación que deberían haber sido incluidas en una historia más amplia del estudio de la evolución a nivel molecular han sido parcialmente dejadas de lado y requerirían más atención, pese a su obvia importancia: los orígenes de la exobiología en la bioquímica comparada, y el impacto de las nuevas tecnologías y métodos filogenéticos en la deconstrucción del árbol de la vida y la microbiología [31].

Estos temas se tocan superficialmente en los capítulos restantes, con la esperanza de ser tratados, junto con los orígenes de la bioinformática, en un trabajo posterior. Pese a ello, espero que esta visión de la molecularización de la biología evolutiva sea una buena introducción a los procesos históricos que transformaron definitivamente a las ciencias de la vida tras la Segunda Guerra Mundial.

CAPÍTULO DOS.
MOLÉCULAS Y EVOLUCIÓN ANTES Y DESPUÉS DE LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

1. INTRODUCCIÓN

Como han mostrado los historiadores en la última década, ni la biología previa a la Segunda Guerra Mundial carecía de pensamiento poblacional (como defendió a capa y espada Ernst Mayr [1]), ni la preocupación por las razas humanas y la eugenesia abandonaron la investigación biológica de la posguerra [2]. Más aún, contra las versiones populares de la participación de Dobzhansky en la declaración sobre la raza de la UNESCO, éste sí defendía la existencia de razas humanas. Dobzhansky sostenía, con sus contemporáneos, que se trataba de un concepto biológico complejo, que sólo podía utilizar correctamente el científico, por lo que sugería dejarlo fuera del uso popular [3]. Al igual que Herman Muller y muchos otros de su generación, de todas las inclinaciones políticas (incluidos Linus Pauling, Joshua Lederberg y Claude Levi-Strauss), era un convencido eugenecista [4]. La principal diferencia entre Dobzhansky y Muller se remitía a los *métodos* por los que se debía proceder a implementar el proyecto eugenésico, diferencia que a su vez se sustentaba en sus diferentes posturas políticas (el liberalismo de Dobzhansky frente al comunismo de Muller) y en sus divergentes posiciones en el debate entre la escuela *clásica* y la *balanceadora* que ellos encabezaban en la genética de poblaciones [5].

Para los historiadores de la biología, el antes y el después de la guerra se distinguen por otras cuestiones. Lo que marca las diferencias no es tanto la presencia del pensamiento poblacional o no, o la sustitución de la noción de raza por la de etnicidad en el caso de los grupos humanos, sino los procesos económicos y políticos

globales que afectaron seriamente a las ciencias, y en particular a las ciencias de la vida. El papel crucial que jugaron la ciencia y la tecnología en el desenvolvimiento de la Segunda Guerra Mundial hizo ver la importancia de la intervención estatal en su financiamiento y desarrollo, así como en considerarlas ingredientes esenciales de la seguridad nacional. Para los países triunfadores, especialmente los Estados Unidos, el mantenimiento del orden geopolítico de la posguerra evidentemente dependía de la extensión de la hegemonía científica y tecnológica que habían alcanzado los Aliados, en especial la dupla de los Estados Unidos y el Reino Unido, con ayuda de los numerosos científicos judíos y alemanes exilados que se habían incorporado al esfuerzo de guerra. Debido a ello, al terminar el conflicto armado los gobiernos de los países que se disputaron el nuevo orden geopolítico (Estados Unidos, la URSS, Francia, el Reino Unido, China e incluso la India y buena parte del Tercer Mundo) invirtieron enormes recursos humanos y materiales para continuar la movilización científica y tecnológica[6].

Por otra parte, el nuevo orden geopolítico creado tras la Segunda Guerra Mundial dependió de la creación de organizaciones internacionales, en particular las Naciones Unidas y todas las agencias especializadas dependientes de ella, que de alguna manera promovían la solución tecnocientífica de los problemas que podían alterar el delicado equilibrio entre bloques. La Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO), y el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA o IAEA) son ejemplos de estas organizaciones. Aunadas al auge de las teorías del desarrollo y los programas de asistencia técnica, esta nueva estructura favoreció la internacionalización de numerosas prácticas científicas y técnicas. Las campañas de vacunación, el control de las dosis de radiación a las que estaban expuestas las poblaciones, la estandarización de pruebas sanguíneas o las campañas de erradicación de la malaria, son parte de los poderosos mecanismos por los cuales la ciencia y la tecnología viajaron por el mundo de la posguerra. Probablemente *las diferencias más importantes entre la ciencia del periodo entre las guerras, y la ciencia de la segunda posguerra, radiquen en el volumen de los intercambios transnacionales y el origen del financiamiento de la investigación*.

Como ya señalé, durante el periodo entre ambas guerras las fundaciones privadas, como la Fundación Rockefeller, la Guggenheim o la Carnegie, así como los fideicomisos universitarios, financiaban buena parte de los grandes proyectos científicos en Estados Unidos y Europa. Esta situación cambió después de 1945, cuando los gobiernos tomaron la batuta del financiamiento y la orientación de la inversión científica y tecnológica. Durante poco más de dos décadas (hasta fines de los años 1960) el financiamiento a la investigación científica en todas sus áreas creció exponencialmente [7]. Incluso si se consideran las cifras que excluyen el mayoritario gasto relacionado con la carrera armamentista y el militarismo, la investigación en el área de las ciencias de la vida creció en varios órdenes de magnitud entre finales de la década de 1940 y hasta 1968-1970, en los dos países de mayor desarrollo de la nueva biología: los Estados Unidos y el Reino Unido [8]. Tras mucha discusión, buena parte de las ciencias de la vida quedaron fuera del financiamiento militarista (aunque la investigación y producción de armas biológicas siguió siendo parte de los proyectos militares) y se creó, con una décima parte del presupuesto destinado a la Marina y al Departamento de la Defensa en los Estados Unidos, la *National Science Foundation* (1950), se fortalecieron el *US Public Health Service*, y los *National Institutes of Health* (NIH) en los Estados Unidos, así como el *Medical Research Council* (MRC) en Inglaterra [9].

Al mismo tiempo, en la década de los cincuenta del siglo pasado, el crecimiento acelerado de la economía de los Estados Unidos, más la recuperación de sus aliados europeos con ayuda del Plan Marshall, tuvo consecuencias importantes en la creación de los sistemas de seguridad social y de salud pública. En el Reino Unido y en países como Francia, Alemania Occidental y los países nórdicos, se legisló para establecer los nuevos sistemas de seguridad y salud pública (el del México posrevolucionario se crea en 1943). No así en los Estados Unidos, en donde se dio la primera de las grandes disputas ideológicas en torno al seguro médico público a inicios de la década de 1950. Al fracasar la creación de un sistema de salud pública en ese país, los enormes fondos dedicados al desarrollo científico y tecnológico se concentraron en la investigación básica, notablemente en la creación de nuevos institutos del sistema NIH bajo la prolongada dirección de James

Shannon, y en los numerosos proyectos individuales que se llevaban a cabo en las universidades en ese periodo de altas tasas de crecimiento y bonanza económica.

En los Estados Unidos particularmente se redireccionaron los fondos del milagro económico de la posguerra del gasto social al gasto en investigación básica, y este movimiento se dio mediante la promoción de la *biomedicina*. La biomedicina es el conjunto de prácticas, políticas y discursos que sostienen que la solución a los desafíos de la medicina (las enfermedades, las epidemias y su prevención, etc.) se encuentra en la investigación biológica básica, es decir, en el desentrañamiento de los mecanismos fundamentales (moleculares) de la vida que permiten diagnosticar y explicar la enfermedad y, en principio, encontrar una solución o terapia eficiente. La biomedicina promueve, por un lado, una relación estrecha entre la clínica, el hospital y el laboratorio de investigación (en las universidades por ejemplo); por otro, la biomedicina plantea soluciones científicas y tecnológicas a los problemas sociales, políticos, culturales y económicos en los que se desarrolla la enfermedad [10]. La racionalidad detrás de la biomedicina es semejante a la que estuvo detrás del proyecto Manhattan: el poder de la investigación básica para convertirse en un instrumento (es decir, una aplicación tecnológica), que permite atacar problemas complejos. En el contexto de la posguerra, y conforme aumentó la preocupación de las poblaciones de países industrializados por los efectos de la radiación atómica (debido a los cientos de pruebas atómicas atmosféricas en los años cincuenta; véanse capítulos tres, cinco y siete), y de la contaminación de agua, suelo y atmósfera, así como por el crecimiento del cáncer y los problemas de salud en el Tercer Mundo, se vio a la biomedicina como una proveedora de soluciones. La biomedicina es, pues, una *tecnopolítica* [11].

Como veremos en los capítulos de la primera parte del libro, las investigaciones que se dieron en el ámbito del conocimiento de la estructura y función de las proteínas (química de proteínas), la variabilidad genética de las poblaciones humanas y no humanas, y el desarrollo de la genética molecular y el discurso de la cibernética no sólo fueron posibles en el contexto de la posguerra y la Guerra Fría, sino promovidos activamente, y con un sentido histórico que va más allá del desarrollo de una disciplina como la evolución molecular. Ahora bien, pese al contraste de la relevan-

cia política y económica de la ciencia entre el antes y el después de la guerra, muchos trabajos recientes también han mostrado la continuidad de prácticas y materiales científicos, así como de las formas en que se manifestó la doctrina de la eugenesia después de la Segunda Guerra Mundial [12].

El desarrollo de las ciencias de la vida antes de los años cuarenta tuvo una dinámica distinta en la magnitud y en la profundidad de los compromisos y alianzas entre el Estado, la industria y los científicos. Sin embargo, fue persistente en esta etapa la importancia que los estados modernos le dieron a las investigaciones sobre poblaciones humanas, con la finalidad de resolver diversos problemas tanto de salud pública como de carácter social [13]. En particular, fueron extensas las investigaciones enfocadas en el estudio de los componentes de la *sangre*, un material omnipresente en esta historia. En las primeras décadas del siglo veinte, la naciente inmunología, el hallazgo de que los grupos sanguíneos ABO se heredaban de acuerdo con la genética mendeliana, y los estudios biométricos y genéticos poblacionales relacionados con la eugenesia (por ejemplo, las disputas entre Ronald A. Fisher, John B. S. Haldane y Hogben Lancelot), se abocaron y apoyaron en la comprensión de los mecanismos de la evolución, debido a su íntima vinculación con las preocupaciones de la época [14]. Estas se originaban en las profundas transformaciones sociales que había traído consigo la segunda revolución industrial, no sólo los hacinamientos humanos urbanos y las "nuevas" enfermedades (que justificaron muchos de los proyectos de eugenesia), sino también los enfrentamientos de carácter cultural que opusieron a sectores tradicionales de la sociedad con las reglas y modas artísticas de vanguardia, la revolución sexual de la década de 1920, y las grandes corrientes migratorias que alteraban la composición y estructura tradicional de las sociedades [15].

En su reconstrucción de los orígenes de la biología molecular en Caltech, la historiadora Lily Kay (1993) mostró cómo el desarrollo de la genética clásica (con la escuela de Thomas H. Morgan) y la certeza de que la eugenesia era poco eficiente para "moldear" las poblaciones humanas, convencieron en la tercera década del siglo veinte a científicos, industriales y fundaciones filantrópicas de que había que invertir en el conocimiento fundamental, experimental y replicable de los mecanismos moleculares de la vida.

Este camino tomaría más tiempo e inversión, pero en la *era progresiva* fue considerado una apuesta segura frente a la ideologización de la eugenesia. Así pues, la biología pasó a ser parte de lo que en esa época se conocía como "ingeniería social". Esta, para ser efectiva, trasladó a la biología los valores y prácticas que habían sido eficientes en el desarrollo de la física y de la química en décadas anteriores: el afán por cuantificar y encontrar explicaciones causales y objetivas mediante la introducción de las prácticas experimentales y de laboratorio en el tratamiento de los problemas biológicos. Un mecanismo para llevarlo a cabo, impulsado por la Fundación Rockefeller fue, de hecho, la transferencia tecnológica de los instrumentos de la física y la química a la biología [16].

Por otra parte, la Primera Guerra Mundial, además de generalizar el uso de las transfusiones sanguíneas, hizo posible por primera vez, junto con las administraciones de los imperios coloniales, la obtención —en los campos de refugiados y prisioneros— de numerosas muestras de sangre de individuos de diversos orígenes nacionales y étnicos, produciendo así los primeros datos de variabilidad genética humana [17]. Los datos obtenidos en ese periodo sobre las frecuencias de grupos sanguíneos en distintas poblaciones constituían las pocas evidencias empíricas en los debates teóricos y en las políticas involucradas en las diversas versiones de la genética de poblaciones y de la eugenesia alrededor del mundo. *La historia de la genética de poblaciones ha sido siempre, en el fondo, la historia de la genética humana.*

El objetivo de este libro y de este capítulo en particular, no es —por tanto— proporcionar una *prehistoria* de la evolución molecular (cuya historia, como tal, se inicia con la década de 1960), ni mucho menos una narrativa centenaria de dudosas continuidades históricas. Se trata, más bien, de ubicar las prácticas científicas, los materiales y las preocupaciones que desde su formulación en la era *progresiva* de la "ingeniería social", atravesaron las profundas disrupciones que trajo el término de la Segunda Guerra Mundial. Las preocupaciones y posibilidades del periodo de la posguerra nos permitirán descifrar las nuevas maneras en que estas preocupaciones fueron reconfiguradas y reformuladas (y a veces abandonadas) en una nueva situación dominada por la movilización de la ciencia y la tecnología durante la Guerra Fría.

2. GEORGE NUTTALL Y LA REACCIÓN DE LA PRECIPITINA

Las reacciones moleculares biológicas fueron utilizadas en las primeras décadas del siglo veinte para abordar dos problemas persistentes de la naciente biología evolutiva. El primero era la comprensión de la variación intraespecífica (que habían estudiado sobre todo los miembros de la escuela biométrica) y los mecanismos de la evolución. El segundo, el estudio de la variación interespecífica y las relaciones filogenéticas, particularmente interesante en aquellas áreas en las que la biología organísmica y morfológica ofrecía pocas esperanzas, o enfrentaba un escenario conflictivo, como la taxonomía de las bacterias o la evolución del ser humano. Por muchas décadas los datos de la serología continuaron siendo los únicos datos empíricos que "alimentaron la maquinaria teórica de la genética de poblaciones", como lo afirmó Richard Lewontin en 1974. En la década de 1950, y hasta mediados de la de 1960, las relaciones inmunológicas y serológicas entre especies fueron una de las formas más comunes y duraderas de estudiar ambos aspectos del proceso de evolución, pero su alcance y extensión fue mucho mayor en el estudio de la variación en poblaciones humanas. En este caso preciso, la tradición de estudio ligada a la medicina, con sus métodos y materiales (la sangre), se remontaba a los primeros años del siglo veinte.

El primer intento por usar reacciones serológicas, o "moleculares", para obtener medidas cuantitativas de la distancia entre dos especies tuvo lugar en el trabajo de George Henry Faulkner Nuttall (1862-1937), un conocido bacteriólogo e inmunólogo estadounidense-británico, que había estudiado medicina en la Universidad de California, Berkeley, y posteriormente un doctorado en Alemania, en la Universidad de Gotinga. En 1899 Nuttall llegó a la Universidad de Cambridge, donde se convirtió en el primer director del Instituto Molteno para Investigación en Parasitología [18]. Su entrenamiento como médico lo había familiarizado con las dificultades de la identificación de bacterias, para las cuales los criterios morfológicos usuales de la taxonomía eran de poca ayuda. Asimismo, su carrera lo acercó a los métodos de la terapia con suero, las transfusiones sanguíneas, y la medicina forense, lo cual seguramente dio forma a su idea de usar la "reacción de la precipitina" para estudiar la taxonomía animal [19].

En 1904 Nuttall publicó *Blood Immunity and Blood Relationship*, un libro que se convirtió en referencia obligada por varias décadas para quienes se interesaban en las relaciones evolutivas entre especies, así como para los inmunólogos en general. Nuttall contribuyó a desarrollar y estandarizar una de las más comunes reacciones antígeno-anticuerpo, la llamaba "reacción de la precipitina". La reacción (o prueba, *test*) de la precipitina mide la formación de un precipitado insoluble por la reacción de un tipo específico de antígenos (precipitinas) y el anticuerpo [20]. Apoyándose en el trabajo sobre la respuesta inmune de Paul Ehrlich (1854-1915) y de Èlie Metchnikoff (1845-1916) (ambos compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1908), en 1902 Nuttall realizó "16,000 pruebas de antisuero de precipitina en 900 especímenes de sangre obtenida de varias fuentes, seguidas por una revisión crítica de la literatura sobre los anticuerpos en la sangre [21]". En su libro él añadió una sección sobre las aplicaciones legales de la prueba y, más notable aún, los resultados de dos grupos de experimentos realizados en su propio laboratorio de la Universidad de Cambridge con la ayuda de dos de sus estudiantes: "Resultados de quinientas pruebas cuantitativas de precipitina en la sangre de primates, insectívora, carnívora, ungulata, cetácea, marsupialia y aves", con T. S. P. Strangeways, y las "Relacionaes Sanguíneas entre los vertebrata inferiores y los anthropoda, etc.", con G. S. Graham-Smith. Como lo revelan los títulos de estos ensayos, la empresa de Nuttall pretendía ser tan exhaustiva como fuera posible.

La "reacción de la precipitina" tenía lugar cuando el suero (el componente fluido de la sangre) de un animal de una determinada especie que había sido previamente inyectada con suero de una segunda especie, se hacía reaccionar *in vitro* con el suero de una segunda o incluso tercera especie. El suero anti-perro, por ejemplo, se preparaba inyectando a un conejo con suero de perro. El conejo producía una reacción inmune, y su suero (anti-perro) se probaba después con el de otras especies. Nuttall narra en su libro que primero utilizó la técnica con propósitos forenses, y poco después se embarcó en su gran proyecto taxonómico. En el ejemplo anterior, Nuttall se dio cuenta que el suero anti-perro reaccionaba fuertemente con el suero de perro, menos con el de gato, y para nada con el suero de cangrejo. La reacción, por tanto, era un

método experimental para indicar qué tan similares eran los antígenos sanguíneos entre dos especies, y dado que se creía que los antígenos se heredaban, esta medida podía ser un indicador de la cercanía genética entre especies [22].

Nuttall realizó un esfuerzo impresionante, primero para caracterizar la reacción de forma cualitativa, calibrarla y finalmente estandarizarla de modo que proporcionara medidas cuantitativas comparables. Lo interesante es que su principal objetivo era dar una *medida* de las relaciones entre especies que superara el carácter "subjetivo" de las taxonomías que se apoyaban en juicios personales para evaluar la similitud o diferencia entre especies. Un esfuerzo contemporáneo al de Nuttall, que compartía las mismas metas, fue el de Edward Tyson Reichert (1855-1931) un fisiólogo que había estudiado medicina en la Universidad de Pennsylvania. Como Nuttall, se abocó al material por excelencia: la sangre, aunque Reichert se enfocó en los patrones de cristalización de la hemoglobina. Bajo el microscopio, medía los ángulos de los cristales y trataba de determinar cuantitativamente las relaciones entre especies. En 1909 publicó los resultados de sus mediciones de la relación entre cien especies, los cuales expandió en otras publicaciones, en 1913 y 1919 [23]. Como veremos en los siguientes capítulos, la búsqueda por criterios cuantitativos permaneció como una meta de los defensores del enfoque molecular/experimental: proporcionar medidas "objetivas" de las relaciones entre especies, en el sentido de que se debían elegir criterios cuantitativos y replicables, o "públicos" —contra lo que se consideraban criterios subjetivos y privados de la taxonomía tradicional [24].

Con sus dos estudiantes de doctorado y su equipo del laboratorio, Nuttall fue capaz de probar un total de 554 especies animales, incluyendo cuatro "razas humanas" y trece "especies dudosas [25]". A partir de miles de pruebas (como señalé arriba, él reportó más de 16,000), obtuvo una inmensa cantidad de datos cualitativos y cuantitativos. En general, sus resultados mostraron una gran concordancia con los resultados obtenidos por la morfología comparada, y en caso de discordancia él prefería asumir como correctos los resultados de las apreciaciones morfológicas. De hecho, como muchos evolucionistas moleculares medio siglo después, generalmente Nuttall y Reichert adoptaron las taxonomías morfológicas como la vara contra la cual se debían calibrar los métodos

experimentales moleculares, si bien en algunos casos (como la taxonomía de las cazuelitas de mar) Nuttall depositó mayor confianza en su método serológico. De ese modo, Nuttall fue probablemente el primer experimentalista que defendió la cercana relación entre los *Hominidae* y los *Simiidae*, la cual se manifestaba en la fuerza de la reacción de precipitina, un resultado que después fue retomado e invocado por evolucionistas moleculares.

No es de sorprender, por tanto, que el esfuerzo de Nuttall haya permanecido como una referencia crucial para cualquiera que quisiera realizar un estudio de las relaciones filogenéticas entre especies utilizando métodos inmunológicos. Por más de tres décadas los resultados y la técnica que desarrolló fueron discutidas por sus colegas, y en ocasiones criticados por la dificultad de replicarlos [26]. Al seguir su trabajo, los métodos inmunológicos se retomaron con inusitada energía por la generación de antropólogos moleculares de la década de 1960 a la que pertenecieron Morris Goodman (capítulo seis), Curtis Williams, Alan Wilson y Vincent Sarich (ver capítulo ocho). El uso de la inmunología y del estudio de la compatibilidad entre grupos sanguíneos para determinar relaciones entre *razas* humanas, y entre humanos y otros primates, fue una corriente importante durante la primera mitad del siglo veinte, a la que la historiadora de la medicina Pauline Mazumdar ha llamado la "escuela de la especificidad"; más aún, según esta autora la historia de la inmunología debe reinterpretarse como una búsqueda de respuesta al problema de la existencia de las especies [27].

3. LA SEROLOGÍA 1: LA TAXONOMÍA ANIMAL DE ALAN A. BOYDEN

A mediados del siglo veinte, el zoólogo Alan A. Boyden (1897-1986) estableció y desarrolló la serología evolutiva modificando y adaptando las técnicas de Nuttall. Boyden había obtenido un doctorado en la Universidad de Wisconsin, y su carrera se desenvolvió hasta inicios de los 1960 en el Laboratorio de Zoología de la Universidad de Rutgers. Como narra Bruno Strasser en el único trabajo histórico publicado sobre Boyden, al inicio confiaba en que la reacción de la precipitina podía ser mejorada para estimar las relaciones entre especies y de ahí inferir sus relaciones filogenéti-

cas. Como Nuttall, Boyden también asumía que el grado de reacción entre el antisuero y varias proteínas de la sangre era proporcional al grado de relación entre estas proteínas. Al parecer, un colega de Boyden, Michael F. Guyer, quien había utilizado brevemente el método, lo inspiró a retomarlo [28].

Los resultados de Nuttall habían sido criticados por quienes, sobre todo en Alemania, encontraban sumamente difícil su replicación. Sin embargo, otros como el inmunólogo Karl Landsteiner consideraban muy positivo el potencial de las técnicas inmunológicas para el establecimiento de las relaciones entre especies. Por ello, el primer objetivo de Boyden fue mejorar la confiabilidad de la técnica de Nuttall, y para ello se dispuso a estudiar con más detalle otras técnicas inmunológicas y las formas de realizar, por ejemplo, la reacción de Wasserman (con la que se diagnosticaba la sífilis). En los años veinte, y hasta 1938, Boyden comenzó por utilizar la "prueba del anillo" (*ring test*), para encontrar la mínima cantidad de antisuero que producía una reacción visible con un anillo; en un tubo de ensayo. Asimismo, adoptó el valor de la reacción homóloga (es decir, la reacción del antisuero con el suero de la misma especie) como el valor "normal" contra el cual se calibraban las otras reacciones. Entre más lejanas eran dos especies, menos reactivo sería el antisuero, de modo que Boyden desarrolló medidas cuantitativas para indicar la cercanía entre dos especies. Sin embargo, la determinación de la más baja concentración a la que se generaba una reacción (la prueba del anillo) seguía siendo una práctica que requería de la experiencia y el entrenamiento, por lo que seguía sujeta, a juicio de Boyden, a una interpretación subjetiva.

En 1938, un colega suyo de la Universidad de Rutgers (el físico Raymond Libby) desarrolló un instrumento que permitía medir la turbiedad de las soluciones. De inmediato Boyden lo adoptó para medir la reacción de precipitina, en un intento por hacer más objetiva la estimación de la distancia entre especies. En los siguientes años Boyden se dedicó a identificar posibles fuentes de error en sus mediciones para mejorar la reproducibilidad del método de modo "independiente de la interpretación del observador [29]". Como ha narrado el historiador Bruno Strasser, para Boyden la base bioquímica de la vida podría proveer la objetividad que no proporcionaban los caracteres morfológicos, y en una

serie de intercambios con el paleontólogo George G. Simpson (él mismo promotor de métodos estadísticos para calibrar los caracteres morfológicos) mantuvo una larga discusión acerca de si la determinación de la homología involucraba también una apreciación subjetiva del clasificador [30]. En esto, como veremos en los siguientes capítulos, residía una de las principales diferencias entre quienes abogaban por el uso experimental de moléculas y la sistemática evolutiva, cuyo campeón era Ernst Mayr, seguido por la enorme mayoría de zoólogos y botánicos contemporáneos de Boyden.

Sin embargo, Boyden se encontraba en los años cuarenta en franca minoría. Si bien los principales sistemáticos mencionaban su trabajo y aceptaban el valor de los caracteres serológicos, para ellos estos caracteres "fisiológicos" no eran más que un complemento de la medición de caracteres morfológicos. La situación cambió tras la guerra con la llegada de nuevos recursos para la ciencia básica. En 1948 Boyden inició el plan para desarrollar un Museo Serológico en la Universidad de Rutgers. Este era un tipo especial de museo que, como señala Strasser, pretendía reunir las tradiciones experimental y naturalista bajo un mismo techo. En lugar de guardar especímenes completos o parciales de organismos, el museo de Boyden almacenaba muestras de sueros sanguíneos. Colecciones semejantes de moléculas se estaban creando en otros lugares del mundo, como resultado de la intensificación de los estudios de variabilidad sanguínea de los que hablaré posteriormente. La más notable de ellas era la colección de hemoglobinas de Herman Lehman en Londres, a partir de la cual se desarrolló el trabajo del grupo de cristalografía de rayos X del Laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge (lidereados por Max Pertutz [31]). Otro sitio semejante, que acumulaba datos sobre distribución de grupos sanguíneos era el *Blood Group Reference Laboratory*, de Arthur Mourant, también ubicado en Londres, el cual, además de acumular datos, servía como reservorio de distintos tipos de sueros humanos, como veremos adelante [32]. La misión de Boyden, como la de Lehman y Mourant, era "colectar, clasificar, preservar, compartir y estudiar las muestras de suero. Y como todas las colecciones de historia natural, se guiaba por el ideal de la 'exhaustividad' [33]". Pese a ello, y dada su cercanía y amistad con los representantes de la sistematica evolutiva (como

Mayr) Boyden siempre mantuvo una actitud escéptica y sostenía que la serología tenía serias limitaciones, por lo que no podía ser utilizada,

> [c]omo una simple guía de las relaciones animales. La misma complejidad del problema demanda el uso de todos los datos posibles pertinentes. Los datos de la taxonomía serológica [...] son tan válidos como los de la sistemática morfológica, y los dos métodos de análisis deben ser considerados como complementarios [34].

Según el historiador Joel Hagen, el trabajo de Boyden y de sus colegas en la serología permaneció, aún en los cincuenta y los sesenta, más abocado al desarrollo y refinamiento de las técnicas, que al desarrollo de ninguna teoría, y —como puede verse en la cita anterior— interesados en contribuir al campo de la sistemática como una ayuda complementaria, sin pretender construir clasificaciones basadas exclusivamente en la serología [35].

Para reunir esos datos complementarios, en 1950 el museo de Boyden contaba con más de cuatrocientas muestras de sangre de diferentes especies, y más importante aún, su énfasis estaba en lograr colecciones completas de grandes grupos zoológicos, por ejemplo, de los dieciocho órdenes de mamíferos. A cada muestra nueva que llegaba se le hacían numerosas pruebas contra las muestras previamente colectadas; así, cada muestra ampliaba el número de pruebas contra las cuales se podían comparar las muestras ya existentes. En los Estados Unidos, especialmente con la ayuda de numerosos zoológicos, e incluso provenientes de otros países y continentes, Boyden amplió su colección. A diferencia de otros métodos de colecta de muestras sanguíneas contemporáneos, Boyden no requería su congelación [36]. Solicitaba, en cambio, que se remojara una toalla de papel en la sangre del animal capturado y se dejara secar al sol. Para ello, dependía de una amplia red de cazadores y pescadores que, pese a los esfuerzos desesperados de Boyden por detallar las técnicas correctas de muestreo, frecuentemente cometían todo tipo de errores. Boyden se retiró en 1962 y su puesto lo ocupó por una década Ralph J. di Falco; cuando éste murió repentinamente, Boyden regresó temporalmente a su museo. Para entonces, los métodos del Museo Serológico eran ya obsoletos, y habían sido sustituidos por el

estudio de las secuencias de proteínas. Aun así, una característica que animaba a los estudios de Nuttall y de Boyden continuó siendo vital en los nuevos enfoques: la búsqueda sin descanso de métodos "menos subjetivos" para estimar los caracteres de una clasificación.

4. LA SEROLOGÍA 2: LA VARIACIÓN HUMANA

El interés en la comprensión e intervención en las poblaciones humanas, la persistencia de la sangre como material privilegiado en la investigación y la búsqueda de métodos objetivos que sustituyeran a la interpretación subjetiva en la determinación de relaciones y en la construcción de clasificaciones han sido elementos promovidos por la investigación evolutiva a lo largo del siglo veinte. Paradójicamente, tales metas encontraron su principal manifestación en la ciencia racializada de la antropología física, y en los estudios serológicos y genéticos de la variación humana. Este tema ha sido abordado por una creciente y sofisticada literatura histórica, sobre todo con relación al auge de distintas versiones de la doctrina de la eugenesia y con la discusión reciente acerca del estudio de las razas humanas a lo largo del siglo veinte. Conforme se añaden más estudios de nuevos contextos alrededor del mundo, más clara se hace la imagen de que la eugenesia fue, por bastante tiempo, parte indisoluble de los estudios de genética humana; al mismo tiempo, se ve que no toda la eugenesia tuvo que ver con la intervención en los procesos reproductivos y la herencia, ni se detuvo tras la Segunda Guerra Mundial[37]. En otros capítulos de este libro (tres y ocho) volveremos a este tema, al analizar su transformación en el periodo de la Guerra Fría.

Por otra parte, según el antropólogo e historiador Jonathan Marks, el principal problema de la antropología física ha sido definitivamente la idea de *raza*, y el problema inmediato más importante ha sido la cuestión metodológica de cómo identificarla mediante características que fueran hereditarias. El descubrimiento del grupo sanguíneo ABO por Karl Landsteiner, en 1901, aportó un grupo de caracteres que rápidamente pudo mostrarse se heredaban de acuerdo con las leyes de Mendel (1909). Sin embargo, pronto resultó obvio que los grupos sanguíneos no eran

distintivos de las "razas", y que lo característico de las distintas poblaciones humanas era la frecuencia con la que se encontraba cada uno de los grupos. Las poblaciones humanas comenzaron a caracterizarse como grupos relativamente discretos en términos geográficos y de frecuencias de grupos sanguíneos, y esto ocurrió ya claramente desde la década de 1930.

Ahora bien, los primeros estudios sobre distribución del grupo ABO fueron llevados a cabo durante la Primera Guerra Mundial, por Ludwik y Hanka Hirszfeld, en prisioneros de la guerra de distintas etnicidades y nacionalidades, iniciándose así los estudios de serología racial [38]. Los Hirszfeld utilizaron los fenotipos de grupos sanguíneos para dividir a la especie humana en tres grandes grupos: europeos, intermedios y asiático-africanos. Pocos años después, en 1926, Laurence Snyder ya los dividía en europeos, intermedios, hunos, indo-manchú, africo-malayo, pacífico-americano y australiano. Estas divisiones eran arbitrarias, generalmente contradictorias y además difíciles de relacionar con los grupos raciales ya establecidos por la antropología física, que se apoyaba en la craniometría y otras medidas morfológicas [39].

Para la década de 1930, antropólogos raciales y eugenecistas, como Earnest Hooton, o antropólogos sociales en el otro extremo del espectro, como Alfred Kroeber y Franz Boas, coincidían en que los grupos sanguíneos no ayudaban a iluminar la cuestión de cómo caracterizar a las razas y sus relaciones de manera "objetiva [40]". A pesar de ello, debido a la proliferación de estudios de grupos sanguíneos tras la guerra, relacionados con la creciente popularidad de las transfusiones de sangre, así como con discusiones acerca de la naturaleza de las nacionalidades y las razas en el contexto colonial, para 1939 se calcula que se contaba aproximadamente con los datos relativos a 1.3 millones de personas [41]. Otras pruebas basadas en estudios químicos de la sangre fueron apoyadas, por ejemplo, por Charles Davenport (director del *Eugenics Records Office* del Laboratorio Spring Harbor, Nueva York), y su asistente el genetista Harry Laughlin. Lo realmente sorprendente es la velocidad con la que estos estudios hematológicos se extendieron entre las comunidades médicas de muchos países y regiones, pese al escepticismo de antropólogos físicos que seguían sosteniendo que los datos serológicos producían clasificaciones sin sentido [42]. Hooton, por ejemplo, seguía defendiendo el valor

de la craniometría y los métodos antropométricos usuales, posición que sería refutada años más tarde (1947) por William C. Boyd, cuya clasificación había producido trece razas serológicas hacia 1963. Todos estos serólogos estaban familiarizados y citaban el trabajo de Nuttall.

Mención aparte, sin embargo, merece la acumulación de datos de distribución de frecuencias de grupos sanguíneos de Arthur Mourant en Londres, a quien ya mencionamos. Su enciclopédico estudio *The Distribution of the Human Blood Groups*, publicado por primera vez en 1954, reunía los datos de medio millón de personas tomados en cincuenta países de todas las regiones del mundo, expuestos en nueve mapas, cuarenta tablas y una exhaustiva bibliografía que compendiaba los hallazgos de las últimas décadas logrados por su propio programa de investigación y por los esfuerzos de muchos otros médicos alrededor del mundo [43].

Es necesario destacar dos características del proyecto de Mourant que son relevantes para el tema de este libro. La primera es reiterar que, en los años cincuenta, no existían caracteres mendelianos mejor conocidos en su distribución en poblaciones naturales que los grupos sanguíneos. Para entonces se conocían al menos seis grupos sanguíneos adicionales al grupo ABO, como el M, N, el grupo Diego y el grupo Lewis, además del grupo Rhesus o Rh que se había descubierto en 1940. Éstos, sostenían sus usuarios y defensores, tenían una serie de ventajas frente a los datos morfológicos para la clasificación racial de las poblaciones humanas: se trataba de caracteres moleculares o "fisiológicos" que no estaban prejuiciados por valores o normas culturales como el color de la piel o lo rizado del cabello. En el contexto de la segunda posguerra, y tras los excesos del nazismo, fue crucial caracterizar a las razas de manera "científica": la genética ganó legitimidad como una ciencia objetiva y neutra, capaz de dirimir esta cuestión, y la distribución de frecuencias de grupos sanguíneos parecía un carácter ideal para hablar de las razas en un sentido estrictamente biológico[44]. Aun así, el lenguaje racial tenía una fuerte carga histórica, por lo que tras una serie de debates que involucraron a antropólogos culturales y biólogos evolutivos, se privilegió el uso del concepto de "población". Al tiempo que se promovió la perspectiva poblacional, se impulsó el uso de criterios de "etnicidad" para referirse a la realidad cultural de la diversidad humana, y a

la genética como la vara para definir a las razas humanas, a las que se les continuó otorgando una realidad biológica. Mourant, por ejemplo, defendía de esta manera la importancia de sus datos:

> [U]n estudio de los grupos sanguíneos, además de tener ventajas estrictamente científicas sobre la mayoría de las otras bases de la clasificación, tiene el mérito de proveer criterios objetivos muy distantes de las marcas tradicionales de la "raza". [...] los grupos sanguíneos han permanecido hasta ahora casi completamente libres de los efectos de los juicios subjetivos [45].

Esta necesidad de un lenguaje neutral, el de la ciencia, fue especialmente agudo en el contexto de los imperios coloniales y del proceso de descolonización, como es el caso de la Gran Bretaña. Mourant, por ejemplo, supervisó expediciones y muestreos en muchos lugares del mundo, incluyendo territorios coloniales británicos en África, como en Kenia.

En segundo lugar, cabe destacar que Mourant pudo acumular esa gran cantidad de información debido al andamiaje institucional con que contaba, el cual le permitió tener un alcance global. Después de la guerra, tras haber sido parte del *Emergency Blood Transfusion Service*, había asumido la dirección del *Blood Group Reference Laboratory*, la institución que era responsable de producir antisuero estandarizado para las pruebas de grupos sanguíneos y los depósitos de transfusiones en la Gran Bretaña. En 1950 la *World Health Organization* (WHO, Organización Mundial de la Salud) certificó al laboratorio de Mourant como su productor de antisueros, los cuales proveía a científicos, médicos e instituciones alrededor del mundo [46]. Poco después Mourant declaraba que la enorme masa de datos de variación humana reflejados en los estudios de grupos sanguíneos alrededor del mundo se enfrentaba al gran obstáculo de no ser accesibles para los antropólogos y médicos. Para enfrentar esta crisis de datos se propuso la creación de un instituto dedicado a acumular dicha información. En 1951 se estableció el *Nuttfield Blood Group Centre* situado en el Royal Anthropological Institute.

La genética de poblaciones, cuyos datos empíricos provenían especialmente de estos muestreos de grupos sanguíneos, aportaba una nueva manera de enfrentar el problema de las razas

humanas, que el objeto de estudio de antes de la guerra, y que debía reformularse tras las atrocidades de la Alemania nazi. Si bien desde los años treinta Ronald A. Fisher y John Haldane se habían apoyado en los datos serológicos del grupo ABO para desarrollar buena parte de sus modelos de genética de poblaciones, la internacionalización de la ciencia en la posguerra y la magnitud del apoyo de las nuevas agencias multilaterales y los estados de bienestar social como el de Gran Bretaña, hicieron posible un crecimiento exponencial del esfuerzo y del volumen de los datos empíricos que alimentaban la teoría genética [47].

De hecho, para la historiadora Jenny Bangham, el *Nuttfield Blood Centre* fue el primer gran almacén de datos de la diversidad genética humana. Un bibliotecario, un oficinista y un estadístico ordenaban los cuantiosos datos de variabilidad de grupos sanguíneos que llegaban de todas partes del mundo con ayuda de la WHO. Esta forma de trabajo distinguía entre el trabajo de laboratorio ("*wet-lab*") y el de archivo ("*dry*"), el cual se enfocaba en el ordenamiento de los registros provenientes de millones de personas. Estos datos provenían de médicos, trabajadores de centros de transfusión e incluso misioneros de todo el mundo. Los grandes volúmenes de datos aseguraban que Mourant encontrara "sangres raras", las cuales mantenía bajo un cuidadoso registro, al cual se podía recurrir en caso de emergencia. Con el apoyo de la WHO, Mourant estaba convencido de que la acumulación de datos no tendría fin, y en los años subsiguientes se desarrollaron diferentes tecnologías que aumentaban la capacidad de acumulación y extracción de datos [48]. Igualmente interesante desde el punto de vista histórico fue el optimismo de Mourant acerca de las posibilidades que ofrecía la concentración de datos en el *Nuttfield Blood Centre*. En un artículo de divulgación publicado en los Estados Unidos en el *Science Newsletter*, Mourant afirmaba que los datos sobre grupos sanguíneos ofrecían una nueva forma de entender la historia y la diversidad humana, y revelaban "las relaciones genéticas de distintos pueblos" y hacían visible el pasado nómada y las migraciones de las primeras tribus humanas sobre la faz de la Tierra". Los datos, además, tenían el potencial de "revelar los elementos antropológicos de las causas de la enfermedad" y el *Nuttfield Centre*, por tanto, realizaba grandes aportaciones a la investigación médica [49]. Para ello se trabajaba en

los datos de más de un millón de donadores de sangre británicos, más todos aquellos obtenidos en todo el mundo.

En resumen, si bien las técnicas serológicas se habían desarrollado en los primeros años del siglo veinte, fue tras la internacionalización de la ciencia de la segunda posguerra, y gracias en parte a la creación de agencias técnicas multilaterales (como las de Naciones Unidas, incluida la WHO), que tuvieron un alcance global, ejemplificado en el proyecto de Mourant. La serología era proveedora de datos genéticos de poblaciones humanas (mucho antes que la electroforesis que revisaremos en el capítulo cinco), y en este sentido se fundió tanto con la genética de poblaciones como con la nueva genética y antropología médica de la posguerra. Como veremos en los restantes capítulos, probablemente el optimismo de Mourant sobre las potencialidades del análisis de datos de distribución de datos sanguíneos es uno de los primeros ejemplos de la "economía de las promesas" tan característica de la biomedicina, la biología molecular y la genómica actuales. Señalemos aquí que solo en los últimos años los historiadores de la ciencia han comenzado a trazar el alcance verdaderamente global de la historia de la genética y conectarlo con los nuevos retos de la biomedicina [50].

5. BIOQUÍMICA COMPARADA Y EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO

Mientras tanto, a lo largo de las décadas de los treinta y los cuarenta, buena parte de la fisiología se transformó en bioquímica [51]. La caracterización de las reacciones químicas dentro de las células había dado lugar al estudio del metabolismo y, más aún, al reconocimiento de que el conjunto "predeterminado" de reacciones bioquímicas catalizadas por enzimas podían explicar las funciones básicas de los seres vivos. Fue así como el estudio del movimiento en el tejido muscular, por ejemplo, dio lugar al estudio de la fosforilación, el metabolismo del fósforo y la respiración. Asimismo, con ayuda de pequeñas cantidades de radioisótopos producto del ciclotrón del laboratorio Lawrence Livermore, en Berkeley, en 1953 Melvin Calvin pudo reconstruir la fase oscura de la fotosíntesis, y trascendió así la descripción fisiológica que se refería a la entrada de agua y bióxido de carbono, y la producción de oxígeno [52]. Más aún, las *vías metabólicas* —concepto que nace a

partir de estos estudios— mostraban una gran constancia entre especies: cuando algunas sustancias no se encontraban en ciertos organismos (por ejemplo, la hemoglobina no se encontraba en insectos), existía una molécula análoga que realizaba la "misma" función, en este caso, acarrear el oxígeno.

La bioquímica comparada, un campo que floreció en las décadas de 1940 y 1950, se interesó tanto en las diferencias de la función (o fisiología) en distintas especies o grupos de organismos, como en las diferencias estructurales de las principales moléculas biológicas. La diferencia principal entre estos estudios y los de la generación de biólogos moleculares que son el objeto de los restantes capítulos, es que el enfoque bioquímico *no era genético.* En lugar de restringirse a lo que posteriormente se llamaron "moléculas informacionales" (proteínas y ácidos nucleicos), la bioquímica comparada abarcaba un amplio rango de funciones ajenas a la herencia. Por esta razón fue marginada por los biólogos moleculares que, en los años sesenta y setenta, terminarían por definir el campo de los estudios de evolución molecular [53]. Pese a ello, la bioquímica aportó conceptos, técnicas y resultados que fueron cruciales para el desarrollo de este campo, sobre todo a través de la llamada "química de proteínas", el estudio de la evolución del metabolismo en bacterias (la microbiología, como se conocía entonces), y del desarrollo de numerosas técnicas, incluida la secuenciación de proteínas y ácidos nucleicos en la década de 1950, como veremos en el siguiente capítulo.

La bioquímica comparada tuvo sus éxitos más importantes en el estudio de las bacterias, pero esto no le valió ser incluida dentro de la biología evolutiva de su época. Hasta bien entrado el siglo, dos grandes cuestionamientos habían mantenido a la microbiología fuera del pensamiento evolutivo y, más en concreto, de la llamada síntesis evolutiva. Por un lado, la ausencia de sexualidad (recombinación) y de caracteres morfológicos distintivos para su clasificación, llevaron a cuestionar la existencia de especies procariontes bien definidas. Ernst Mayr, quien tuvo una gran influencia en la sistemática en las décadas intermedias del siglo veinte, definió a las especies biológicas apoyándose en las características y sexualidad de las especies animales; por supuesto, ello dejaba fuera de su restrictiva caracterización a amplios sectores de las plantas, los hongos y prácticamente a todos los procariontes.

Aunado a las dificultades prácticas de la clasificación de bacterias (problema que se remontaba al siglo diecinueve), llegó a dudarse que fuera posible una taxonomía útil de este tipo de organismos. Por otro lado, hasta la década de 1940 se cuestionaba que las bacterias evolucionaran con los mismos mecanismos del resto de los organismos (curiosamente contra Darwin) y se insistía en el carácter lamarckiano de su adaptación a medios ambientes cambiantes (su ausencia de núcleo llevó incluso a cuestionar la posibilidad de que contaran con mecanismos de herencia mendeliana). En 1943, Salvador Luria y Max Delbrück, mostraron definitivamente que las mutaciones heredables de *E. coli* ocurrían al azar, y no eran inducidas por los cambios ambientales [54].

A partir de esos resultados, las bacterias pudieron ocupar un lugar como organismos ideales para estudiar la evolución del metabolismo y por tanto la historia temprana de la vida, así como servir como sistemas experimentales. Para Marjory Stephenson y otros microbiólogos de la época, las bacterias eran el organismo privilegiado para realizar estudios de la evolución del metabolismo (Stephenson 1949, Štrbánová 2016), y así proporcionar una filogenia temprana de la vida. Por otro lado, la utilización de sistemas experimentales controlados, como el famoso quemostato (donde se hacía crecer poblaciones de bacterias en ambientes controlados), hizo posible probar distintas hipótesis de la genética de poblaciones en estos organismos. Pese a ello, no fue sino hasta las décadas de 1970 y 1980 que la microbiología se integró de manera definitiva a la biología evolutiva, sin dejar de ser un mundo "aparte" para los evolucionistas organísmicos [55].

La bioquímica comparada se convirtió en una rama sólida de investigación para los evolucionistas tras la publicación de un par de libros que sintetizaban el conocimiento de su época. El primero, de Ernest Baldwin, *An Introduction to Comparative Biochemistry*, fue publicado en 1937, y el segundo, *L'Evolution biochimie*, en 1944, por el bioquímico belga Marcel Florkin, el cual tuvo una gran influencia en su traducción al inglés [56]. Baldwin (1909-1969) había sido discípulo de Frederick Gowland Hopkins, a quien se le reconoce no sólo su participación en la creación de las primeras instituciones de la bioquímica, sino su concepción de una "bioquímica general" que haría a esta disciplina un campo independiente de la química y de la fisiología. Baldwin se entrenó en Cambridge

bajo la supervisión de Hopkins en el Instituto de Bioquímica Sir William Dunn, y bajo la influencia de éste definió a la bioquímica comparada como "el estudio de lo que es, desde el punto de vista químico, esencial para las manifestaciones de la vida, en contraposición a lo que secundario y específico [57]". Por su parte, Florkin (1900-1979) llegó a la bioquímica comparada desde su amplio trabajo bioquímico, en combinación con su particular interés por la evolución biológica. Florkin había trabajado también en distinguidos laboratorios europeos, especialmente con Heinrich Wieland, en Alemania, y Edwin Cohn, en los Estados Unidos.

Como señala Sage Ross, la bioquímica comparada no contaba con un respaldo institucional; era simplemente una rama de la bioquímica general que era practicada por bioquímicos y microbiólogos que podían independizarse de la medicina en algunos lugares selectos, como Cambridge, Berkeley, Stanford, Caltech y la Universidad de Lieja. Un ejemplo de este tipo de estudios fueron los realizados por el microbiólogo Albert Jan Kluyver (1888-1956) y sus estudiantes. Kluyver promovía una "microbiología teórica", la cual no era más que el estudio comparativo del metabolismo microbiano [58]. Este enfoque definitivamente lo distanciaba de las aplicaciones prácticas de la medicina, aunque *no* lo acercaba a la biología evolutiva tal y como se practicaba en esa época, es decir, la llamada síntesis evolutiva (al mismo tiempo, el estudio de la evolución bacteriana no parecía interesar en lo más mínimo a los *arquitectos* de la síntesis moderna por las razones mencionadas). El mismo Florkin, quien tuvo una gran influencia en evolucionistas moleculares de la siguiente generación como Thomas Jukes (coautor con Jack King de la teoría de la evolución neutral o "no darwiniana", y autor de *Molecules and Evolution,* de 1966), organizó su libro alrededor de la "evolución ortogenética de los sistemas bioquímicos" (Florkin 1949, p. 33).

La distancia entre los bioquímicos comparados y los evolucionistas de la síntesis en buena parte radicaba en que ambos campos representaban visiones sintéticas alternativas de la biología: una mediante el proceso de evolución por selección natural, la otra mediante la aproximación molecular a las funciones biológicas. Las preguntas evolutivas que exploraban los bioquímicos comparados eran los de la *homología química* y los de la adaptación de la función bioquímica a las variaciones ambientales [59]. La distancia

se abrió más aún con la adopción de una bioquímica genética en los trabajos de George Beadle y Edward Tatum de 1941, la cual ya era muy cercana a lo que posteriormente se llamó biología molecular. Sin embargo, como veremos en el siguiente capítulo, por muy distante que estuviera de la síntesis moderna, fueron los estudios de la bioquímica comparada los que eventualmente proporcionaron la pauta y los primeros resultados y conceptos de la evolución molecular, a través de uno de sus críticos, el también bioquímico y Premio Nobel Christian Anfinsen (ver siguiente capítulo).

Las ideas de Florkin sobre la evolución ortogenética del metabolismo habrían sido consideradas erróneas por los evolucionistas contemporáneos. Para entonces sus colegas bioquímicos no veían nada malo en ellas, lo cual revela el desconocimiento e incluso la indiferencia (por decir lo menos) hacia un campo que de cualquier modo se consideraba pasado de moda y perteneciente a la historia natural. Estas etiquetas (lo *viejo* o *clásico* contra lo *nuevo*) operaron por varias décadas para referirse a las dos grandes perspectivas en disputa, y alcanzaron su clímax a mediados de la década de 1960 (ver capítulo ocho). Para los bioquímicos, lo valioso era el método comparativo de las moléculas "homólogas" y de las vías metabólicas, que eventualmente fue una de las vías de desarrollo de la evolución molecular en la década de los sesenta gracias al involucramiento de la NASA (*National Space and Aircraft Administration*) en el desarrollo de la exobiología y el estudio de los orígenes de la vida. Si bien estos desarrollos no son tratados en este libro, es importante mencionar que dos de los más destacados fundadores de la exobiología, el químico barcelonés Joan Oró (1923-2004), y el químico originario de Sri Lanka, Cyril Ponamperuma (1923-1995), fueron actores importantes en la institucionalización de la evolución molecular a inicios de la década de 1970 [60].

Respecto al estudio comparativo de las moléculas homólogas, Florkin se fijó especialmente en las *hemoglobinas*, una familia que incluía un número mayor de proteínas que las que hoy en día se clasifican así, y que ya en los cuarenta concentraba una gran cantidad de atención médica, biofísica y bioquímica [61].

Por lo que vimos en el apartado anterior, la relevancia de la hemoglobina no es de sorprender, ya que era uno de los compo-

nentes "fisiológicos" más importantes de la sangre, probablemente la molécula que de manera más clara conecta la historia de las prácticas científicas de antes y después de la guerra [62]. Florkin reportaba evidencia de "mutaciones químicas", es decir, cambios químicos discretos tanto estructurales como funcionales en las moléculas "homólogas", las cuales definía como aquellas que contaban con *un grupo hemo transportador de oxígeno*. Asimismo, Florkin salpicaba sus datos con observaciones sobre la "evolución lineal" de estas moléculas en los distintos grupos animales. Florkin sólo podía especular que una mutación química implicaba la pérdida o ganancia de una enzima, que debía ser causada por una mutación genética; señalemos que en esos años, George W. Beadle y Edward Tatum, de Stanford, acababan de publicar los primeros resultados de su programa de bioquímica genética, que sugería la famosa hipótesis de "un gen-una enzima [63]". Como veremos en el siguiente capítulo, las nacientes colecciones de hemoglobinas, especialmente la de Herman Lehman, en Londres, el programa de investigación de Linus Pauling sobre la hemoglobina de la anemia falciforme, y el interés de cristalógrafos, médicos y químicos de proteínas en la estructura y función de estas proteínas, tendría implicaciones profundas para la naciente biomedicina y los estudios de la evolución a nivel molecular en las siguientes dos décadas.

CAPÍTULO TRES.
LAS TECNOLOGÍAS
DE LA VARIACIÓN DE PROTEÍNAS

1. INTRODUCCIÓN.
LA QUÍMICA DE PROTEÍNAS TRAS LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

Las tecnologías de análisis de grandes moléculas tuvieron un impactante desarrollo en el periodo entre las dos guerras mundiales. La ultracentrífuga de Theodor Sverdverg, la cristalografía de rayos X de moléculas biológicas (John D. Bernal cristalizó la primera proteína, la pepsina, en 1934 y Wendall Stanley cristalizó el virus del mosaico del tabaco en 1936), la electroforesis de Arno Tiselius, y los desarrollos de lo que se llamaba "física de coloides", produjeron una gran cantidad de investigaciones en torno a la naturaleza de las proteínas, que hasta la década de 1930 se creía consistían de "agregados moleculares", carentes de una estructura definida [1]. En el debate que se desarrolló en esas décadas, el químico Hermann Staudinger acuñó en 1926 el término "macromoléculas" para referirse a grandes moléculas de polímeros como las proteínas, cuyas unidades se encontraban unidas por enlaces covalentes, similares a los que Kekulé había propuesto para la estructura de benceno [2]. Tanto el desarrollo de la ultracentrífuga por Svedberg en Uppsala, que permitió probar en los años treinta que la hemoglobina estaba compuesta de cuatro cadenas y tenía un peso molecular estable, como la cristalografía de rayos X de proteínas estructurales de William Atsbury y otros en el Reino Unido, aportaron numerosas evidencias a favor de la hipótesis de que las enzimas (proteínas) tenían una estructura definida, y que se trataba de "especies moleculares" con un peso molecular fijo. Esta conclusión sugería una explicación, si bien vaga, de la alta *especificidad* funcional de las enzimas. A las enzimas se atribuía la catálisis de numerosas reacciones biológicas, y hasta mediados del

siglo veinte se les consideró el material hereditario, cuando fueron sustituidas en esta función por los ácidos nucleicos. Tras la Segunda Guerra Mundial, el impacto de la cibernética se tradujo en la transformación del concepto de "especificidad biológica" por el concepto de "información [3]".

Pocos científicos ejemplifican mejor la transición hacia la biología de la segunda posguerra que el bioquímico y Premio Nobel de Química, Christian Anfinsen (1916-1995). A partir de los años cincuenta Anfinsen trabajó en el área de la "química de proteínas", es decir, el estudio de la relación entre estructura y función de estas macromoléculas. Como resultado de sus investigaciones y de su interés por los problemas de la evolución biológica, en 1959 Anfinsen publicó *The Molecular Basis of Evolution*, un libro ampliamente citado por sus contemporáneos, que condensaba el conocimiento acerca de las proteínas y la genética molecular que finalmente se incorporaría a la evolución molecular de las siguientes dos décadas [4]. El énfasis de Anfinsen en los hallazgos de la nueva genética molecular lo llevó a relegar el trabajo de Marcel Florkin y de la bioquímica comparada general, y a sostener que el estudio de la base molecular de la evolución debía tomar una nueva dirección. Su trabajo, en coincidencia con los desarrollos contemporáneos de la biología molecular (dedica un capítulo de su libro a la estructura de doble hélice del DNA), ilustra la transición hacia un interés casi exclusivo por las proteínas y ácidos nucleicos, es decir, lo que se conocería entonces como las moléculas portadoras de "información [5]". Por otra parte, sus investigaciones vinculaban estrechamente dos áreas de investigación: el estudio de la función y estructura de las proteínas, de evidente relevancia para la biomedicina, con el enfoque evolutivo y comparativo.

El libro de Anfinsen iniciaba detallando los avances de la genética clásica y la genética de poblaciones, seguida por detallados recuentos de la sistemática y la paleontología de su tiempo, con amplias referencias al libro de George G. Simpson *The Meaning of Evolution* publicado en 1950. Anfinsen era un autodidacta en las cuestiones de la genética y la paleontología, y su consideración por las áreas tradicionales de la biología evolutiva le dio una visión amplia que le permitió reconocer que el estudio de las variantes de diferentes proteínas a nivel de las secuencias de aminoácidos sería importante en el futuro próximo, no sólo en la comprensión

de la variación intraespecífica (como el caso de las distintas cadenas de hemoglobinas anómalas en las poblaciones humanas), sino también para el establecimiento de las relaciones filogenéticas (variación interespecífica) entre especies. Si bien se declaraba un *amateur* de la genética de poblaciones (un "*window shopper*", decía), citaba extensamente los trabajos de Dobzhansky sobre *Drosophila*. Más aún, en contraste con Florkin, Anfinsen aseveraba que "no es necesario hablar de nada como la entelequia, el *élan vital* y la aristogénesis, y ni siquiera la preadaptación para dar cuenta de la totalidad del proceso evolutivo: de la sedentaria y localizada microevolución, hasta la dramática aparición de nuevos *phyla*". La mutación y la selección eran suficientes [6].

En 1954, ya contratado por el National Heart Institute de los National Institutes of Health en Bethesda, Maryland, Anfinsen realizó una estancia sabática en el Laboratorio Carlsberg, de Copenhague, con Karl Linderstrøm-Lang (quien, por cierto, caracterizó por primera vez lo que hoy se conoce como estructura primaria, secundaria y terciaria de las proteínas). Junto con otros colegas comenzó a trabajar en el análisis de la ribonucleasa pancreática bovina, una enzima relativamente pequeña. Dichos trabajos eventualmente le valieron el Premio Nobel en 1972, que compartió con Stanford Moore y William H. Stein, quienes resolvieron la secuencia completa de aminoácidos de la ribonucleasa. A lo largo de más de una década, Anfinsen y su equipo lograron establecer que el sitio activo de esta enzima consistía de unos pocos aminoácidos. También mostró (tras un inicio fallido) que cuando los puentes de hidrógeno de la enzima eran rotos al sumergirla en una solución de urea, se modificaba la estructura tridimensional, lo cual afectaba la actividad biológica de la enzima. Al mismo tiempo, mediante experimentos en los que retiraba un número de aminoácidos de la proteína original, Anfinsen mostró que no todos los residuos eran esenciales para preservar la actividad enzimática. Al parecer, sólo un pequeño número de aminoácidos involucrados en el mantenimiento de tres de los cuatro puentes bisulfuro de la ribonucleasa eran esenciales para mantener su función. En 1957 Anfinsen y sus colegas reportaron un resultado aún más intrigante: tras la desnaturalización de la ribonucleasa mediante hidrólisis de los puentes bisulfuro, la enzima podía recobrar por completo su actividad tras ser removidos los agentes

reductores de la solución [7]. Estos resultados, junto con muchos otros que se estaban produciendo en esos años sobre el citocromo C, las hemoglobinas y otras enzimas, le permitieron concluir que la estructura secundaria y terciaria de la proteína era crucial para su funcionalidad, y que dependían, a su vez, de la estructura primaria o secuencia de aminoácidos, y de las condiciones químicas de la solución. Según Anfinsen tales resultados cuestionaban la supuesta "inviolabilidad" de las proteínas [8].

Las conclusiones de Anfinsen tenían claras repercusiones evolutivas, las cuales exploró en su único libro escrito sobre el tema, publicado a finales de la década. El hallazgo más revelador era que, contra lo que se creía hasta entonces, la secuencia primaria de una proteína (su estructura) podía ser modificada sin que se perdiera por completo o necesariamente su función biológica. De acuerdo con la proteína en cuestión, un cierto número de aminoácidos podían ser eliminados, y mientras esto no alterara la estructura tridimensional y el sitio activo, la enzima retendría su función, o parte de ella [9]. Así pues, solamente los aminoácidos involucrados en la geometría y en el sitio activo de una enzima debían ser *conservados* para que una enzima preservara su función. En esta línea de argumentos Anfinsen, entonces, sugirió que cada proteína, al depender de la composición de aminoácidos requerida para la preservación de su función, se caracterizaría por una determinada tasa de cambio evolutivo [10].

Sin embargo, no parecía ser consciente de la tensión que estas ideas y conceptos introducían a la visión de la evolución defendida por los arquitectos de la síntesis moderna que él gustaba citar. La idea de que en cada proteína existía un número de aminoácidos que no tenían que ser conservados para preservar su función anunciaba que la selección natural podría no ser una fuerza omnipresente a nivel molecular.

El núcleo de las contribuciones de Anfinsen al tema de la evolución se concentraba evidentemente en su amplio conocimiento de la química de proteínas de su tiempo. Su principal argumento, que la "natividad" (es decir, la habilidad de una enzima para realizar su función biológica) no involucraba a la totalidad de su estructura, se apoyaba en los experimentos realizados en su laboratorio y los de otros grupos alrededor de los Estados Unidos e Inglaterra principalmente. A finales de la déca-

da de 1950, como lo muestra su libro, ya se había acumulado un amplio conocimiento en torno a algunas proteínas: la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la papaína, el citocromo C, las hemoglobinas y la insulina, entre otras. Anfinsen, por ejemplo, citaba los experimentos que mostraban que sólo entre 16 y 24 de los 39 aminoácidos de la ACTH eran esenciales para preservar su función.

Asimismo, Anfinsen sugirió el tipo de estudios que podrían llevarse a cabo al comparar las diferencias estructurales de la "misma" proteína en diferentes especies. El ejemplo obvio lo constituía la hemoglobina y las diferentes variantes de sus cadenas (alfa, beta, gama, hemoglobina fetal y adulta, etc.) tanto *en* las poblaciones humanas, como *entre* las pocas secuencias parciales existentes de estas proteínas en otras especies. El año anterior, en 1958, Francis Crick había enunciado la misma idea en una conferencia: la posibilidad de elaborar una "taxonomía de proteínas" se veía cercana en el futuro, al ser posible comparar las secuencias de aminoácidos de proteínas de distintas especies, las cuales eran "la expresión más delicada posible del fenotipo de los organismos y vastas cantidades de información evolutiva debían estar escondidas en ellas [11]".

Ahora bien, por muchas y diversas razones la hemoglobina había concentrado la atención de numerosos biofísicos, médicos y bioquímicos desde inicios del siglo veinte, cuando se había estudiado la fisiología de la respiración; además, el interés en esta molécula tenía que ver con el estudio de los componentes y de la fisiología de la sangre (que revisamos en el capítulo anterior [12]). Diez años antes de la publicación de Anfinsen, Linus Pauling, Harvey Itano y su equipo de colaboradores en el Instituto Tecnológico de California en Palo Alto (Caltech) habían determinado, mediante la electroforesis de límites desarrollada por Tiselius (*boundary electrophoresis*), que la hemoglobina proveniente de pacientes que padecían anemia falciforme tenía una carga eléctrica distinta a la hemoglobina de individuos sanos, y por lo tanto no migraba a la misma velocidad que la hemoglobina de individuos sanos [13]. Por primera vez podía caracterizarse a una compleja enfermedad, que usualmente terminaba con la muerte del paciente antes de los treinta años, desde el punto de vista estrictamente molecular. En el contexto del interés evolutivo de Anfinsen, el trabajo de Pauling y el conocimiento acumulado sobre las hemo-

globinas normales y las "anormales" que producían no sólo la anemia falciforme sino una variedad de talasemias, daba pie para hablar de la posibilidad de *analizar comparativamente las diferencias en las secuencias* de aminoácidos de las distintas cadenas que habían sido parcialmente determinadas a fines de esa década. Anfinsen, por ejemplo, era sumamente optimista al sostener que muy pronto los biólogos interesados en la evolución molecular contarían con secuencias completas de la hemoglobina y de otras proteínas, citando al respecto las técnicas de secuenciación de proteínas desarrolladas recientemente por su contemporáneo Frederick (Fred) Sanger en Inglaterra [14].

The Molecular Basis of Evolution vinculó por primera vez los avances en el estudio de la relación entre estructura y función de las proteínas, con el estudio molecular de la evolución desde una perspectiva distinta a la de la primera mitad del siglo veinte. Las bases conceptuales que se asocian hoy en día con los estudios de evolución molecular estaban en buena parte presentes en ese trabajo de los años cincuenta que sintetizaba la investigación experimental de vanguardia: el foco exclusivo en las moléculas informacionales, la idea de que no todos los aminoácidos son igualmente esenciales para conservar la función; la sugerencia de que las restricciones funcionales determinan la tasa de cambio de cada tipo de proteína, y la propuesta de que la comparación de estructuras primarias sería una eficaz herramienta en la determinación de relaciones filogenéticas y no sólo de la variación intrapoblacional. La química de proteínas era esencial para la nueva (bio)medicina, ya que la investigación básica sobre la relación entre estructura y función de las enzimas se consideraba un ingrediente esencial —a partir de 1949, como veremos adelante— de la comprensión y tratamiento de las enfermedades. Por esta razón atraía cuantiosos recursos económicos y humanos en los NIH y universidades. Ahora bien, la propuesta de Anfinsen y los resultados de su investigación, como ya vimos, anunciaban la tensión entre dos tipos de biología: la organísmica y la molecular.

2. LOS ORÍGENES DE LA BIOMEDICINA Y LA EVOLUCIÓN MOLECULAR: LA "ENFERMEDAD MOLECULAR" DE LINUS PAULING Y LAS PRUEBAS ATÓMICAS ATMOSFÉRICAS

Es necesario regresar unos años para comprender los instrumentos de la nueva biología y la visión que produjo de la variación molecular, la enfermedad y la evolución biológica que se plasmaron en la obra de Anfinsen. Como ya mencionamos, en 1949 Pauling, Itano, S. J. Singer e I. C. Wells publicaron en *Science* un artículo que tuvo un impacto inmediato: "Sickle cell anemia, a molecular disease". El concepto de "enfermedad molecular" afectó definitivamente la relación entre la biología y la medicina, y tuvo importantes repercusiones en la sociedad en general y en los programas de salud pública. El enfoque de Pauling y la noción de enfermedad molecular reflejaron los profundos cambios que comenzaba a sufrir la investigación en las ciencias de la vida tras la Segunda Guerra Mundial [15].

La publicación mostraba que la causa de una enfermedad con síntomas clínicos definidos, la anemia falciforme, podía ser rastreada a la estructura molecular de una proteína; además, dado que se sabía que esta enfermedad podía ser heredada, el artículo argumentaba que los genes determinaban la estructura de las proteínas. En el mismo número de *Science,* el genetista James V. Neel mostraba que la anemia falciforme se transmitía como un carácter mendeliano; asimismo, un médico africano, el coronel Beek, había mostrado la misma transmisión mendeliana que Neel ese año[16]. Al tiempo que esto ocurría, Pauling, con su ahora colega, el bioquímico y genetista George Beadle, solicitaba apoyo a la Fundación Rockefeller para la construcción de un edificio y un área de investigación en Caltech dedicado a lo que, sin mucho éxito, bautizaron como "química médica" (*medical chemistry*). El objetivo, para el visionario Pauling, era atraer el financiamiento que se había concentrado en años anteriores en los proyectos de guerra, y convertirlo en apoyos para la investigación biológica básica en las nuevas condiciones de la posguerra [17].

La *química médica* no era más que la aplicación del conocimiento básico de las macromoléculas biológicas, especialmente las proteínas, a la medicina. Si bien la propuesta inicial de Pauling y Beadle no fructificó, eventualmente la molecularización de la medicina

triunfó y adoptó el nombre de *biomedicina*. Sus orígenes y trayectoria se ubican en los intentos por enfrentar problemas de salud pública y otras preocupaciones relacionadas con la posguerra utilizando instrumentos tecno-científicos e investigación experimental sobre las bases moleculares de la vida. El proyecto de la biomedicina, por tanto, transcurría en dirección distinta (y a veces contrapuesta) a una visión amplia de la medicina y de la higiene que ubicaba a la enfermedad en su contexto social y cultural más amplio [18]. Así, en 1956 Pauling afirmaba que "el hombre no es más que una colección de moléculas" y, por tanto, podía ser entendido (en la salud y la enfermedad) en términos de éstas [19].

La visión biomédica y molecular contrastaba profundamente con la tradicional práctica médica centrada en el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos en las clínicas, los hospitales y el ámbito doméstico. La anemia falciforme, en particular, es una enfermedad con una terrible sintomatología, en la que el paciente sufre crisis periódicas de dolor abdominal intenso y fiebres altas, de todo lo cual existe un registro histórico de aproximadamente cinco siglos entre las poblaciones de África [20]. En los años cincuenta había ya una particular atención a este problema de salud entre las comunidades predominantemente afroamericanas de los estados del sur de los Estados Unidos, donde reinaba una lacerante segregación y una política de salud pública racializada [21]. La atención de Pauling a la anemia falciforme, y su visión molecular de la enfermedad, no podían estar más ligadas al ambiente y a las necesidades de la posguerra, y más distantes del tratamiento directo y el sufrimiento de los pacientes [22].

En 1945 Pauling fue invitado a formar parte del panel de expertos lidereados por el físico Vanevar Bush, quien había estado a cargo del Proyecto Manhattan desde su puesto como director de la *Office of Scientific Research and Development* durante la guerra [23]. Bush había recibido el encargo del presidente Franklin D. Roosevelt de elaborar un reporte sobre el papel que debía cumplir la ciencia en el desarrollo económico y la seguridad nacional de los Estados Unidos y de sus aliados al finalizar la guerra. Ese panel produjo un conocido documento, *Science. The Endless Frontier*, redactado por Bush, el cual fue entregado a la presidencia de Harry Truman [24]. También formaba parte de la sección biológica del panel el genetista de la Universidad de Harvard, William B.

Castle, quien parece haberle recordado a Pauling, en un viaje por tren, que los eritrocitos de los enfermos sólo adoptaban la forma falciforme en la sangre venosa, es decir, desoxigenada. Como ha narrado Lily Kay, desde la década de 1930 Pauling había estudiado el mecanismo de oxidación de la hemoglobina y las propiedades magnéticas de la oxi- y la desoxihemoglobina, de modo que se encontraba bastante familiarizado con la molécula. La información de Castle sugirió a Pauling que la hemoglobina involucrada en el transporte del oxígeno debía estar también involucrada en la enfermedad.

Tras varios ensayos fallidos en su laboratorio, Pauling, Harvey Itano y otros colaboradores lograron mostrar que existía una diferencia molecular entre la hemoglobina *S* (HbS de los pacientes con anemia falciforme) y la de los pacientes sanos. Este hallazgo fue posible porque Caltech poseía uno de los pocos aparatos de Tiselius del mundo, un costoso y masivo instrumento que hacía que las moléculas migraran una determinada distancia en solución, dependiendo de su carga eléctrica [25]. Este tipo de electroforesis no debe confundirse con la electroforesis de *zona* que separa las moléculas de una mezcla, también llamada *zone sieving electrophoresis* (ver capítulo cinco) [26]. El reto era ahora encontrar a qué cambio o alteración química específica se debía el comportamiento eléctrico distinto de la hemoglobina *S*, que migraba a una distancia distinta de la hemoglobina normal. Por otra parte, había otro de tipo de donantes cuya hemoglobina migraba a dos distancias distintas formando dos bandas: una en la misma ubicación de la hemoglobina normal, y otra de la hemoglobina S. Tanto Itano como Walter A. Schroeder (también en Caltech) realizaron una serie de pruebas en los primeros años de la década de 1950 sin obtener logros concretos. Schroeder realizó análisis cromatográficos, y posteriormente colaboraría en la secuenciación de algunas de las primeras secuencias de hemoglobina (véase el siguiente capítulo). Itano, en cambio, intentó análisis químicos, sin detectar la diferencia entre aminoácidos.

Unos años después, Vernon Ingram, un bioquímico inglés que había estudiado el doctorado en los Estados Unidos, y que en ese momento trabajaba en el laboratorio Cavendish de Cambridge (con el apoyo de Max Perutz y Francis Crick) logró identificar la sustitución de un aminoácido (un ácido glutámico por una valina

en la cadena beta) como la causante de la diferencia electroforética de la HbS [27]. Para lograrlo, Ingram había combinado dos técnicas experimentales: la cromatografía de papel y la electroforesis, las cuales hacía "correr" en dos direcciones. Ingram llamó a esta técnica, *protein fingerprinting*, por las marcas distintivas que dejaban en la superficie del papel utilizado los péptidos producto de la hidrólisis de la proteína que eran probados. Como veremos en el siguiente apartado, esta técnica, que identificaba diferencias entre péptidos, fue rápidamente adaptada para los primeros estudios comparativos de proteínas.

La relevancia del resultado de Ingram no puede exagerarse en el contexto de la naciente transformación de la biofísica y la química de proteínas en la nueva genética o biología molecular. Sus experimentos mostraron, por primera vez, que una mutación que se comportaba de forma mendeliana era causada por la alteración de un aminoácido en la secuencia primaria de un polipéptido. Cuatro años antes, en ese mismo laboratorio, se había establecido la estructura de doble hélice del DNA, y si bien aún se desconocía cómo el ácido desoxirribonucleico determinaba las secuencias de aminoácidos, los resultados de la hemoglobina falciforme apuntaban a una nueva síntesis del conocimiento de las macromoléculas de la herencia y la medicina.

La hemoglobina continuó atrayendo el interés de Pauling a lo largo de los años cincuenta. Con sus colaboradores, por ejemplo, estableció que la HbA (adulta) constaba de cuatro cadenas polipetídicas de dos tipos, las cadenas alfa y beta. Estas investigaciones mantenían a Pauling en contacto con los expertos en hemoglobina alrededor del mundo y le permitían profundizar en su visión de la base molecular de la vida. A estos intereses se sumaron otros hallazgos y preocupaciones que lo condujeron al estudio de la evolución. Por un lado, un contacto a finales de los treinta con Karl Landsteiner, cuyo libro *The Specificity of Serological Reactions* (1936) lo familiarizó con la perspectiva serológica para establecer relaciones entre especies (así como el método de Reichert de medir los ángulos de cristales de hemoglobina). Aún más importante en el contexto político de la posguerra, entre 1950 y 1963, Pauling se interesó crecientemente por el movimiento pacifista y se involucró directamente en el debate en torno a los efectos genéticos de la radioactividad (la *lluvia atómica*), que eran resulta-

do de las numerosas pruebas atómicas atmosféricas realizadas por los Estados Unidos, la URSS, el Reino Unido y Francia en ese periodo [28].

Los biógrafos de Pauling han dado diferentes versiones de su involucramiento en la política durante la Guerra Fría. Han enfatizado, por ejemplo, el papel que seguramente jugó su esposa Ava Helen, quien era una mujer liberal y muy politizada. Por otra parte, se ha destacado un elemento que evidentemente permeó sus posturas frente a la biomedicina y la eugenesia (como veremos en el siguiente apartado); Pauling creía que la *minimización del sufrimiento humano* debía ser el sustento de un código moral correcto. Esta convicción representaba una versión distinta del código utilitario tradicional que se basa en el principio de la "maximización de la felicidad [29]". Este punto se relaciona con su participación en el debate por los efectos de la lluvia atómica en la salud, que a su vez lo llevó a interesarse intensamente en temas como las mutaciones genéticas, las enfermedades moleculares y la evolución. Tras ganar el Premio Nobel de Química, en 1954, su nueva posición le permitió intervenir de manera más efectiva en estas cuestiones y en los debates públicos al respecto [30]. El momento fue preciso; en marzo de 1954 los Estados Unidos detonarían su primera bomba de hidrógeno en el atolón de Bikini, con consecuencias mediáticas y políticas que no habían sido previstas (ver capítulo cinco). Así pues, hacia 1955 Pauling se encontraba familiarizado con el trabajo de genetistas prominentes como Herman Muller, Kurt Stern y Alfred Sturtevant, todos ellos involucrados también en el debate en torno a los efectos a la salud de las pruebas atómicas atmosféricas, enfrentados con Willard Libby, un físico de la Universidad de Chicago que formaba parte del comité asesor de la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos (AEC), y contra el mismo director de la comisión, Lewis Strauss [31].

En mayo de 1957, Pauling encabezó una petición internacional contra las pruebas nucleares atmosféricas, que eventualmente reunió más de once mil firmas de científicos alrededor del mundo. Para inicios del año siguiente Pauling se había convertido en el líder mundial del movimiento pacifista, enfrentándose a Edward Teller, el "padre de la bomba H", quien sostenía que el riesgo de la lluvia radiactiva era mínimo, sobre todo si se comparaba con el riesgo a la seguridad nacional de los Estados Unidos de interrum-

pir las pruebas atómicas. En 1958, Teller, apoyado en unos datos experimentales de Dobzhansky y su estudiante Bruce Wallace (ver capítulos cinco y ocho), sostenía que las pocas mutaciones genéticas que podían producirse como resultado de la radiación artificial podrían incluso llegar a ser benéficas, y que no había razón para alarmarse ya que la radiación era, de hecho, un fenómeno natural [32]. Según Teller, la estimación de los riesgos de la radiación debía hacerse de acuerdo con criterios racionales, sin desestimar los enormes beneficios de la energía nuclear. Este tipo de argumentos llevó a Pauling a adentrarse cada vez más en la discusión sobre la relación entre mutación y evolución, y a contestar con un capítulo entero en su libro *No More War!* publicado en 1958, el cual tuvo una amplia difusión.

En *No More War!* Pauling citaba el trabajo de los genetistas de poblaciones de su época, Dobzhansky, Muller, Fisher y Wright; asimismo, citaba a Mayr y los trabajos de otros genetistas, como E. B. Lewis, quienes argumentaban (con Muller) que la exposición a la radiación tenía un efecto lineal en la tasa de mutación. Es decir, para Pauling, como para Muller, no existía un umbral seguro de radiación que pudiera recibir una persona o una población debajo del cual no habría un incremento en los riesgos de leucemias, cáncer de tiroides y otras enfermedades. La tasa de mutación, simplemente, se incrementaba con la radiación. Todo ello apunta a que, como bien señala el historiador Gregory Morgan, para el momento en que Emilé Zuckerkandl, un joven bioquímico austriaco, llegó a su laboratorio de Caltech, Pauling se encontraba totalmente adentrado en la teoría de la evolución, la genética de poblaciones y la discusión sobre los efectos de la radiación en la tasa de mutación.

3. EMILÉ ZUCKERKANDL Y LOS USOS DEL *FINGERPRINTING*: GORILAS Y HUMANOS, PRIMER ROUND

Emilé Zuckerkandl (1922-2013) es probablemente el personaje más destacado en la historia del establecimiento de la evolución molecular [33]. Zuckerkandl provenía de una ilustre familia de Viena, y se crió en el ambiente intelectual de entreguerras, cuando la capital austriaca era probablemente el centro de la cultura euro-

pea. Su casa familiar era visitada por personajes como el filósofo Ludwig Wittgenstein y el músico Maurice Ravel, y su abuelo, padre y tíos eran conocidos profesores universitarios y artistas. Él mismo, Emilé, llegó a contemplar una carrera como concertista de piano. En 1938, huyendo del nazismo, su familia se mudó a Paris, y Zuckerkandl estudió biología en la Sorbonna. Posteriormente su familia viajó a Argelia, donde permanecieron varios años y colaboraron con la resistencia francesa. Tras la guerra, Zuckerkandl realizó una maestría en fisiología de la Universidad de Illinois (consiguió una beca a través de sus contactos familiares con Albert Einstein), y un doctorado en bioquímica en la Sorbonna. A mediados de los años cincuenta Zuckerkandl consiguió un trabajo en el Laboratorio Marino de Roscoff, en Bretaña, donde se interesó en la biología molecular de las mudas de caparazón del cangrejo; de este modo, se familiarizó con las oxidasas de cobre y la hemocianina involucradas en este ciclo. En esa etapa, Zuckerkandl conoció a Ernest Mayr, quien estuvo de visita en Bretaña [34].

Zuckerkandl tenía la intención de regresar a los Estados Unidos, de modo que le escribió a Linus Pauling, quien visitaría Paris en 1957. El vínculo con las investigaciones de Pauling se remontaba a su temprano interés en las enzimas y proteínas involucradas en la oxidación, especialmente las hemoglobinas, y el estudio de su variación que —como vimos antes— se encontraba en la base de la idea de "enfermedad molecular". En Paris, Zuckerkandl le propuso a Pauling trabajar sobre la hemocianina y las oxidasas de cobre. Pauling quedó bien impresionado con el joven bioquímico y le dio una recomendación para realizar una estancia posdoctoral en su laboratorio. En septiembre de 1959, Zuckerkandl y su esposa Jane llegaron a Caltech, para ser recibidos con un cambio de planes, pues Pauling le sugirió abandonar sus hemocianinas y concentrarse en las hemoglobinas. Más aún, le propuso un innovador proyecto que marcaría la carrera de Zuckerkandl, y que consistía en realizar un estudio comparativo de las hemoglobinas de primates utilizando la técnica de *fingerprinting* recién desarrollada por Ingram.

Pauling se encontraba totalmente inmerso en sus actividades pacifistas, que lo habían llevado a interesarse en la conexión entre mutación y evolución, y a continuar su relación con el tema de las

hemoglobinas. Las distintas hemoglobinas normales y las "anormales" identificadas ya para esas fechas en las poblaciones humanas proporcionaban, aparentemente, un grupo de moléculas en las que se podría profundizar en estas cuestiones [35]. Pauling le pidió a Zuckerkandl, por tanto, que colaborara con uno de sus estudiantes de posgrado, Richard T. Jones, en este proyecto, y que lo hiciera en el laboratorio de Walter Schroeder quien, como mencioné antes, trabajaba en la bioquímica y secuenciación de hemoglobinas. En sus primeros meses en Caltech, Jones le enseñó a Zuckerkandl cómo realizar la técnica de "huellas de proteína" (*protein fingerprinting*), tras lo cual ampliaron su estudio más allá de los primates e incluyeron hemoglobina de vaca, cerdo, tiburón, peces y equiuridos (un tipo de invertebrado). Además, Zuckerkandl, Pauling y Jones sacaron conclusiones de carácter *cualitativo* al comparar las manchas dejadas en el papel por las hemoglobinas de gorila, chimpancé, orangután y humano: "Los patrones del gorila, chimpancé y humano son casi idénticos en apariencia, ...y la diferencia entre humanos y orangutanes es mayor... Conforme uno se aleja del grupo de los primates la cantidad de estructura primaria que se comparte disminuye [36]".

Esta fue la primera publicación de Zuckerkandl en el nuevo campo, y en ella están presentes dos aspectos que a lo largo de los siguientes años impactarían el desarrollo de muchas de las investigaciones sobre evolución molecular. Primero, Zuckerkandl y sus colegas sabían que el método del *fingerprinting* no era, en varios sentidos, el método ideal. A estas alturas, tras los avances de Anfinsen, Pauling, y en general del campo de la química de proteínas, ya era claro que el método más informativo consistiría en comparar las secuencias de aminoácidos de proteínas homólogas. Al comparar uno a uno los aminoácidos de proteínas "homólogas" este método permitiría —*teóricamente*— dar una medida *cuantitativa* de su similitud o diferencias [37]. Además, dada la creciente evidencia del nexo entre genes y estructura primaria de las proteínas, las diferencias entre aminoácidos proporcionarían una medida lo más "cercana" o directa posible de las *diferencias entre genes*. Sin embargo, había un gran problema: las hemoglobinas eran moléculas muy grandes y complejas. En 1953, Frederick (Fred) Sanger había logrado determinar la secuencia de aminoácidos de la insulina tras una década de trabajo [38], pero a inicios de

la siguiente década sólo se conocían las secuencias de algunas fracciones de moléculas de hemoglobina:

> La secuencia completa de aminoácidos (estructura primaria) de las hemoglobinas puede, en principio, determinarse por métodos actualmente disponibles. A pesar de que se encuentran en proceso estudios detallados de la estructura primaria de las hemoglobinas de humano y de caballo, estos métodos son tan laboriosos que las secuencias completas aún deben ser determinadas. Sin embargo, hay cuestiones importantes en el campo de la genética y la evolución que requieren el examen inmediato de la estructura primaria, y otras, de muchas hemoglobinas diferentes. La aplicación de métodos que son más rápidos, aunque menos informativos y confiables, que la técnica de la determinación completa de la secuencia, se encuentra por lo tanto disponible como un medio provisional para proveer dicha información. Tal método es el análisis de patrones de péptidos obtenidos de la combinación de electroforesis en papel y cromatografía de hidrolizados de tripsina de cadenas desnaturalizadas de hemoglobina [39].

Como en los estudios de Nuttall a inicios de siglo, y de Boyden dos décadas atrás, la técnica más informativa se definía como aquella que fuera "informativa y confiable". A lo largo de la historia de la sistemática, se habían buscado métodos que proporcionaran una medida "objetiva" de las relaciones entre especies. Dicha objetividad, a su vez, era definida como la capacidad de proporcionar una medida *cuantitativa* de la similitud. Este requerimiento era, en el nuevo contexto, producto de la cultura experimental de la bioquímica, y la química; por otro, era una reacción que se hacía cada vez más agresiva contra la "subjetividad" de la sistemática y la taxonomía de la síntesis evolutiva. Como veremos, estos fueron temas y argumentos recurrentes a lo largo de las primeras décadas de existencia de la evolución molecular.

En segundo lugar, la publicación de Zuckerkandl, Jones y Pauling introdujo un tema polémico que se encontraría en el centro de las disputas más fuertes contra los evolucionistas organísmicos y, sobre todo, contra los llamados "arquitectos de la síntesis moderna" en los años siguientes: la evolución del ser humano y la relación entre éste y los primates. En el artículo, hemoglobinas de distintas especies eran comparadas contra la

hemoglobina A (de adulto) del ser humano. La figura principal, que causaría una gran polémica, mostraba los patrones de péptidos de tres diferentes primates (gorila, chimpancé y orangután) y un mono (Rhesus). Los patrones del gorila, el chimpancé y el humano eran prácticamente idénticos, si bien los autores preveían que en el futuro se descubrirían diferencias de aminoácidos individuales entre estas especies, que no eran detectadas utilizando la técnica del *fingerprinting*.

El artículo realizaba un análisis de carácter visual y cualitativo de los diferentes patrones, señalando las similitudes de los patrones de los bovinos (vaca) y el cerdo, seguramente debido a su pertenencia al mismo orden taxonómico; asimismo, se elaboraba un análisis de las similitudes entre el cerdo y el humano. Los patrones de manchas, en cambio, eran sumamente distintos en los peces y los equiúridos. Igualmente importante era que todos los datos eran compatibles con los resultados de la serología. Con todo, las conclusiones de mayor impacto se referían a las relaciones entre primates y humanos: éstas sugerían no sólo que sus hemoglobinas habrían evolucionado a partir de un ancestro común (y en ese sentido eran auténticamente homólogas), sino que los factores "adaptativos" hacían que la hemoglobina de adulto fuera más similar a la de chimpancé y gorila, que a la misma hemoglobina fetal humana. Delatando su recién ingreso a la biología evolutiva y su escaso conocimiento de los mecanismos de la evolución, los autores sostenían: "[e]n vista de la teoría de la recapitulación, no resultaría paradójico que un organismo adulto debería en cierto sentido ser un pariente más distante de su embrión que de otros organismos adultos relacionados [40]".

No había duda que la identificación y análisis de manchas o patrones dejados en el papel podía mejorarse,

> [b]asándose en datos más específicos de posición, forma, y —a veces— sombra del color de las manchas desarrolladas con ninhidrina, o incluso con reacciones con agentes específicos para ciertos aminoácidos o residuos. Sin embargo, cuando dos patrones complejos de péptidos lucen similares en lo general, la probabilidad de que la mayoría de las manchas representen secuencias idénticas o similares se vuelve alta [41].

La técnica del *fingerprinting*, sin embargo, había dado todo lo que podía dar, y en su siguiente paso Zuckerkandl y Pauling recurrirían a la "técnica ideal": la comparación de secuencias de aminoácidos de hemoglobinas.

4. LA SECUENCIACIÓN DE PROTEÍNAS: INSULINA, AUTOMATIZACIÓN Y RADIOISÓTOPOS

En 1943 se jubiló Frederick G. Hopkins, primer catedrático de bioquímica de la Universidad de Cambridge, y director del Instituto Dunn de Bioquímica a partir de 1923. Como vimos en el capítulo anterior, Hopkins no sólo impulsó la transformación de la fisiología en bioquímica, sino que promovió una bioquímica "general" distante de la medicina, en la que cupieron trayectorias tan distintas como la de la bioquímica comparada de Ernest Baldwin, o el estudio de la embriología de Joseph Needham [42]. Al retirarse Hopkins, fue sustituido por Charles Chibnall, quien llegó a Cambridge junto con su equipo del Imperial College de Londres. A diferencia de Hopkins, quien promovía el estudio amplio de todos los procesos metabólicos en plantas y animales, Chibnall trabajaba en el nuevo campo del análisis de aminoácidos de proteínas, y particularmente estaba interesado en la insulina. Por tener una gran importancia médica, Chibnall recibía apoyo de distintas farmacéuticas, y más importante aún fue que durante su dirección el ámbito de intereses del Instituto Dunn (que luego se conoció como Departamento de Bioquímica de Cambridge) se redujo al análisis de los componentes de proteínas biomédicamente relevantes.

Chibnall y su grupo introdujeron los métodos de la química orgánica para el análisis de moléculas biológicas, y además cuestionaron fuertemente la hipótesis, dominante hasta la década de 1930, de que las proteínas estaban conformadas por ciclos repetitivos de aminoácidos ("sistemas periódicos de aminoácidos"). Mediante una serie de experimentos, Chibnall logró mostrar que la composición de aminoácidos de varias proteínas no era compatible con la hipótesis de una estructura periódica. Además, otros experimentos (como los desarrollados por Svedberg en su ultracentrífuga de la Universidad de Uppsala) habían permitido concluir que las proteínas eran macromoléculas estables, y no coloi-

des o agregados de aminoácidos. A partir de esto, Chibnall desarrolló un programa de investigación basado en la determinación de las secuencias de aminoácidos, sustituyendo el enfoque metabólico de Hopkins por un enfoque estrictamente químico.

Frederick (Fred) Sanger (1918-2013) había ingresado en 1940 al Instituto Dunn para realizar su doctorado, y lo había concluido al momento de la llegada de Chibnall. Como señala el historiador Miguel García Sancho, de inmediato fue invitado a participar en el proyecto de determinación de la estructura química de la insulina. Su objetivo fue identificar los aminoácidos terminales de la cadena y dar una estimación cuantitativa de su composición. En los siguientes diez años Sanger desarrolló una serie de técnicas, como la reacción del dinitrofluorobenceno (DNFB) con los aminoácidos terminales, a los que teñía de amarillo. Ello permitía cuantificar e identificar a los aminoácidos. Entre 1945 y 1949 Sanger logró identificar los cuatro o cinco aminoácidos aledaños a los residuos terminales, y desarrolló técnicas que hidrolizaban (rompían) a la insulina en péptidos más pequeños que luego podía analizar. Asimismo, Sanger introdujo una nueva técnica, la cromatografía en papel en dos dimensiones, lo que permitió una identificación más fácil de los aminoácidos. Sanger bautizó a estos procedimientos como el método de degradación, ya que utilizaba diferentes enzimas para descomponer a la molécula en péptidos más pequeños [43]. Sanger obtenía fragmentos de la proteína que se sobrelapaban, y los sometía a cromatografía y análisis. De este modo, podía deducir el orden en el que se encontraban. Entre 1949 y 1955 comenzó a llamar *secuencias* a la determinación del orden de residuos en sus péptidos. El nuevo nombre hacía alusión al principal hallazgo de Sanger, el cual contravenía los esfuerzos de una generación anterior de bioquímicos, es decir, que el orden de los aminoácidos que componen una proteína era *impredecible*, y por tanto debía ser determinado por métodos experimentales. Las secuencias, pues, no estaban sujetas a un análisis teórico o a un modelo matemático, ya que las proteínas no tenían una estructura primaria periódica. El uso del término, y las prácticas que conllevaba (es decir, la *secuenciación* de proteínas) inauguró una nueva forma de trabajo experimental que, de acuerdo con García Sancho, continúa siendo relevante en la secuenciación de ácidos

nucleicos (métodos en los que también fue pionero Sanger, ver adelante).

La determinación de la secuencia completa de las dos cadenas que conforman la insulina, a mediados de la década de 1950[44], con la ayuda de Hans Tuppy (quien luego ayudaría a secuenciar diferentes proteínas valiosas para el estudio de la evolución molecular, como el citocromo C) y de E. O. Thompson, estimuló la investigación bioquímica en este campo.

Pehr Edman, un bioquímico sueco que había estudiado en los Estados Unidos y conocía de cerca el trabajo de secuenciación de William Stein y Stanford Moore (con la ribonucleasa, a la cual mencionamos al hablar de Anfinsen), desarrolló su propio método, también inspirado en la "degradación", pero utilizando agentes químicos. Edman hidrolizaba el último aminoácido de una cadena y posteriormente llevaba a cabo una cromatografía en papel y análisis de aminoácidos para determinar el orden de los residuos, o secuencia, como comenzaban a ser conocidas. Este método fue adoptado para la primera *automatización de la secuenciación* de proteínas, que se llevó a cabo en el Instituto Rockefeller a finales de la década de 1950, con relación al trabajo de Stein y Moore, basado en la degradación paulatina de la proteína ribonucleasa [45]. A este método se le conoció como *sustractivo.* Pese a la automatización (Stein, Edman y Moore construyeron un aparato al que llamaron *sequenator*), la determinación de la secuencia de una proteína seguía siendo un trabajo tedioso y laborioso. Sanger orientó su investigación a la posibilidad de saltarse el paso de la identificación posterior a la cromatografía. La idea era identificar directamente a los aminoácidos, sin necesidad de realizar análisis químicos. Para ello incorporó una nueva herramienta, posible gracias a los desarrollos de la ciencia nuclear: los isótopos radiactivos.

Muchos historiadores de la biología de la posguerra han estudiado el relevante papel que cumplieron los radioisótopos producto de los reactores nucleares, en el desarrollo de las ciencias de la vida de este periodo, y en general de un gran número de disciplinas científicas [46]. La inclusión de estos materiales en los nuevos sistemas experimentales fue posible tras la guerra gracias al levantamiento de la prohibición a su exportación por parte de los Estados Unidos, y la pronta participación de Canadá y el Reino

Unido en la distribución y comercialización de los productos secundarios de sus propios reactores nucleares [47]. En Cambridge, Sanger tenía acceso rápido a los radioisótopos producidos en el establecimiento de Harwell de la Autoridad de Energía Atómica del Reino Unido. Su uso permitió rastrear procesos e identificar moléculas, y muy pronto estos materiales comenzaron a ser incorporados en la nueva cultura experimental de la biología. Como han señalado De Chadarevian y García Sancho, esta etapa del trabajo de Sanger coincidió con su creciente interés por la relación entre función y estructura de las proteínas: era alentador el desarrollo contemporáneo de las técnicas de Ingram, con el *fingerprinting* de la anemia falciforme pero, como lo revelaba el trabajo contemporáneo de Anfinsen, era desalentador que la función no parecía relacionarse de manera directa o sencilla con la estructura, y en particular con la secuencia de aminoácidos (estructura primaria). Es en ese momento que Sanger decidió mudarse al nuevo laboratorio de biología molecular del *Medical Research Council*, a las afueras de Cambridge, donde comenzó a dedicarse a la secuenciación de ácidos nucleicos [48].

5. HEMOGLOBINAS, EVOLUCIÓN Y EUGENESIA EN UNA ÉPOCA DE ANSIEDAD

A finales de la década de 1950 e inicios de los 1960 comenzaron a acumularse, gracias a los métodos desarrollados por Sanger y Edman, secuencias parciales de aminoácidos de diferentes proteínas. En diferentes laboratorios de los Estados Unidos, Alemania e Inglaterra los esfuerzos se concentraron en la hemoglobina, y continuó la profundización del conocimiento de las diferentes cadenas que componían las moléculas en la etapa fetal y adulta del ser humano. Además, debido al interés cristalográfico y médico en la hemoglobina, se comenzaron a secuenciar moléculas provenientes de diferentes especies, como el caballo, utilizando los nuevos métodos desarrollados por Sanger. De manera paralela se realizaban estudios de estructura terciaria de proteínas, que incluían a la hemoglobina, por miembros del grupo de Max Perutz en el nuevo Laboratorio de Biología Molecular en Cambridge, la mioglobina por John Kendrew y su estudiante posdoctoral Richard E. Dickerson en el mismo sitio, y posteriormente

—en alianza con Margoliash— la estructura del citocromo C por este último (ver siguiente apartado). Si bien fue más complejo realizar estudios comparativos de la estructura terciaria, estos estudios mostraron lo que los estudios de química de proteínas al estilo de Anfinsen ya habían anunciado: las restricciones tridimensionales impuestas por el sitio activo de la proteína, y la flexibilidad de algunos aminoácidos para ser sustituidos o eliminados sin que ello alterara la función. En cambio, los análisis de secuencia primaria —como ya vimos— difícilmente podían correlacionar la estructura y la función de una proteína.

Para 1960, los límites del análisis comparativo de proteínas por medio de la técnica de Ingram estaban claros para Zuckerkandl y para todos aquellos interesados en lo que —sin éxito— bautizó como "química paleogenética". El análisis visual de las manchas del *fingerprinting* no hacía posible una comparación cuantitativa de las similitudes y diferencias, y mucho menos una análisis de la relevancia estadística de esas diferencias. Tres laboratorios se encontraban en ese momento trabajando con las secuencias de aminoácidos de las cadenas alfa y beta de la hemoglobina humana: el laboratorio de Walter Schroeder en Caltech, el de Gerhard Braunitzer en el Instituto Max Planck de Munich, y el de Lyman Craig en la Instituto Rockefeller de Nueva York [49]. Max Delbrück, el destacado físico y biólogo molecular de Caltech, había visitado a Braunitzer y le facilitó a Zuckerkandl los treinta residuos terminales de la cadena beta, que éste pudo comparar con los resultados de su colega Schroeder, en cuyo laboratorio trabajaba.

A partir de esta comparación, Zuckerkandl dedujo que las cadenas alfa y beta eran homólogas, en el sentido propiamente evolutivo de que compartían un ancestro común y que probablemente se habían originado a partir de un evento de duplicación de genes. Sin embargo, tras muchas discusiones, Schroeder —posiblemente debido a sus creencias religiosas— se negó a publicar en conjunto con Zuckerkandl estos resultados [50]. Obviamente, Zuckerkandl no podía publicar los resultados de Schroeder, pero continuó trabajando con él en la secuenciación de la hemoglobina de gorila, gracias a la mediación de Pauling [51]. En 1961 publicaron sus resultados, en los que concluían que las cadenas alfa de los gorilas y los humanos diferían tan solo en dos aminoácidos, mientras que las cadenas beta diferían proba-

blemente sólo por un aminoácido [52]. Al tiempo que Zuckerkandl realizaba esa investigación, Pauling recibió una invitación para escribir un capítulo en un volumen dedicado al bioquímico húngaro y Premio Nobel (por su descubrimiento de la vitamina C), Albert Szent-Györgyi.

Según contaba Zuckerkandl, Pauling estaba entusiasmado y le propuso escribir algo "escandaloso [53]" (*outrageous*). La publicación que resultó, acerca de la relación entre evolución y enfermedad a nivel molecular, sentó las bases de las futuras colaboraciones entre ambos, quienes frecuentemente —en esos años— eran invitados a participar en volúmenes colectivos sin arbitraje externo, donde podían publicar sus ideas novedosas (y escandalosas) acerca de la evolución a nivel molecular [54]. El artículo, que se publicó en 1962 con el título "Molecular disease, evolution, and genic heterogeneity", era provocador en más de un sentido. Sin nombrarlo aún, introducía el concepto del *reloj molecular*, es decir, la idea de que dependiendo de sus restricciones estructurales cada proteína evolucionaba a una tasa de cambio constante. Además, proclamaba que a nivel molecular —es decir, en la comparación de sus hemoglobinas— un gorila no podía distinguirse de un humano enfermo, y viceversa: un humano no era más que un gorila "enfermo". Esta afirmación, como veremos después, sería la base de una de sus polémicas más enconadas con los arquitectos de la síntesis evolutiva, especialmente con el paleontólogo George G. Simpson. Para llegar a esta conclusión, Zuckerkandl y Pauling echaron mano de todas las secuencias de hemoglobinas conocidas en la época, y compararon las secuencias de la hemoglobina de caballo y de la cadena alfa de los seres humanos para "calibrar" la tasa de cambio evolutivo de estas moléculas:

> Es posible evaluar de manera muy cruda y tentativamente el tiempo que ha pasado desde que una de las cadenas de hemoglobina presente en una especie dada y controlada por genes no alélicos divergió de una cadena que era el ancestro común. [...] Desde el punto de vista paleontológico, la evidencia indica que el ancestro común del ser humano y el caballo vivió en el Cretácico o posiblemente en el periodo Jurásico, es decir, hace entre 100 y 160 millones de años... la presencia de 18 diferencias entre las cadenas alfa de humano y caballo nos indicarían que cada cadena ha tenido 9 mutaciones evolutivas efectivas cada 160 millones de años. Esto nos da un

> estimado de 11 a 18 millones de años por sustitución de aminoácido en una cadena de aproximadamente 150 aminoácidos, con una media [sic] de 14.5 millones de años [55].

Antes de dirigir la atención al reloj molecular y su impacto en el estudio de la evolución molecular (capítulo siete), cabría destacar otro aspecto igualmente relevante que Zuckerkandl y Pauling tocaron en el artículo y que sitúa los orígenes de la evolución molecular en el contexto de las preocupaciones más amplias de ese periodo. En especial, la relación entre enfermedad y evolución a nivel molecular permitiría comprender a detalle la relación entre estructura y función de las proteínas, con claras implicaciones para la salud pública, y esto en un contexto en el que, como ya vimos, se debatían las implicaciones del incremento en la tasa de mutación de las poblaciones humanas debido a las pruebas atómicas atmosféricas. De esta manera, se ligaban los intereses políticos de Pauling con la investigación de la evolución y su interés en la "enfermedad molecular" y la biomedicina, todas ellas preocupaciones importantes de ese periodo. Este aspecto de la historia de la evolución molecular ha sido poco estudiado, y como veremos posteriormente, Pauling definitivamente no era el único que promovía medidas eugenésicas para evitar el deterioro genético de la humanidad [56]. Señalemos que diferencia de la perspectiva comunista de Muller —por ejemplo— Zuckerkandl y Pauling defendían una cierta eugenesia "aristocrática":

> Ninguno de los medios con que podemos enfrentar el reto de la enfermedad molecular será [...] tan satisfactorio como la eliminación, en las poblaciones humanas, de los genes mutantes que ocasionan la enfermedad. Teóricamente esta es la mejor, y hasta el momento la única medida concreta y eficiente que puede ser propuesta. H. J. Muller [...] quien le ha puesto una consideración especial a la eugenesia, recientemente ha propuesto la creación de bancos de células germinales, a partir de los cuales los padres podrían hacer la mejor elección de los genomas humanos [57].

A diferencia del optimismo de izquierda de Muller, quien sugería dejar en manos del hombre común ("*the good fellow*") la elección de esperma sobresaliente, ellos sugerían dejarla en manos del "hombre intelectual". Hacerlo como Muller proponía sólo podía

conducir al deterioro de la humanidad, ya que el "tipo común y corriente" elegiría características "conformistas". A estos principios se sumaba el ya mencionado código ético de Pauling, según el cual, debía promoverse la disminución del sufrimiento en la humanidad. Según el argumento de Zuckerkandl y Pauling, el problema de dejar en manos del intelectual la decisión genética, era que con los avances de la tecnología su vida sería cada vez más miserable, plena de máquinas, pero carente de deleites artísticos e intelectuales. Pese a ello, ni Pauling ni Zuckerkandl encontraban nada malo contra "la legítima ambición de eliminar de la herencia humana aquellos genes que conducen claramente a manifestaciones patológicas y a una gran cantidad de sufrimiento humano [58]". Como ejemplo concreto, mencionaban la posibilidad de legislar para hacer obligatorios los *tests* de anemia falciforme en las poblaciones afroamericanas. Aun así, sostenían que las tradicionales medidas eugenésicas (evitar el matrimonio de aquellos portadores del gene de la anemia falciforme) no servirían pues —como lo sostenía la genética de poblaciones— la incidencia del gen permanecería. Para eliminarlo, entonces, se requería que si dos portadores heterocigotos contraían matrimonio, no debían tener hijos, y si un heterocigoto se casaba con una persona normal, deberían tener menos hijos. De esta manera, el gene se eliminaría y se ahorraría una gran cantidad de sufrimiento humano.

Como han hecho ver los historiadores Diane Paul (con el caso de Muller) y John Beatty (con el caso de Dobzhansky), estas eran medidas y preocupaciones comunes de los genetistas después de la guerra. Sorprende, sin embargo, la íntima relación entre el desarrollo de la nueva biomedicina (la "química médica", como la llamaba Pauling), así como las preocupaciones geopolíticas generadas por la Guerra Fría, con el interés por el estudio de la evolución a nivel molecular [59]. Como hace ver este primer trabajo de Pauling y Zuckerkandl, diversos intereses se encontraban entretejidos, y unos hacían posible pensar y trabajar sobre los otros.

6. EL CITOCROMO C Y EL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DE EMMANUEL MARGOLIASH

Por otro lado, algunos bioquímicos interesados en aplicar el método comparativo de la sistemática evolutiva al nivel molecular, como Emmanuel Margoliash (1920-2008) de los Laboratorios Abbot de Chicago, se encargaron de secuenciar un tipo de proteína evolutivamente relevante (ya que su presencia se suponía que se extendía a los organismos más antiguos): el citocromo C. Como la hemoglobina, el citocromo C es una hemoproteína (contiene un átomo de fierro en el sitio activo hemo) encargada del transporte de electrones y que se encuentra en dos formas, oxidada y reducida. Dos características la hacían un excelente objeto de estudio a inicios de los 1960, no para la biomedicina, sino para el análisis comparativo. Éstas eran su pequeño tamaño (aproximadamente tiene cien aminoácidos) y su presencia a lo largo de la historia evolutiva, ya que se encuentra presente en las mitocondrias de las células eucariontes, y en procariontes (bacterias). Por estas razones, a lo largo de su vida Margoliash y su equipo secuenciaron decenas de citocromos C de un número igual de especies. En 1961, junto con Emil L. Smith, Margoliash determinó la secuencia completa del citocromo C de caballo. Dos años después, contaba ya con las secuencias de otros seis citocromos, incluyendo el humano, cerdo, conejo, pollo, atún y levadura. En 1963 publicó, con sus colegas del Departamento de Investigación Bioquímica de Abbot, un análisis de la función de los citocromos C de caballo, humano, cerdo y pollo con relación a su estructura. Unos meses después, animado por Anfinsen, publicó su primer análisis comparativo semicuantitativo de secuencias [60].

La primera observación de Margoliash se refería a la gran similitud de las siete secuencias de 104 aminoácidos. Hasta un 53 por ciento de todos los residuos eran idénticos entre las moléculas, y si se eliminaba la secuencia de la levadura, la similitud se elevaba al 73 por ciento. En segundo lugar, Margoliash hacía notar la mayor similitud de las secuencias en los sitios cercanos a los grupos hemo, también resaltada en estudios previos de Hans Tuppy (excolaborador de Fred Sanger). Estas similitudes consistían de un par de cisteínas (los residuos número 14 y 17), espaciados por dos aminoácidos, que se encontraban en organismos tan distantes como los mamíferos y las bacterias. Para Margoliash

estas regularidades debían seguramente señalar requerimientos estructurales de la molécula, que en ese sitio se ligaba al grupo prostético. Otras áreas de las secuencias también permanecían constantes, una que se extendía de los aminoácidos 17 y 21, inmediatamente detrás del cual aparecía el grupo hemo y que probablemente formaba parte de la "cavidad" donde éste se insertaba. La otra zona invariable se daba entre los aminoácidos 70 y 80; en este caso no era evidente una función, pero Margoliash (como ya vimos que hacían los químicos de proteínas), asumía que éstos eran importantes para preservar la geometría de la molécula. Asimismo, sostenía que era evidente que todas estas moléculas, casi idénticas en algunos casos y muy parecidas en otros, debían ser homólogas y derivarse filogenéticamente de una proteína ancestral. La idea de que las moléculas tuvieran esa estructura por un proceso de convergencia evolutiva le parecía altamente improbable. Señalemos que las consecuencias de que todos los citocromos derivaran de una molécula ancestral eran enormes, y apuntaban a la idea de que la vida sólo había sido producida una sola vez en la Tierra.

El análisis de las secuencias que realizó por primera vez Margoliash contenía elementos que se convirtieron en esenciales en la construcción de filogenias a partir de la década de 1980. Margoliash incluía en su artículo alineamientos de las secuencias que a su juicio maximizaban la similitud. Además, otorgaba valores numéricos simples al número de diferencias entre las secuencias de citocromos C de distintas especies. Así, según Margoliash, el número de residuos diferentes entre el ser humano ("*man*") y el caballo eran 12, entre el caballo y el cerdo eran 3, entre el caballo y el pollo eran 12, entre el hombre y el atún era 21, y el valor más alejado se daba entre el hombre y la levadura, que diferían por 45 aminoácidos. A partir de este análisis semicuantitativo, Margoliash derivaba poderosas conclusiones, la más importante la detección de sitios en los que parecía ocurrir un gran recambio de aminoácidos, o "*hot spots*" como ya los había llamado Seymour Benzer [61].

Margoliash reconocía que los intentos por hacer un análisis cuantitativo de proteínas homólogas requerían tener estimaciones del número de mutaciones que habían ocurrido en dos linajes desde el momento de su divergencia. Esto era difícil de evaluar

dado que diferentes fuerzas (además de la mutación) actuaban sobre las moléculas: selección natural, mutaciones reversas y la falta de conocimiento de cuántos pasos (mutaciones) habían ocurrido en la sustitución de un aminoácido. Dado que se desconocía el código genético (sólo unos cuantos tripletes habían sido establecidos en ese momento), Margoliash especulaba que la única certidumbre posible era de carácter estadístico [62]. En su análisis de la divergencia de los citocromo C de diferentes especies, Margoliash fue el primero que adoptó los cálculos de tiempo de divergencia y tasa de mutación que habían publicado Zuckerkandl y Pauling con las hemoglobinas, es decir, el todavía no bautizado "reloj molecular". Al aplicar la tasa de mutación calculada por ellos a sus citocromos, Margoliash podía inferir el tiempo de divergencia y concluir que sus moléculas acumulaban mutaciones a una tasa muy baja y, por tanto, eran "adecuadas sólo para el estudio de la historia evolutiva de grandes grupos de organismos [63]".

Margoliash se distinguió no sólo por ser el primero en aceptar que se podía calibrar el tiempo de divergencia entre moléculas a partir del cálculo de la tasa de mutación, sino por sostener, un par de años después en el debate contra los evolucionistas organísmicos, que *una sola molécula* bastaría para reconstruir la historia evolutiva de todos los organismos. Mientras ese momento llegaba, Margoliash siguió confiando en el citocromo C, mientras acumulaba secuencias cuyas relaciones serían interpretadas con ayuda de los nuevos instrumentos de la biología: las computadoras.

CAPÍTULO CUATRO.
LA HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

1. INTRODUCCIÓN.
LAS TÉCNICAS MOLECULARES DE SEGUNDA GENERACIÓN

Como vimos en el capítulo anterior, la combinación de nuevas técnicas y tecnologías para el estudio de las proteínas, y las demandas y preocupaciones de las primeras décadas de la posguerra, dan cuenta del complejo contexto en el que nació la nueva biología molecular y su pariente, la biomedicina: un campo de estudio en el que un sector de los bioquímicos, biofísicos, químicos de proteínas y genetistas concentraron sus investigaciones en dos tipos de macromoléculas y su relación, los ácidos nucleicos y las proteínas. El establecimiento del ácido desoxirribonucleico (DNA) como el material hereditario en los experimentos de transformación bacteriana de Oswald Avery, Colin Mac Leod y Maclyn Mc Carty publicados en 1944, seguidos por el experimento de la *licuadora* realizado por Alfred Hershey y Martha Chase en 1952, confirió a esta molécula una gran atención, si bien tuvieron que pasar casi tres décadas (mediados de los setenta a inicios de los ochenta) para que ésta fuera comparable a la que habían concentrado las proteínas en las décadas anteriores[1]. En este capítulo me referiré tanto a las primeras técnicas moleculares de *ácidos nucleicos* utilizadas en el estudio de la evolución a nivel molecular, como al establecimiento de uno de los fenómenos más intrigantes, desde el punto de vista evolutivo, de los genomas eucariontes: las secuencias altamente repetitivas, originalmente llamadas "DNA satélite".

La publicación de la estructura de doble hélice del DNA por James D. Watson y Francis Crick en 1953, sugirió de manera inmediata una posible relación entre la estructura complementaria de las purinas y pirimidinas de las dos cadenas, y su función

genética ya para entonces reconocida. Watson y Crick plantearon un posible mecanismo de duplicación de la estructura helicoidal que preservaría de generación en generación la secuencia o estructura primaria de la molécula. Sin embargo, el mecanismo preciso, que involucraba el desdoblamiento de la hélice, planteaba problemas de tipo fisicoquímico y topológico. Max Delbrück fue específicamente escéptico de que en las condiciones fisicoquímicas del citoplasma la doble hélice pudiera desenrollarse sin ocasionar una estructura tridimensional conocida como "superhélice", en la cual la hélice se enreda helicoidalmente sobre sí misma, del mismo modo que una cuerda se tuerce cuando se enrolla sobre sí misma. Varios laboratorios alrededor del mundo se enfocaron en los años que siguieron a la publicación de Watson y Crick a investigar con más detalle la fisicoquímica de la estructura helicoidal y los mecanismos de replicación de la molécula [2].

Uno de los sitios donde se desarrolló el estudio fisicoquímico de los ácidos nucleicos fue el laboratorio de Paul M. Doty (1920-2011), entonces profesor de bioquímica en la Universidad de Harvard y fundador, en 1960, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de esa universidad [3]. Doty era un reconocido especialista en las propiedades físicas de las macromoléculas, y a lo largo del prolongado periodo a la cabeza del departamento numerosos científicos destacados trabajaron bajo su supervisión [4]. Además, Doty fue ampliamente reconocido por haber desarrollado una segunda carrera paralela en la diplomacia y en los estudios sobre política exterior estadounidense, donde fue fundador (en 1973) y profesor emérito del *Belfer Center for Science and International Affairs*, también en la Universidad de Harvard [5].

A finales de la década de los cincuenta, Julius Marmur (1926-1996), bajo la dirección de Doty, descubrió que la desnaturalización del DNA era *reversible* [6]. Es decir, que tras ser desnaturalizada (separada en dos cadenas sencillas) en solución al elevar la temperatura, la molécula DNA podía *reasociarse* y volver a formar la estructura de doble hélice cuando se hacía descender la temperatura lentamente. Este fenómeno, producto de la investigación sobre el comportamiento fisicoquímico de los ácidos nucleicos, se convirtió en la base de numerosas técnicas y procedimientos moleculares conocidos poco tiempo después con el nombre de *hibridación* de ácidos nucleicos. Por ser el resultado de los hallaz-

gos producidos en los sistemas experimentales de la genética molecular de la posguerra, resulta apropiado distinguirlos de las técnicas asociadas con el estudio de las proteínas en las décadas anteriores, provenientes del análisis químico y físico. Podemos llamarlos técnicas moleculares de segunda generación.

2. UNA TÉCNICA VERSÁTIL: LA HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Como señalé arriba, el interés repentino en la molécula derivaba de la publicación de su posible estructura helicoidal de doble hélice en 1953. Casi simultáneamente, Stephen Zamenoff había observado que al aumentar la temperatura de una solución de DNA se perdía su viscosidad. La *desnaturalización* por incremento de temperatura del DNA se reflejaba también en la formación de bandas separadas en un gradiente de cloruro de cesio sometido a ultracentrifugación, y en un incremento en la absorción de rayos ultravioleta (260 nm). Este comportamiento podía explicarse a partir del modelo de Watson y Crick y, de hecho, constituyó evidencia a favor de la estructura de doble hélice: la pérdida de viscosidad, por ejemplo, debía ser resultado del colapso de los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias (citosina-guanina y adenina-timina) y, por tanto, de la estructura rígida de la molécula. A finales de la década de 1950, Julius Marmur, un bacteriólogo y bioquímico de origen polaco que trabajaba en el laboratorio de Paul Doty, se propuso investigar con más detalle este fenómeno que mostraría las características físicas del DNA.

En 1959 Marmur y Doty establecieron que la temperatura de desnaturalización del DNA (es decir, la temperatura a la cual el DNA pierde su viscosidad) dependía de la composición relativa de pares de bases guanina-citosina y adenina-timina, un comportamiento que eventualmente se utilizaría en los estudios evolutivos (ver más adelante). Igualmente interesante resultó la observación de que si la solución de DNA se enfriaba lentamente, entonces la molécula recuperaba sus propiedades de absorción en el espectro de 260 nm, su densidad aparente en un gradiente de cloruro de cesio en ultracentrífuga, así como otras características dinámicas y biológicas [7]. Este fenómeno de *renaturalización* no podía observarse si la temperatura se enfriaba de manera abrupta. El grupo

de Harvard, pues, distinguió entre tres tipos de DNA en sus experimentos: nativo, desnaturalizado y renaturalizado.

El hecho de que la renaturalización no se observara al enfriar rápidamente la solución parecía explicarse razonablemente al imaginar que "no se daba tiempo" a que las secuencias complementarias "se encontraran" en la solución para aparearse de acuerdo al modelo de doble hélice de Watson y Crick. El fenómeno y su explicación se robustecieron cuando en 1960 Marmur, Doty y otros colegas (Lane, Schilkdraut) lo reprodujeron en diferentes circunstancias, y mostraron la recuperación de la actividad biológica (la capacidad de transformación bacteriana) del DNA renaturalizado. La renaturalización, en conclusión, parecía depender de tres variables: la lentitud del enfriamiento, el pH bajo de la solución, y la concentración de DNA, es decir, la concentración a la que se encontraban en solución las dos cadenas de DNA. Esto hacía sentido, ya que permitía explicar que la tasa de reacción fuera mayor entre mayores fueran las probabilidades de que dos secuencias complementarias se aparearan. La renaturalización, por tanto, podía caracterizarse como una *reacción química de segundo orden*, lo cual a su vez permitía hacer una importante predicción: la reacción *no* podría ocurrir en el DNA animal debido al enorme tamaño de los genomas eucariontes, lo que provocaría seguramente una muy baja concentración de secuencias homólogas en solución. Ello impediría que dos cadenas homólogas se aparearan y pudieran restablecer los enlaces de puente de hidrógeno. Esta predicción, como veremos en el siguiente apartado, tuvo importantes consecuencias en la comprensión subsecuente de la estructura de los genomas eucariontes.

El fenómeno de la renaturalización del DNA se convirtió muy pronto en una de las nuevas técnicas de la biología molecular, y definitivamente en una de las más versátiles, ya que después pasó a formar parte de métodos y técnicas tan populares como el *Southern* y el *Northern Blot*, así como de las técnicas de DNA complementario (cDNA) y otras técnicas cruciales de la ingeniería genética, incluido el PCR [8]. En el lenguaje del historiador y filósofo de la biología molecular Hans-Jörg Rheinberger, se convirtió en uno de los ejemplos más claros de la oscilación de un "objeto epistémico" en un "objeto técnico", en el marco de un sistema experimental [9].

El primer problema en el que este fenómeno fue utilizado como una técnica fue la detección del RNA mensajero en el sistema experimental de Sol Spiegelman y Benjamin Hall, en la Universidad de Illinois en Urbana. Si bien a fines de los años cincuenta existía cuantiosa evidencia indirecta sobre la existencia de una molécula "mensajera" que debía transportar la información de los genes hacia el sitio de síntesis de las proteínas, ésta había eludido diversas estrategias químicas para purificarla y analizarla. Spiegelman, debido a su conocimiento de la síntesis de proteínas en los ribosomas (y su familiaridad con los componentes de la síntesis de proteínas), especulaba que el mensajero debía tener alguna similitud estructural con el DNA. Mientras tanto Hall, quien había sido estudiante de Doty en Harvard, y ahora se encontraba trabajando con Spiegelman, se enteró por Noboru Sueoka (también estudiante de Doty) de los experimentos de Marmur sobre la renaturalización. De inmediato, Hall sugirió una forma de utilizar la reacción como técnica experimental en el problema del mensajero. Utilizando isótopos radioactivos, Hall y Spiegelman marcaron el DNA de fagos T2, y el RNA que se encontraba en solución, e incubaron sus mezclas. Mediante un gradiente de cloruro de cesio, lograron separar las cadenas sencillas de DNA y RNA, de las moléculas *híbridas* que habían formado (DNA:RNA), y de esta manera segregar y analizar finalmente lo que hoy se conoce como el RNA mensajero. Con esta cadena de experimentos puede decirse que inician las llamadas técnicas de hibridación de ácidos nucleicos.

Simultáneamente, otro grupo de investigación, esta vez la Sección de Biofísica [10] del Laboratorio de Magnetismo Terrestre (*Laboratory of Terrestrial Magnetism*, LTM) de la Carnegie Institution en Washington, quienes se encontraba en estrecha colaboración con Marmur, Doty y Schilkdraut, incorporaron la renaturalización para investigar nuevos problemas, entre ellos el fenómeno de transducción bacteriana y, especialmente, problemas de tipo evolutivo. En esos años el prestigioso LTM se encontraba dirigido por Merle Tuve, quien promovía una enorme libertad de investigación entre el personal de la Carnegie [11]. Ellis T. Bolton, director de la Sección de Biofísica del LMT, y Roy .J Britten, un joven y prometedor investigador, junto con J. B. Mc Carthy, decidieron aplicar la versátil reacción en la solución de diferentes problemas [12].

La convicción de que existía un enorme potencial de aplicaciones se refleja en un artículo escrito por Marmur y Doty en el cual expresaban que si bien la renaturalización de la doble cadena del DNA podría no ser un fenómeno de interés biológico, ciertamente podría ser de gran utilidad:

> Si bien no es aún aparente que la reformación del DNA desnaturalizado durante el enfriamiento lento tenga una contraparte biológica, la demostración de que ocurre sugiere un mecanismo para el intercambio genético en moléculas de DNA estrechamente relacionadas. El segundo punto es el reconocimiento de que la reducción rutinaria de DNA en cadenas sencillas, y su reformación específica en moléculas esencialmente nativas, *provee los medios para crear moléculas de* DNA *enteramente nuevas* [13].

La creación de moléculas "no naturales" sugería que "renaturalización" no era el término correcto para referirse a la reacción. La síntesis de híbridos de RNA:DNA en los experimentos de Spiegelman, como ya vimos, sugería el término "hibridación". Mientras que la idea de Bolton de utilizar la reacción para medir la distancia evolutiva entre dos especies, como proporción de la reacción entre cadenas simples de su DNA, sugirió el término "reasociación". A partir de entonces se utilizaron indistintamente ambos términos, y se desarrollaron numerosas variantes experimentales para asegurar que su costo y tiempo se redujera de manera que la hibridación pasará a ser parte sustancial de los laboratorios de genética molecular o biofísica. En particular, se desarrollaron y probaron en los siguientes años numerosos tipos de columnas de separación que buscaban sustituir el tedioso, tardado (tres días) y caro procedimiento de ultracentrifugación en gradiente de cloruro de cesio, con el que se separaban usualmente las cadenas sencillas y dobles. La preparación de columnas de cromatografía de diferentes materiales (celulosa fosfoacetilada, fosfocelulosa...), a las cuales se ligaban cadenas simples de DNA para que atraparan a las cadenas sencillas de RNA o de otra especie de DNA, era también un proceso complicado y tardado. Finalmente, Bolton y Mc Carty construyeron una columna de separación en la que cadenas sencillas de DNA se ligaban a una columna de separación de agar, que luego era incubada con cadenas sencillas de RNA marcado con algún radioisótopo. Las cadenas sencillas de RNA

que no se hibridizaban pasaban libremente por la columna, mientras que los híbridos formados por cadenas complementarias (en este caso de DNA:RNA) permanecían atrapados en el polímero. Después de varios lavados con *buffer* de baja salinidad, las moléculas híbridas eran extraídas de la columna.

La inmovilización de DNA en agar se adoptó rápidamente en el laboratorio de la Carnegie. Con modificaciones menores Bolton y Britten la utilizaron en un problema evolutivo que atraía sobre todo al primero: la cuantificación de "homología genética" (como la llamaban) entre especies biológicas distintas [14]. La idea parecía simple. La hibridación podría ser usada para dar una medida de la proporción de similaridad (o similitud) (complementariedad) entre dos moléculas sencillas de DNA provenientes de especies distintas y, de esta manera, sería un método prácticamente ideal para cuantificar las relaciones evolutivas entre distintos linajes biológicos.

La hibridación de DNA tenía una serie de ventajas frente a técnicas contemporáneas como la comparación de las manchas bidimensionales del *fingerprinting* de los primeros experimentos de Jones y Zuckerkandl, o el análisis semicuantitativo de la estructura primaria de aminoácidos realizada, entre otros, por Margoliash en esos mismos años. Bolton y Britten habían decidido comparar, en lugar de proteínas (como las hemogobinas o citocromos), directamente a los ácidos nucleicos y en particular las moléculas de DNA. Para entonces se encontraba plenamente establecida la naturaleza química del material hereditario, y empezaban a dilucidarse (al menos teóricamente) los mecanismos que relacionaban a los ácidos nucleicos con la síntesis de proteínas (como es claro en los experimentos de Spiegelman). Asimismo, la proporción de hibridación de una reacción entre dos moléculas de DNA prometía dar una medida directa cuantitativa de la semejanza genética; una aspiración que como hemos visto había permeado el enfoque molecular (serológico y de análisis de proteínas) a lo largo de su historia. Más aún, a diferencia de otros métodos contemporáneos, la hibridación de DNA permitía medir la relación o similitud de los *genomas*. En lugar de comparar dos moléculas (por ejemplo, la hemoglobina humana y de gorila) Bolton y Britten pretendían hacer una comparación global de todos los genes.

En un inicio sus resultados fueron sumamente estimulantes. Los datos de "homología genética" entre especies empezaron a acumularse y resultaban prometedores, ya que de manera clara mostraban patrones evolutivos similares a los que se obtenían con los métodos tradicionales de la biología evolutiva. Asimismo, los resultados de la proporción de DNA reasociado entre dos especies podían ser calibrados con los tiempos de divergencia evolutiva obtenidos por métodos paleontológicos u otros. Entre 1962 y 1964, los reportes anuales del trabajo de Bolton y Britten revelaban una creciente sofisticación de sus sistemas experimentales y de las preguntas evolutivas que se hacían. Mientras que en los primeros años (1962-1963) la medición de "homologías genéticas" se restringía a los DNA disponibles mediante los mecanismos informales de intercambio con otros laboratorios (timo de res, atún, bacterias y virus), conforme se desarrolló la industria biomédica comenzaron a tener acceso a una gran diversidad de especies, como monos Rhesus, loris, armadillos y una gran variedad de bacterias y virus. Hacia 1963 la introducción de una variante técnica, la fragmentación o corte del DNA entero en pequeñas moléculas, aumentó enormemente la eficiencia de la reacción, por lo que aumentó la velocidad con la que Bolton y Britten podían cuantificar "homologías" entre especies.

Ahora bien, a mediados de la década el sistema experimental de la hibridación de DNA empezó a toparse con problemas. Por alguna razón desconocida, la técnica no era efectiva cuando se buscaba medir la homología genética entre especies de plantas, y en particular no parecía detectar las similitudes genéticas entre mono- y dicotiledóneas. Una serie de experimentos realizados entre 1964 y 1965 habían mostrado que dentro de la familia de las leguminosas la divergencia genética relativa era tan grande como la que existía entre distintos órdenes de animales (por ejemplo la relación entre los ratones y el *Homo sapiens*). La ausencia de hibridación entre el DNA de la cebada (una monocotiledónea) y el del chícharo (una dicotiledónea) resultó inesperada, por decir lo menos. La hibridación había podido medir las similitudes genéticas entre los peces y los primates, que de acuerdo al registro fósil divergieron hace unos 450 millones de años. ¿Por qué razón, entonces, la técnica no detectaba semejanzas entre plantas que habían divergido hacía 135 millones de años de acuerdo al mismo

tipo de evidencias? (la respuesta se conoció una década después, ver siguiente apartado). Aunado a estas preguntas sin respuesta, otras técnicas experimentales empezaron a ocupar el escenario del estudio de la evolución a nivel molecular. La secuenciación de proteínas comenzó su rápida acumulación de datos en esos años; la electroforesis (de la que hablaremos en el capítulo cuatro), y la inmunodifusión de Goodman (así como otras técnicas inmunológicas) aportaron nuevas formas de medir la evolución, todas ellas centradas en el tema principal de la evolución humana. Probablemente todo ello contribuyó al decaimiento temporal del interés en esta técnica, que sin embargo años después tuvo un impacto revolucionario en la sistemática de las aves [15]. Lo anterior muestra la escasa inevitabilidad del desarrollo tecnológico y su carácter contingente. Más aún, el sistema experimental del LTM planteaba interrogantes serias respecto a su propio funcionamiento. A partir de 1964, Roy J. Britten desvió su atención al estudio de la reacción misma, reconvirtiendo a la técnica en un objeto de estudio.

3. UN FENÓMENO INESPERADO: EL DNA SATÉLITE

Desde 1964 Britten decidió concentrarse en un problema cuyas raíces se encontraban en las investigaciones del grupo de Harvard en torno a la desnaturalización y renaturalización del DNA. Doty y Marmur habían predicho que la renaturalización *no* podría medirse en el DNA de células eucariontes. Como toda reacción química de segundo orden, su tasa dependía de las colisiones entre las dos moléculas involucradas, y por lo tanto era proporcional a la concentración a la cual se encontraban las moléculas complementarias en la solución. Entre más grande fuera el genoma, menor era la probabilidad de que dos secuencias complementarias colisionaran. Así, dado el gran tamaño y complejidad del genoma eucarionte, parecía razonable esperar que no podría "observarse" (medirse) ninguna renaturalización. Fue así que en 1960 el equipo de Harvard publicó evidencia a favor de esta predicción [16].

Pese a ello, entre 1961 y 1964 Bolton y Britten habían realizado cientos de experimentos de hibridación para medir distancias genéticas entre decenas de especies eucariontes (sobre todo ani-

males), los cuales materialmente contradecían la predicción teórica y la evidencia del grupo de Harvard. A partir de 1964, con la llegada de David Waring al LTM, un estudiante posdoctoral becado por la Carnegie Institution que provenía de la Universidad de Cambridge, Britten se dedicó de tiempo completo a encontrar una explicación a dicha anomalía, retomando los estudios de Harvard en torno al comportamiento químico y físico de la reacción que, a partir de ahora, llamaron "reasociación".

Los experimentos para medir distancias evolutivas sólo habían probado que Doty y Marmur estaban equivocados en la cuestión de los genomas eucariontes, al tiempo que sugerían la presencia de una *fracción del* DNA que se reasociaba a una tasa muy alta. Más aún, la proporción de esa fracción parecía ser constante para cada especie biológica. En el caso del genoma del ratón, por ejemplo, la fracción con reasociación rápida alcanzaba el 10 por ciento del genoma total, la cual debía tener una tasa de reacción comparable a la del DNA bacteriano, o 1,000 veces más alta de lo esperado.

Las preguntas generadas por Britten y Waring, si bien descansaban en cientos de experimentos, eran completamente nuevas. Iniciaron con un análisis detallado de la reasociación del DNA de ratón y de timo de res, utilizando como control el DNA bacteriano de *Escherichia coli*. En lugar de medir la proporción de reasociación entre DNA de diferentes especies, ahora medían la tasa dentro de una sola especie: "Previamente el *hecho* de la reasociación tenía gran importancia, mientras que la *tasa* del proceso era una cuestión de interés meramente técnico [17]". Esta situación había cambiado. El problema central ahora era entender los factores que afectaban la tasa de reacción.

La eliminación del agar no parecía alterar la reacción, pero entonces se dieron cuenta que podían hacer mas sencillos los experimentos realizándolos simplemente en solución. Una variación parecía tener un efecto claro sobre la tasa de reacción: la fragmentación del DNA. Entre más pequeños eran los fragmentos del DNA que se hacían reaccionar, la tasa aumentaba. Así que cabía la pregunta de cuál era el tamaño mínimo de los fragmentos al cual la tasa seguía aumentando. Esa fragmentación se realizaba haciendo pasar una solución de DNA por una aguja con ayuda de una bomba de presión, en un rango que iba de los 15,000 a los 125,000 *psi*. Para lograrlo, habían recabado la ayuda del equipo de

la Sección de Geofísica del LTM. Era obvio que tenían que construir una bomba más potente que cortara el DNA en fragmentos aún más pequeños. Tras varios meses de trabajo, y con ayuda de un nuevo artefacto para cortar el DNA en menores trozos, Britten y Waring establecieron que los fragmentos de aproximadamente 400 pares de bases del DNA se reasociaban a la tasa más alta posible. ¿Qué característica del DNA podría explicar estos resultados?

La estrategia de Britten ilustra el proceso de variación técnica, selección de contextos experimentales apropiados, y reconversión de objetos de investigación en técnicas de la biología molecular, y viceversa, el cual ha acaparado en las últimas décadas la atención de filósofos, historiadores y sociólogos de las ciencias experimentales [18]. En el contexto de los orígenes del estudio de la evolución molecular las investigaciones de Britten y sus colegas permiten resaltar el argumento de los capítulos previos: el papel central y prioritario que jugaron las nuevas técnicas experimentales e instrumentos en la transformación de la biología de la posguerra. En este caso la contribución de la práctica experimental fue un paso más allá: el establecimiento de un nuevo fenómeno, impredecible desde ninguna de las teorías relevantes de la biología (la evolución, la genética).

La teoría de la cinética química decía que había una sola condición experimental que podría afectar, de esa manera, a la tasa de reasociación: la concentración de los sustratos. En 1966 Britten, y David Kohne, un nuevo postdoc de la Carnegie, lo explicaron de la siguiente manera:

> La reasociación de un par de cadenas complementarias resulta de su colisión. Aunque la mayoría de las colisiones entre semejantes piezas es inefectiva, una colisión ocasional lleva a la formación de una estructura con dos secuencias apropiadamente opuestas ("en registro"), de manera que se forma una hélice estable de doble cadena. El tiempo medido de reasociación de la mitad de las piezas de DNA es inversamente proporcional al número de piezas diferentes originalmente presentes. Esto es precisamente lo que cabría esperar de la teoría de tasas de reacción [19].

El año anterior Britten ya había especulado que la fracción de rápida reasociación del DNA tenía que estar presente en concentraciones anormalmente altas. En términos biológicos esto signi-

ficaba algo totalmente inesperado: que los genomas eucariontes contenían una fracción de secuencias altamente repetitivas, de unos 400 pares de bases de longitud, cada una de las cuales se repetía miles, o tal vez millones de veces. Esta fracción altamente repetitiva parecía ser constante para cada especie:

> El DNA de tejidos de ratón contiene una fracción que solamente tiene un número pequeño de secuencias distintas de nucleótidos. Éstos parecen estar presentes en un número muy grande de copias (tal vez unas 10^6 por célula). Esta fracción constituye entre el 10 y el 20 por ciento del DNA total, y puede ser separado del resto gracias a la precisión y rapidez con la que se renaturaliza [...]. Puede concluirse que muchas secuencias de nucleótidos se encuentran presentes repetidamente en el DNA de los organismos superiores [20].

Esta era una conclusión temeraria. El hecho de que un fenómeno inesperado cupiera dentro del marco explicativo de la química no quería decir que fuera predecible o explicable como una característica biológica de las células eucariontes. Ni la teoría de la evolución, ni los conceptos y teorías de la genética tenían espacio para acomodar semejante característica. No existía una visible explicación de sus orígenes evolutivos, ni de su función en el metabolismo celular [21]. Por el momento, Britten y Kohne se dedicaron a establecer que esta fracción altamente repetida no era un artefacto del sistema experimental.

Britten había descubierto que en 1961 dos investigadores, S. Kit y W. Szybalski, habían realizado interesantes observaciones: al ultracentrifugar DNA de ratón, se obtenían dos bandas claramente distintas. Una de alta densidad contenía aproximadamente el 90 por ciento del DNA del ratón, mientras que otra de baja densidad contenía el 10 por ciento restante. Kit llamó a esta última, "DNA satélite". La proporción de la fracción satelital era similar a la proporción de DNA de rápida reasociación. Así que Britten realizó una serie de experimentos con gradiente de densidad, en los que colectaba y reasociaba la fracción "satelital". Una buena parte de esta fracción reaccionaba rápidamente, por lo que concluyeron que la fracción de baja densidad era la misma que la fracción altamente repetida, y adoptaron el nombre propuesto por Kit. Más importante aún es que estos experimentos mostraron que esta fracción podía ser obtenida y estabilizada con diferentes

métodos experimentales, de modo que no era un artefacto de la hibridación. De hecho, en 1974 el grupo liderado por Richard B. Flavell del *Plant Breeding Institute* de Cambridge, Inglaterra, mostró que en promedio los genomas de plantas contenían fracciones que oscilaban entre el 69 y 92 por ciento del DNA presente en más de 100 copias, siendo este porcentaje menor para especies con genomas pequeños. La mayor variabilidad de las especies estaba contenida en esas fracciones repetitivas, que por constituir una larga parte del genoma vegetal, dificultaban la formación de híbridos de dos especies de DNA [22].

Ya en 1964 Britten y Waring habían elaborado un modelo, con una representación pictórica muy sencilla, para explicar por qué la fragmentación aumentaba la tasa de reasociación. Pese a la relevancia de este modelo en la comprensión del mecanismo de reasociación y del DNA satélite, éste no apareció en las publicaciones de esos años, y permaneció en los reportes internos de la Carnegie, hasta su publicación en un artículo rememorativo de 1984 [23].

Por otra parte, con David Kohne, Britten logró establecer que el DNA satélite era una característica de distribución universal en las células eucariontes. Dado que el material biológico expresa siempre las contingencias de su desarrollo histórico, era importante detectar "el mismo" fenómeno en distintas especies, de modo que se probara su importancia y generalidad. Esto no fue fácil de lograr. El diseño experimental se encontraba muy influenciado por el tiempo que se requería para concluir el proceso de reasociación en cada especie. En algunas, esto podía llevar varias semanas, e incluso meses, lo cual representaba un obstáculo real. De modo que siguieron un camino doble. Por un lado, incorporaron los resultados de los experimentos de hibridación para medir distancias evolutivas —genéticas— ya sea por miembros del LTM como Bolton, o hibridaciones realizadas en otros laboratorios (de Estados Unidos y Reino Unido). Además, adoptaron una columna de separación de hidroxiapatita (HAP) que simplificaba notablemente la separación de moléculas sencillas y dobles. Más importante aún, crearon "por conveniencia y simplificación" una forma simple de comparar los datos de las diferentes especies, introduciendo un "parámetro útil": el producto de la concentración de DNA por el tiempo de incubación, es decir, "CoT [24]".

La inclusión del parámetro CoT representa el momento final de la transformación de la hibridación en un concepto general que permite describir el comportamiento del DNA y la fracción altamente repetida (DNA satélite) presente en cada especie. Pero sería equivocado pensar en el CoT como si fuera una propiedad biológica, que podemos calcular (o peor, observar) de manera independiente a las técnicas experimentales que se usan para caracterizarlo. Es paradójico que la representación más abstracta del fenómeno biológico de las secuencias altamente repetidas no es más que la descripción de las condiciones experimentales que se requieren para producir artificialmente la reasociación.

Como veremos en la segunda parte del libro, el establecimiento del DNA satélite y la incapacidad de la teoría sintética para explicar su origen y funciones hicieron que este fenómeno se convirtiera muy pronto en una de las evidencias más frecuentemente utilizadas a favor de la existencia de mecanismos evolutivos moleculares distintos a la selección natural que actúa a nivel de los organismos.

4. ¿POR QUÉ LA HIBRIDACIÓN DEJÓ DE SER POPULAR? CHARLES SIBLEY Y JON E. AHLQUIST, UNA MIRADA CONTENCIOSA A LA SISTEMÁTICA DE LAS AVES

A inicios de la década de 1960, el uso de la hibridación de diferentes especies de DNA para medir la "homología genética" parecía ofrecer un método ideal para cuantificar las relaciones evolutivas entre especies. Los datos de proporción de reasociación tenían que calibrarse con los datos obtenidos por los métodos tradicionales de la paleontología, pero aun así la hibridación era considerada una técnica versátil con una serie de ventajas, entre las cuales destacaba el hecho de que permitía comparar genomas completos y por tanto ofrecer una evaluación global de sus similitudes genéticas.

Sin embargo, la hibridación enfrentó una serie de problemas en las siguientes décadas. El hecho de que no fuera adecuada para medir similitudes entre grupos de plantas fue uno de ellos; el otro, la acumulación de secuencias de proteínas que comenzaron a ofrecer un método alternativo para estimar cuantitativamente las similitudes y diferencias entre especies. Igualmente importante fue que los datos obtenidos utilizando la hibridación (datos de

distancias *o distance data*) no permitían distinguir entre estados "ancestrales" y "derivados" de los caracteres (es decir, a diferencia de las proteínas, no eran datos de caracteres o *character data*). Este hecho constituía un fuerte recordatorio de que la hibridación no parecía una técnica apropiada para el trabajo de la sistemática, pese a la propaganda de algunos de sus usuarios más convencidos. El panorama, además, se había vuelto más complejo en esos años, ya no sólo debido a la oposición entre taxónomos moleculares y organísmicos. De manera simultánea se libraba en esos años lo que el filósofo e historiador David Hull llamó "las guerras de la taxonomía": los feroces debates entre la escuela feneticista, la escuela cladista de Hennig, y la sistemática evolutiva de los arquitectos de la síntesis (cuyas cabezas eran Mayr y Simpson [25]). El problema de la determinación de homologías, es decir, los criterios suficientes para establecer algún carácter taxonómico como ancestral y algunos otros como derivados, se convirtió en un tema y en un debate central para cualquiera que quisiera hablar de sistemática en las décadas de 1970 y 1980, ya fuera para negar su importancia y reducirla a un mero cálculo de probabilidades (como al inicio hicieron muchos evolucionistas moleculares, incluidos Zuckerkandl y Walter Fitch), o para insistir que había que desarrollar mejores criterios (también estadísticos, pero complementados con datos biológicos; postura que eventualmente han defendido muchos evolucionistas moleculares).

Por si estos problemas no fueran poco, la hibridación, como vimos, no era un método experimental único ni estandarizado. Desde sus inicios a finales de la década de los cincuenta, la hibridación se había caracterizado por una impresionante variabilidad técnica [26]. La cantidad de variaciones intrínsecas a cualquier serie experimental, y a diferentes experimentos, era enorme. Por ejemplo, era posible medir la proporción de hibridación mediante absorción de rayos UV, por temperatura de desnaturalización (Tm), o por viscosidad. Asimismo, podían utilizarse distintos métodos para separar las cadenas simples de las cadenas híbridas: columnas hechas de una gran cantidad de materiales distintos, placas de gel de agar e incluso la "vieja" ultracentrifugación y los gradientes de densidad. Esta enorme variabilidad técnica, que al inicio había sido una de sus virtudes, provocó que los resultados de distintos experimentos fueran incomparables y difícilmente

reproducibles. La dificultad para asignar relevancia estadística a los datos obtenidos con la hibridación, y las prisas por aplicar la técnica a nuevas áreas de la filogenia molecular, comenzó a ser un factor importante en la disputa en torno a la validez de sus resultados [27].

En las décadas de 1970 y 1980 la hibridación fue utilizada para estudiar las relaciones genéticas entre especies de grupos "especiales": estrellas y erizos de mar, algunos grupos de artrópodos, o bien marsupiales [28]. Sin embargo —o quizás como resultado de lo anterior— tuvo un nicho indiscutible, si bien altamente polémico: la clasificación de las aves. Jon Edward Ahlquist (1944), un ornitólogo con formación molecular, y Charles Sibley (1917-1998), veinte años mayor y ornitólogo con gran capacidad para acumular importantes colecciones (de aves, de proteínas y albúminas de huevo, de tejidos), revolucionaron desde la Universidad de Yale la sistemática de este importante grupo de vertebrados [29]. Sus logros fueron tan sorprendentes como problemáticos. Al profundizar el carácter dramático de este importante episodio de la historia de la evolución molecular, en la cresta de sus éxitos ornitológicos Ahlquist y Sibley aplicaron los métodos de hibridación a la resolución de un problema aún más candente de la sistemática: la famosa tricotomía de gorilas, chimpancés y humanos, es decir, la cuestión de cómo se relacionan filogenéticamente estas tres especies, tema que tocaremos en el siguiente apartado [30]. Las acusaciones de fraude y fabricación de datos que siguieron afectaron también la apreciación de su trabajo con aves [31]. Así pues, el golpe final al uso de la hibridación en los estudios de distancias evolutivas y filogenias moleculares, en la década de 1980 y 1990, fue en buena parte resultado de las aventuradas propuestas de Ahlquist y Sibley, de los múltiples debates que generó la calidad de sus datos y su débil tratamiento estadístico, así como de sus difíciles personalidades; todo ello en el marco de una técnica difícilmente reproducible donde las comparaciones entre sus resultados resultaban complejas. Lo anterior provocó una de las crisis profesionales más agudas del estudio de la base molecular de la evolución.

Desde 1962 se había iniciado la larga colaboración, que duraría treinta años, entre Ahlquist, un joven biólogo molecular interesado en las aves, y Sibley, entonces director de curaduría de aves

del prestigioso Peabody Museum de la Universidad de Yale. Sibley ya era un reconocido experto en la biología de las aves, con contribuciones importantes al problema de la hibridación de especies, y una difícil personalidad que frecuentemente alienó a sus colegas. Aparentemente, Sibley fue consciente, desde muy temprano, de la importancia que tendría el enfoque molecular en la sistemática; en esto se diferenciaría de su colega Ernst Mayr, quien como veremos después, criticaba la idea de que hubiera algo especial en los caracteres moleculares [32]. Junto con John Avise, Robert K. Selander, Morris Goodman, Allan C. Wilson y Herbert Dessauer, entre otros, formaba parte de la naciente sistemática molecular. Muy pronto, Goodman y Wilson (como veremos en los capítulos seis y ocho) se concentraron en la sistemática de los primates, mientras Dessauer lo hizo en los reptiles.

Para inicios de la década de 1960, un nuevo tipo de electroforesis, llamada de *zona (zone* o *molecular sieving electrophoresis)*, había comenzado a remplazar a la electroforesis de límites (*bound electrophoresis*) desarrollada por Tiselius (tema que profundizaremos en el siguiente capítulo). Ahlquist había trabajado en su tesis doctoral utilizando *fingerprinting* de proteínas (capítulo dos), para después probar con Sibley la nueva electroforesis en papel (uno de los nuevos tipos de electroforesis de zona), en sus primeros intentos por molecularizar la sistemática de las aves. Gracias a esta técnica obtuvieron interesantes claves sobre las relaciones entre especies, pero sus datos eran imposibles de cuantificar. Entonces escucharon de la hibridación de ácidos nucleicos y se montaron en ella. Su primer intento, entre 1963 y 1965, se topó con innumerables dificultades técnicas, tanto en el marcaje radioactivo de las moléculas, el crecimiento de los cultivos de células aviares, la existencia (aún desconocida) de secuencias repetidas de DNA (DNA satélite), así como otros factores. Sin embargo, una vez superada esta primera fase, la cantidad y claridad de los datos que empezaron a obtener con la hibridación de DNA fue tan apabullante que superó todas sus expectativas [33].

Más o menos al mismo tiempo (en 1973) Sibley estuvo involucrado en una investigación judicial por violar la llamada *Lacey Act* de 1904, una ley que prohibía la importación a los Estados Unidos de animales que hubieran sido ilegalmente colectados. Sibley fue acusado de seis cargos, fue hecho responsable de dos de ellos

(contrabando de huevos de especies en peligro de extinción desde Inglaterra), y como consecuencia tuvo que renunciar a la dirección de la curaduría de aves del Peabody Museum, y a su membresía a la *British Ornithologist Union*, además de ser considerada *persona non grata* en la *National Science Foundation.* Como sea que fuera (Ahlquist hizo referencia a rivalidades dentro de la profesión como parte de los elementos que dispararon el conflicto), la avalancha de datos extraordinarios obtenidos con la hibridación de DNA fue suficiente para sacar adelante la carrera e increíblemente remozar, pese al escándalo del que hablaremos en la siguiente sección, el prestigio de Sibley [34].

Como lo narra Ahlquist, "[a]quí estaba una técnica que aportaba números simples, reproducibilidad, reciprocidad, y un rango de resolución que abarcaba a todas las aves vivas [35]". De inmediato Sibley comenzó a "racionalizar" la técnica, es decir, eliminar pasos innecesarios y estandarizar los procedimientos. El resultado fue la automatización de la hibridación de DNA en un artefacto que bautizaron como "DNA*lyzer*", el cual separaba las moléculas híbridas de las cadenas sencillas utilizando el método de cromatografía por elución térmica; el aparato permitía procesar veinticinco hibridaciones simultáneas [36]. Posteriormente, analizaban las curvas de desnaturalización (por temperatura, *melting point*) obtenidas tras la hibridación de dos especies distintas, y proporcionaban matrices comparativas. La temperatura de desnaturalización del DNA de una especie es ligeramente mayor que la temperatura de desnaturalización de un DNA híbrido (de dos especies), debido a que este forma menos enlaces complementarios. El problema es que la temperatura de desnaturalización (*melting point*) no es un punto sino una curva, de manera que lo que se comparan son dos curvas. El problema con este tipo de datos es que requieren de un tratamiento estadístico más sofisticado que el elegido por Ahlquist y Sibley.

También adoptaron una estrategia de "*shotgun*", es decir, un ataque masivo o "de choque [37]". En el recuento de Ahlquist —que coincide con las críticas publicadas posteriormente a su trabajo— Sibley con frecuencia hablaba de las "ventanas de oportunidad", de las cuales había que tomar ventaja: en contraste con los decepcionantes datos de la electroforesis de papel que habían intentado usar anteriormente para establecer relaciones entre especies, los

datos de la hibridación aportaban sorpresa tras sorpresa y era imposible resistir la tentación de avanzar de un grupo a otro sin haber resuelto antes todos los "pequeños detalles". Esta estrategia, sin embargo, contaba con una fuerte racionalización detrás. Ahlquist señala que nadie —ellos incluidos— conocía entonces los límites de resolución la hibridación; por ello, no había mas que probar y llevarla hasta ahí. Por otro lado, como ocurre frecuentemente en los sistemas experimentales, tras cada resultado sorpresivo se abrían nuevas preguntas que extendían su investigación:

> Dado el número de sorpresas, ninguno de nosotros tenía la disciplina para construir matrices completas ni para realizar el número adecuado de réplicas. [...] Simplemente no había tiempo ni personal suficiente para resolver todas las sutilezas. Con frecuencia le he hecho notar a Charles [Sibley] que si hubiéramos publicado treinta artículos teóricos sobre la hibridación de DNA y simulaciones computacionales de datos, y sólo un artículo con datos reales, la respuesta habría sido más positiva [38].

El resultado fue una masa gigante de experimentos y datos a lo largo de las décadas de 1970 y 1980, que culminó en su libro *Phylogeny and Classification of Birds*, publicado en 1990, el cual transformaba, algunas veces de manera modesta y otras profundamente, las clasificaciones previas (como la de Clemens). Su propuesta, en principio, *parecía* una clasificación cladista y así fue subsecuentemente interpretada, porque partía de un gran tronco, la clase Aves, que se dividía en subclases, superórdenes, órdenes, etcétera, hasta alcanzar el nivel de género y especie. Sin embargo, dado que —como ya se dijo— la hibridación de DNA sólo proporcionaba datos de distancia, eran necesarios tanto un análisis estadístico sofisticado como una sólida estandarización experimental (que no existían) como condiciones para establecer con métodos cladistas las relaciones de ancestría entre grupos y especies.

El libro de 1991 tuvo una recepción mediocre. En buena parte ello se debió a que Ahlquist y Sibley habían presentados los resultados parciales y también globales a lo largo de las dos décadas previas. Poco era novedoso en el libro al momento de su publicación [39]. Sin embargo, el impacto de su clasificación fue, y sigue siendo, doble: si bien muchas de sus propuestas fueron

revisadas y modificadas, algunos de los grupos y relaciones establecidas por Ahlquist y Sibley han resistido el análisis y el uso de nuevas tecnologías hasta el día de hoy. Así, su propuesta ampliada de los Ciiconiformes, que incluyó a los pingüinos, considerado un grupo lejano al resto de las aves hasta ese momento, continúa siendo reconocida, lo mismo que el origen monofilético de las aves paserinas de Australia. Asimismo, el establecimiento de la cercanía de gallinas y patos (Galloanseres) en el grupo basal de los Neoagnathae sigue siendo sólidamente aceptada [40]. Fuera de la polémica de su tratamiento de los datos, estas eran aportaciones importantes que ciertamente cambiaban la representación filogenética de las aves.

La estrategia de choque de Ahlquist y Sibley aseguraba una mirada global de las aves, en donde cualquier dato era puesto en contraste con todo. La falta de matrices y de un análisis estadístico riguroso de los datos se justificaba —en sus palabras— de acuerdo con la estrategia de choque:

> La cuestión de las matrices incompletas requiere una clarificación extra. Si en 1974 nos hubieran ofrecido la oportunidad de comparar 2,000 especies de aves en lo que después podría caracterizarse como un método arriesgado, contra la oportunidad de secuenciar 50 kilobases de una porción adecuadamente conservada del genoma nuclear de 25 especies predeterminada, ¿cuál habría sido una mejor elección? Casi seguro la primera. ¿Por qué? Porque nuestra ignorancia de la filogenia de las aves era tan abismal que *habríamos escogido las especies equivocadas*. En el proceso, habríamos acumulado valiosa información sobre secuencias, pero casi seguramente habríamos perdido de vista la radiación de las aves canoras de Australia y Papúa, y otros descubrimientos significativos [41].

Ahora bien, el resultado final de su investigación de veinte años, fue puesto en duda severamente en los años inmediatamente previos a la publicación del libro en 1990. En 1984 y 1987, Sibley y Ahlquist habían decidido aplicar la hibridación de DNA a un problema marginal en comparación con su completa filogenia de las aves, pero potencialmente más conflictivo: la tricotomía de los primates.

5. EL ESCÁNDALO DE LA HIBRIDACIÓN DE DNA Y LA SISTEMÁTICA DE LOS PRIMATES

En 1984 Sibley y Ahlquist decidieron extender los usos de la hibridación a un ámbito que llevaba al menos dos décadas en el centro de la polémica entre evolucionistas moleculares y organísmicos. El resultado fue un conjunto de acusaciones de fraude y fabricación de datos que tiñeron negativamente el trabajo experimental y la recepción de la filogenia de las aves [42]. El asunto derivó en el juicio de que, a lo largo de su carrera, Ahlquist y Sibley realizaron "mala ciencia [43]". Sin embargo, pese a la magnitud del escándalo, en 1988 Charles Sibley fue elegido miembro de la prestigiosa *National Academy of Science* de los Estados Unidos, y ninguna investigación propiamente dicha se llevó a cabo. Si bien las polémicas de la antropología molecular son un tema recurrente en este libro, y probablemente el punto más álgido se alcanzó con el uso de técnicas inmunológicas por Vincent Sarich y Allan Wilson, a finales de los sesenta, para establecer el tiempo de divergencia entre el ser humano y los chimpancés (ver capítulo cinco) el llamado "escándalo de la hibridación" resulta un tema pertinente para preguntarnos por el éxito y el ocaso de técnicas y tecnologías.

En el centro de esos polémicos estudios se encontraba el problema de la tricotomía de los primates. De acuerdo con sus primeras conclusiones, la hibridación permitía discernir a Ahlquist y Sibley que el ser humano ("el hombre") y el chimpancé eran más cercanos entre sí, que el chimpancé y el gorila [44]. En 1984 sostuvieron, con una enorme batería de mediciones de diferencias genéticas (medidas con el *test* estadístico delta-$T_{50}H$, el mismo que habían usado en su trabajo con aves), que habían resuelto la tricotomía: el chimpancé y el humano eran más cercanos entre sí. El *test* mostraba que los resultados eran significativos. En 1987, publicaron un segundo artículo donde proporcionaban un conjunto mayor de datos y daban los valores obtenidos en cada experimento. Ninguno de los dos artículos mencionaba que se hubiera hecho ninguna "corrección" a los datos.

Las primeras críticas en torno al tratamiento estadístico de sus datos habían aparecido con relación a su estrategia poco cuidadosa en el trabajo sobre filogenia de las aves. Sus críticos se enfocaron en la elección y el cálculo de medidas apropiadas de distancia

genética y los métodos para construir árboles filogenéticos. Joseph (Joe) Felsenstein, probablemente uno de los más prestigiados biomatemáticos y desarrolladores de herramientas estadísticas de la biología, concluyó que los análisis de similitud que habían realizado al comparar genomas completos eran tan confiables como si hubieran comparado unos pocos genes de los primates, pero también atribuyó el posible error experimental a las variaciones hechas en los parámetros al utilizar el DNA*lyzer* [45].

Sin embargo, al año siguiente, los antropólogos moleculares Jonathan Marks y Vincent Sarich (al cual volveremos en el capítulo cinco), y el bioquímico C. W. Schmid, publicaron un cuidadoso análisis de los problemas potenciales con la hibridación del DNA. De acuerdo con sus cálculos, existía una mayor variabilidad en los datos de lo que reportaban Ahlquist y Sibley. Un cuarenta por ciento de los datos de experimentos proporcionados en 1987 no se ajustaban a los valores reportados de similitudes (en 1984 y 1987), de lo cual infirieron que debían existir alteraciones de datos que no habían sido reportados [46]. El tratamiento descuidado de los datos sugería que la técnica de hibridación de DNA no estaba siendo cuidadosamente examinada, y tampoco el valor de sus datos correctamente estimado, lo que ponía en cuestión la validez del trabajo con las aves [47]. A lo largo de sus publicaciones sobre primates Ahlquist y Sibley habían afirmado que sabían lo que hacían, ya que habían hecho lo mismo con el estudio de las aves. Para sus críticos, esta era más bien una confesión de que también la calidad del trabajo de las aves estaba seriamente comprometida [48].

Para 1990, Sibley, Ahlquist y otro colaborador en la Universidad de Yale, John A. Comstock, reconocían que, en efecto, habían omitido reportar alteraciones en los datos anteriores publicados, pero que la resolución de la tricotomía se basaba en los datos modificados [49]. Aun si este comportamiento claramente irregular hubiera sido reportado, la herramienta estadística de su elección ($T_{50}H$) magnificaba de manera espuria las diferencias entre curvas (sobre las cuales se resolvían las ramificaciones, tanto en aves como en primates), además de que, según sus críticos, dicha herramienta tenía un rango de aplicación menor del que sostenían Ahlquist y Sibley.

Para 1988, un editorial en la revista *Science,* firmado por Roger Lewin, reportaba que un asustado estudiante posdoctoral de

Yale, Fred Sheldon, había solicitado que su nombre fuera retirado del artículo de 1987, el segundo sobre primates. Más aún, Sheldon afirmaba que el cuarenta por ciento de los datos habían sido alterados. Extrañamente, la conclusión que sacaba Lewin (que en 1984 había celebrado también en *Science* la resolución de la tricotomía), era que los críticos (Marks, Schmid y Sarich) usaban sus argumentos como armas políticas contra un par de prestigiosos colegas. Con esta postura, Lewin repetía un argumento similar al de Roy J. Britten. En los años siguientes, se publicaron varios artículos de colegas de Yale y seguidores de la hibridación de DNA, quienes apoyaban las conclusiones de Ahlquist y Sibley, si bien no la limpieza de los métodos [50]. Asimismo, el debate continuó vivo en la prensa de divulgación, en revistas como *Scientific American* y la columna de Isaac Asimov [51].

Los artículos originales de 1984 y 1987 habían aparecido en el *Journal of Molecular Evolution*, cuyo editor en jefe era Emilé Zuckerkandl. Con su mediación, Marks y Schmid (entonces en la Universidad de California en Davis) solicitaron los datos originales a Sibley y Ahlquist, quienes se negaron a proporcionarlos. Los recibieron poco después de manos de Roy Britten, quien había sido uno de los revisores de los artículos. Éstos, según Marks, corroboraban la sospecha de eliminación de datos y la alteración de resultados. Los defensores de Ahlquist y Sibley, la mayoría de las veces, sostenían que habían llegado al resultado correcto, si bien por un camino equivocado. Peor aún, en medio de esta polémica Sibley fue elegido miembro de la *National Academy of Science*, la cual se negó a realizar ninguna averiguación al respecto [52].

En la reconstrucción de Jonathan Marks, lo escandaloso fue la estructura burocrática de la ciencia, la falta de investigación y de consecuencias en un asunto en que los propios autores declararon haber eliminado datos que no se ajustaban a sus resultados, así como ajustar otros tantos y recalcular las curvas de temperatura de renaturalización (*melting point*). Sin esa alteración fraudulenta de los datos la tricotomía no podía resolverse. La versión de Ahlquist es obviamente distinta, aunque coincide en sus aspectos fundamentales. Según su recuento, Sibley y él fueron condenados por los "autodenominados sacerdotes de la corrección". Ellos, "siempre estuvieron a favor de cualquier método que les diera la mejor representación de lo que observaban en la curvas de des-

naturalización de DNA. Por eso incorporaron las pruebas estadísticas de tipo $T_{50}H$ [53]". En su versión:

> En retrospectiva, la frase "mala ciencia" (*bad science*) fue poco más que un eufemismo velado para difamarnos, con una agenda política específica. La cuestión podría haber sido resuelta con una simple llamada telefónica preguntando, "Hey, por cierto, ¿cómo analizaron los datos?". En su lugar, nos llevaron a juicio utilizando insinuaciones, periodismo de tabloides, y licencias que harían sonrojarse a un locutor de TV. Los principales detractores han ofrecido pocos datos en la década siguiente. Y un puñado de investigadores jóvenes ha probado nuestras hipótesis y en la mayoría de los casos las ha corroborado o aumentado [54].

Con todo, tanto en su artículo de 1990 —donde aceptaban no haber declarado previamente la "corrección" de datos— como en sus memorias del suceso, Ahlquist reconoce errores en el tratamiento de los datos, en especial no haber publicado los procedimientos completos de su análisis, y otros "accidentes". En 1987, cuando recibieron las galeras de su segundo artículo sobre la tricotomía de los primates, ni Sibley ni Ahlquist se encontraban más en Yale. Los revisores les pidieron reducir drásticamente el artículo, y apresuradamente decidieron eliminar la revisión histórica de los datos y la sección del análisis de estos. Su idea era que esta sección aparecería en el libro sobre las aves (*Philogeny and Classification of Birds*, 1990), que se suponía estaba pronto a salir de prensa, y entonces se explicaría todo, pero el libro apareció mucho después que el artículo. Por otra parte, en su versión, Roy Britten los visitó en Yale en 1986. Britten era —obviamente— un defensor de la hibridación, pero también un sólido crítico:

> Durante una discusión, preguntó si teníamos ejemplos de curvas de temperatura de desnaturalización (*thermal melting curves*) con picos espurios de bajas temperaturas. Le contesté que esos picos eran comunes en datos de mamíferos, pero que teníamos algunos de aves. Una búsqueda rápida de los archivos nos dio lo que él buscaba. Algunos de los datos de primates y todos los datos de aves que le copié eran marginales o inferiores en calidad. Pronto serían replicados para dar mejores resultados. Sin embargo, estos mismos datos se colaron a las manos de nuestros enemigos y fueron publicitados sin *peer review* como fraude y mala ciencia [55].

Si bien Ahlquist decidió no relacionar la decepcionante recepción de la clasificación de las aves —con veinte años de trabajo detrás— con este episodio, y ha preferido pensar que la causa de la relativa indiferencia con que fue tratado su trabajo fue la "política de la envidia", lo cierto es a que a finales de los ochenta, la hibridación estaba desacreditada. La decreciente influencia de Sibley en el campo de la ornitología, y su pésima relación con sus estudiantes, también contribuyeron. Para 1993, cuando se dio el último debate público sobre el tema en las páginas de *American Scientist*, el uso de la hibridación de DNA en problemas de evolución molecular se había convertido en una técnica donde, aparentemente, "todo se valía" (*anything goes*).

Otras técnicas, como la secuenciación de proteínas, a las que ya hicimos referencia, y la electroforesis, que es el objeto del siguiente capítulo, han sido ciertamente más longevas en el estudio de la evolución a nivel molecular.

CAPÍTULO CINCO.
LA REVOLUCIÓN ELECTROFORÉTICA Y LA VARIACIÓN GENÉTICA DE POBLACIONES

1. INTRODUCCIÓN. EL PAPEL DE LA FUNDACIÓN ROCKEFELLER EN LA MOLECULARIZACIÓN DE LA BIOLOGÍA

Volvamos unas décadas atrás. Me he referido tangencialmente al papel que jugó la Fundación Rockefeller (FR) en la transformación de la biología en el periodo entre las dos guerras mundiales. Las carreras de Linus Pauling, Max Delbrück y George Beadle, así como la creación misma del Instituto Tecnológico de California en Palo Alto (Caltech), el desarrollo de la ultracentrífuga por Theodor Svedberg en Uppsala, y el impulso a la investigación cristalográfica en Gran Bretaña, donde por décadas apoyó tanto a William Atsbury de la Universidad de Leeds, como al grupo de Sir Lawrence Bragg y Max Perutz del Laboratorio Cavendish de Cambridge, entre muchos otros, atestiguan la cercanía de la Rockefeller con los actores y desarrollos más importantes de la molecularización de la biología [1]. En 1938, Warren Weaver, director de la División de Ciencias Naturales de la FR, acuñó el término "biología molecular" en el contexto de un reporte interno. La palabra fue de inmediato tomada por Atsbury, uno de sus más fieles y prolíficos recipientes de apoyo financiero, aunque pasaron más de dos décadas para que se adoptara oficialmente como el nombre de la nueva disciplina [2].

En la tercera década del siglo veinte, la FR, junto con otras fundaciones de gran tamaño, como la Fundación Ford, la W. K. Kellogg Foundation y la Carnegie Institution, sufrieron profundas transformaciones para adecuarse a su creciente influencia en la dirección de la investigación científica y tecnológica, la cual era

orientada a la solución de diferentes problemáticas sociales. Dejaron de ser organismos de beneficencia y se convirtieron en verdaderas instituciones, con comités directivos formados por líderes de la industria, la ciencia y los gobiernos locales, manejados por una burocracia profesional y, sobre todo, con metas específicas que alcanzar. En el caso de las ciencias de la vida, la Fundación Rockefeller inició una profunda restructuración con la contratación en 1932 del matemático de la Universidad de Wisconsin, Warren Weaver, quien se haría cargo de la recién creada División de Ciencias Naturales (separada de otras divisiones "prácticas", como las centradas en la salud pública y la agricultura).

En 1933, Weaver presentó el primer programa de la División. Su interés se enfocaba en lo que él llamaba "procesos vitales", un campo de estudios que debía privilegiar el "beneficio de la humanidad" y que partía de un diagnóstico del retraso de la biología frente a los avances de la física y la química en las décadas previas. Así pues, ésta debía adoptar las herramientas de las matemáticas, la física y la química para realizar avances semejantes [3]. Para Weaver, lo esencial era el apoyo a la biología *experimental*, que incluía la fisicoquímica, la genética y el estudio de las hormonas, que se diferenciaba —implícitamente— de la antigua biología naturalista.

Se ha discutido mucho entre los historiadores de la biología molecular cuál fue exactamente el propósito, los alcances y finalmente los logros del programa de Weaver. En su visión, la biología se encontraba en el centro de una estrecha relación con todas las demás ciencias: las matemáticas, la física, la química e incluso la psicología [4] (cuantitativa). La promoción de esta nueva biología requería un uso deliberado y sistemático, tanto de los métodos cuantitativos y experimentales, como de las nuevas tecnologías e instrumentos que habían hecho posible (sobre todo en la física) grandes avances en el conocimiento de la materia [5]. Asimismo, hasta el inicio de los cincuenta (cuando el programa terminó) los proyectos de investigación de los grandes beneficiarios de la FR se centraban en el estudio de las proteínas. El *paradigma de las proteínas* suponía que la alta *especificidad* biológica de las enzimas, los genes, los anticuerpos y componentes serológicos, las hormonas y los virus se debía a la acción de estas macromoléculas[6]. De modo

que entre 1930 y 1950 la principal inversión de la FR se centró en el desarrollo de métodos e instrumentos que permitieran dilucidar la estructura y función de las proteínas, y éstos transformaron el quehacer de los químicos, biofísicos y biólogos interesados en la nueva visión de los *procesos vitales*. Fue hasta la primera mitad de los años cincuenta que los ácidos nucleicos comenzaron a ser parte de esta nueva visión.

En los capítulos anteriores hemos mencionado el uso de ultracentrífugas y de aparatos de electroforesis [7]. Ambas tecnologías se desarrollaron como resultado de la inversión de la FR en programas de investigación destinados a la comprensión de la estructura y propiedades de las proteínas. En el capítulo dos nos referimos al impacto que tuvo el aparato de Tiselius, el primer aparato de electroforesis instalado en Caltech, para el establecimiento del concepto de "enfermedad molecular", y en el capítulo tres nos referimos constantemente a los usos de la ultracentrifugación, tanto en la determinación de las propiedades biofísicas del DNA (y el establecimiento de la replicación semiconservativa), como en la separación de cadenas sencillas e híbridas de ácidos nucleicos. Casualmente ambos instrumentos tuvieron sus inicios en el laboratorio de Theodor Svedberg, la Universidad de Uppsala. En 1926, Sverdberg había obtenido el Premio Nobel por sus trabajos sobre la naturaleza de las macromoléculas, los cuales habían sido posibles a partir del desarrollo de ultracentrífugas. Los instrumentos de Sverdberg eran muy distintos a los actuales; para empezar rotaban sobre un eje horizontal [8]. Lo interesante es que gracias a estos aparatos Sverdberg se había comenzado a estudiar el comportamiento electroforético de las proteínas. Arne Tiselius, un estudiante de doctorado de Svedberg, desarrolló los fundamentos de los primeros instrumentos de electroforesis en Uppsala. La electroforesis es, con toda seguridad, una de las técnicas que más profundamente han impactado la vida del laboratorio de biología molecular, así como los estudios de evolución, además de la medicina genética y la genética de poblaciones. Su lugar especial se debe, en buena parte, a los desarrollos que se dieron a finales de 1950 e inicios de la década de los sesentas. Es importante reconstruir su historia temprana para comprender el impacto que tuvieron esos desarrollos posteriores.

La migración electroforética de las partículas coloidales fue observada por primera vez por el físico ruso Alexander Reuss en 1807, y estudiada en el siglo XIX por Michael Faraday, Emil Dubois-Raymond y otros. Desde fines del siglo diecinueve (1897) se sabía que la hemoglobina migraba en un campo eléctrico, y a inicios del siglo veinte se hicieron los primeros experimentos en tubos de cristal con forma de U para determinar cuantitativamente la movilidad y los límites (*boundaries*) de las proteínas que se separaban (migrando) de acuerdo con sus propiedades eléctricas. Landsteiner, de hecho, había descrito los límites movibles de los componentes del suero sanguíneo en 1908 [9]. Debido a las características técnicas relativamente burdas de estos arreglos experimentales, y a la baja capacidad de resolución de los experimentos, este método potencialmente útil no podía incorporarse formalmente al estudio de las proteínas, ya que constantemente se "borraban" (*blur*) los límites de las sustancias en la solución, proporcionando resultados imprecisos y erráticos.

En la década de 1920, Landsteiner y Leonor Michaelis habían trabajado sin mucho éxito para desarrollar un aparato de electroforesis en el Instituto Rockefeller de Nueva York (obviamente, financiados por la FR). Pese a los fracasos, diferentes grupos continuaban sus esfuerzos en esta área, ya que la electroforesis se consideraba un método ideal para el estudio de las proteínas, pues evitaba destruirlas como se hacía con los métodos vigentes, que incluían hidrólisis y precipitación con sales. Mucha de la investigación se llevaba a cabo en el estudio de los componentes de la sangre, tema que ya exploramos en capítulos anteriores [10]. Svedberg, quien desde los años veinte recibía financiamiento del *International Education Board* de la FR (que tras la reforma de 1929 pasó a ser parte de la División de Ciencias Naturales), se había enfocado al desarrollo de la ultracentrífuga, pero en el curso de sus investigaciones comenzó a realizar mediciones de los puntos isoeléctricos de distintas proteínas, es decir, la determinación del pH en el cual una proteína tiene carga eléctrica cero y por tanto es estacionaria en un campo eléctrico. Dado que esta característica depende de la composición de aminoácidos de una proteína, el punto isoeléctrico era considerado un importante indicador de las propiedades químicas de estas macromoléculas.

Tiselius, entonces estudiante de doctorado de Sverdberg, inició la construcción de un instrumento que aprovechara las características electroforéticas de las proteínas. El mayor problema que enfrentó consistió en balancear la necesidad de una alta corriente eléctrica que permitiera *resolver* (distinguir) las diferentes proteínas que se encontraban en solución (*free solution*), con la necesidad de que el tubo de cristal en forma de U no se sobrecalentara, lo cual provocaba que se formaran corrientes de convección que distorsionaban los límites y revolvían las sustancias —las proteínas— de la solución. Además, había que desarrollar un método óptico que hiciera posible observar las sustancias incoloras que migraban, para lo cual Tiselius utilizó el índice de refracción de las sustancias, el cual se había desarrollado previamente para observar las bandas de sedimentación en la ultracentrífuga. Pese a los avances que realizó, Tiselius concluyó su doctorado sin haber podido construir un instrumento funcional. En 1934 obtuvo una beca de la FR para realizar una estancia posdoctoral en la Universidad de Princeton y viajó a los Estados Unidos. Una vez ahí, Tiselius estableció una relación estrecha con los grupos de químicos de proteínas e inmunólogos del Instituto Rockefeller de Nueva York. Como señala Lily Kay, los vínculos entre Uppsala y Nueva York eran muy estrechos; como parte de la red de recipientes de apoyo de la FR, compartían los valores de la biología experimental y cuantitativa, y generalmente los estudiantes más destacados y los investigadores realizaban estancias a ambos lados del Atlántico que les permitían estar al tanto de los desarrollos en su campo. Pronto, en Nueva York convencieron a Tiselius que retomara su trabajo en el desarrollo de un aparato de electroforesis. En 1937 lo logró [11].

El *aparato de Tiselius* (como se le llamó mucho tiempo) era un instrumento muy distinto al que actualmente habita en cada laboratorio de bioquímica o biología molecular. Medía aproximadamente 6 metros de largo, por 1.5 de altura. Contenía también un enorme tubo de cristal en forma de U, el cual permitía un enfriamiento más eficiente; éste se encontraba dividido en cuatro secciones fáciles de quitar para hacer más eficiente su función. Requería un volumen de 1,300 cc de *buffer* en el cual se encontraban disueltas las proteínas. El componente más costoso del aparato era el sistema óptico que se le había añadido para la fotografía

de sombras y la caracterización de los límites (*boundaries*) de las sustancias. Este sistema, *Schlieren*, desarrollado en Alemania, tenía cinco metros de largo y estaba montado en un tubo de acero para reducir las vibraciones; su función era convertir en bandas oscuras la luz refractada de los límites que migraban en el tubo. Con este intricado instrumento Tiselius fue capaz de separar, por primera vez, del suero sanguíneo del caballo, la albúmina y tres componentes a los que llamó alfa, beta y gama globulinas [12]. En 1948, obtuvo el Premio Nobel de Química por su trabajo.

En 1938 Tiselius construyó un aparato similar para la Universidad de Columbia, y ese mismo año obtuvo el suyo Wendell Stanley, en Boston, mientras que Kurt Stern hizo lo propio en Yale. Otro aparato se construyó ese mismo año en el propio Instituto Rockefeller, siguiendo las instrucciones de Tiselius. El aparato de Tiselius pronto se convirtió en el prototipo del primer modelo comercial, fabricado a partir de 1939 por dos compañías estadounidenses. En 1942 Caltech adquirió el suyo con el cual —en 1949— Pauling y su equipo lograron diferenciar entre la hemoglobina normal y la de los pacientes con anemia falciforme (ver capítulo dos). Ahora bien, como se deduce de esta corta lista, el aparato de Tiselius era un instrumento muy costoso, el cual requería un trabajo intensivo para su funcionamiento, incluyendo la labor permanente de un técnico especializado y de un científico a cargo de los resultados, cuyos salarios rondaban la impresionante cantidad de unos cinco mil dólares anuales. Además, el aparato y las operaciones que se realizaban a su alrededor requerían un espacio de un laboratorio dedicado exclusivamente a él. Pocas instituciones en el mundo podían darse semejantes lujos [13].

La situación comenzó a cambiar en la siguiente década. La economía de guerra aceleró el uso y desarrollo de los aparatos de electroforesis y hacia finales de la Segunda Guerra Mundial se había introducido el primer modelo compacto de la compañía Klett; costaba unos cuatro mil dólares, y además de su menor precio, ya no requería del trabajo intensivo (y los salarios de técnicos) de los primeros modelos. Para 1950 los aparatos de Tiselius eran aún más asequibles. De acuerdo con la historiadora Lily Kay, existían al menos cuatro modelos compactos (*bench*) de la compañía Perkin-Elmer a un costo de tres mil dólares. Además

del precio reducido, se ahorraba espacio y necesidad de habilidades especiales; un simple curso de la compañía bastaba para aprender a utilizarlo. Con la llegada a los laboratorios de los radioisótopos y los contadores Geiger a fines de los cuarenta, el costoso método óptico de visualización pudo ser sustituido por moléculas rastreadoras (*tracers*), con lo cual la electroforesis pasó a ser un aparato sofisticado, y relativamente accesible en los laboratorios de Estados Unidos y Europa.

2. UN MÉTODO TRANSPORTABLE: LA ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAR

Tras la Segunda Guerra Mundial, como he mencionado, el financiamiento de la ciencia pasó a ser responsabilidad de los gobiernos nacionales, un modelo que hasta entonces había estado restringido a algunas instituciones y países como Francia y Alemania. Particularmente en los Estados Unidos, el gobierno federal heredó buena parte de la estructura organizativa de la investigación que se había desarrollado en las fundaciones, y a través de su hegemonía científico-técnica en este periodo moldeó la de buena parte del mundo occidental [14]. Después de una aparente desmovilización inicial de los grupos de científicos e ingenieros involucrados en el esfuerzo de guerra, el aparato científico estadounidense sufrió profundas rearticulaciones, creándose nuevas instituciones, como la *National Science Foundation,* en 1950. Sin embargo, la mayor parte del presupuesto la conservaron los Departamentos de Defensa, la Marina y lo que en 1962 se llamaría el Departamento de Energía, el cual financiaba la investigación en energía nuclear. En el caso de las ciencias de la vida, los *National Institutes of Health* y su sistema de promoción de investigaciones y proyectos individuales en las universidades, aportaron la base sobre la cual se adoptó el sistema y la experiencia organizativa previa de las fundaciones. Es interesante, pese a estas mutaciones y como vimos en el capítulo dos, que una de las más notables continuidades entre la vida del laboratorio antes y después de la guerra se concentró en los materiales a estudiar: los componentes de la sangre, es decir, la inmunoquímica y las características de las proteínas del suero y de la sangre continuaron siendo uno de los principales intereses de la naciente biomedicina. En este contexto

se desarrolló un nuevo tipo de electroforesis, la electroforesis de zona [15] (también llamada *molecular sieving electrophoresis*).

Mientras que el sistema de Tiselius no era capaz de separar los componentes de la solución en zonas absolutas, la nueva electroforesis de zona proporcionaba una segregación molecular completa. En las décadas de 1930 y 1940 los científicos no podían visualizar moléculas completamente separadas unas de otras: lo que observaban era el límite movible en solución, y dependían de la diferencia entre las regiones que se sobrelapaban y las que no lo hacían en el patrón migratorio para de ahí inferir las propiedades cuantitativas de las moléculas. Otra diferencia fundamental entre los dos tipos de electroforesis se encontró en el medio de soporte: mientras en el primero se trataba de una solución de *buffer* con las proteínas libres nadando en solución, en el segundo se introdujeron diferentes superficies, eventualmente geles de distintos tipos. Como ha señalado el historiador de la tecnología Howard Chiang:

> [E]l cambio decisivo en la evolución de los métodos electroforéticos de límites movibles (*moving boundary*) a la electroforesis de zona que ocurrió alrededor de 1950, surgió de la interacción de los esfuerzos de científicos en diferentes disciplinas, de la físico-química a la inmunología, en su búsqueda de medios de estabilización más idóneos para la instrumentación de la electroforesis. Entre mediados de los años cuarenta y el final de la década de 1960 los investigadores probaron, entre otras sustancias, la gelatina de silicón, gelatina de agar, papel filtro, gel de pectina, acetato de celulosa, granos de almidón, gel de almidón, y eventualmente gel de poliacrilamida, que rápidamente se convirtió en el medio preferido debido a su versatilidad funcional [16].

A lo largo de este periodo, la relación entre las prácticas experimentales ligadas a la electroforesis y el desarrollo de diferentes conceptos, usos e incluso teorías, se encontró en relación estrecha y recíproca. Como veremos, los avances en la electroforesis se ligaron especialmente a desarrollos de la inmunología y la genética. Probablemente, como señalé al inicio de este capítulo, lo que hoy consideramos la modesta técnica de la electroforesis haya impactado un mayor número de campos de la nueva biología que ningún otro instrumento, al ocupar un lugar privilegiado en el

desarrollo de las ideas y las teorías del estudio de la evolución a nivel molecular, como veremos en este capítulo y en el seis.

El lugar especial que ocupa la electroforesis de gel en la biología experimental de la segunda mitad del siglo veinte se refleja, en gran parte, en la cuantiosa literatura sobre su desarrollo histórico escrita por científicos (por lo general participantes en estos desarrollos [17]). De manera similar al desarrollo de las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos del capítulo anterior, se propusieron numerosas variaciones de métodos y materiales. A diferencia de la diversidad experimental sin control, la electroforesis en gel alcanzó una estandarización notable, aun en todas sus variedades, que la convirtieron en un elemento constante de la práctica bioquímica, molecular y biomédica hasta el día de hoy.

A mediados de los años cuarenta, las desventajas del aparato de Tiselius, es decir, la falta de una visualización molecular discreta, su gran costo y tamaño, eran patentes. En 1995, Oliver Smithies (1925), uno de los actores más sobresalientes en el desarrollo de la electroforesis en gel, recordaba de la siguiente manera aquellos días:

> A inicios de los 1950, cuando era becario postdoctoral en el laboratorio de Jack Williams del Departamento de Físico Química en la Universidad de Wisconsin, necesitábamos aproximadamente 1,000,000 de veces más de proteína (0.2g) [de lo que necesitamos en el presente] para realizar electroforesis en el único aparato de Tiselius disponible, una compleja y elegante pieza de equipo de más de 5 metros de largo. Los resultados no eran particularmente convincentes cuando se trataba de la pureza de las proteínas; las anomalías de la electroforesis de límites movibles (*moving boundary electrophoresis*) causaban grandes cambios cuantitativos en el análisis, al grado de que resultaba impráctico intentar cualquier purificación [18].

El problema técnico consistía en que el gradiente de densidad que se formaba en ese instrumento era el que se producía por las mismas sustancias que estaban bajo estudio, por lo que no podía ocurrir una separación completa. Una primera propuesta (de A. H. Gordon y Archer J. P. Martin, dos investigadores de la industria textil inglesa) consistió en utilizar una barra de gelatina de sílice que era empapada del electrolito (*buffer*) sobre el cual las sustancias a analizar podían moverse libremente. Como el movimiento

de las bandas era proporcional al tiempo que se dejaran correr, las sustancias con diferencias de movilidad relativamente pequeñas podían separarse unas de otras. Este fue un gran avance. Gordon, por ejemplo, fue capaz de separar ácido glutámico de ácido aspártico en un *buffer* neutral; y también pudo separar fracciones de hidrolizado de lana utilizando buffer neutro, ácido y básico. Gordon llamó a este método *ionoforesis* [19]. Sus resultados lo motivaron a intentar, en lugar de la separación de aminoácidos y pequeños péptidos, la segregación de proteínas. Sin embargo, dado que la gelatina de sílice (*silica jelly*) no era adecuada para estabilizar columnas, pues no permitía que moléculas grandes como la hemoglobina se movieran libremente, descubrió con sus colegas que podía utilizar una gelatina de uno por ciento agar, en la cual migraban las proteínas. El gel de agar permitía la movilidad de moléculas del tamaño de la hemocianina, con un peso molecular de hasta 8,500,000. Pese a ello, el método tenía una desventaja: el agar no podía eliminarse por completo de las sustancias bajo estudio al finalizar el experimento. El problema de la contaminación del agar concentró los esfuerzos de investigación en los próximos años.

Mientras tanto, en la Universidad de Uppsala, Tiselius y sus colegas trabajaban en un método de electroforesis de zona utilizando tiras de papel. Uno de sus primeros colaboradores fue H. D. Cramer, con quien trabajó en la separación de las proteínas del suero de la sangre. Para ambos, existían dos importantes ventajas del método de papel sobre el instrumento anterior de Tiselius: podían identificarse fácilmente las zonas discretas de proteínas utilizando alguna tinción (azul de bromofenol), y se requería una pequeñísima cantidad de proteína para obtener resultados (de 3-4 mg, en contraste con los 200 mg que se requerían con el método anterior). Otros grupos comenzaron a trabajar en el mismo material de soporte, mientras que Tiselius realizó mejoras que minimizaban las perturbaciones, como la evaporación [20]. Era igual de importante el hecho de que tanto los intentos de Gordon como los de Tiselius se centraban en arreglos experimentales más compactos y convenientes para el trabajo en cualquier laboratorio.

A mediados de la década de 1950 se habían introducido otras sustancias de soporte que buscaban eliminar la interacción del gel de agar con las proteínas. Una de esas sustancias fue la pectina,

introducida por Pierre Grabar, del Instituto Pasteur de París, y sus colegas (Wiktor Nowinski y Bruce Genereaux) de la Universidad de Texas. La pectina tenía la ventaja de que podía prepararse a temperatura ambiente (contra los aproximadamente 45 centigrados que requería el agar), con lo cual el proceso era más controlable y las proteínas podían ser más fácilmente separadas del material de soporte. Otras innovaciones técnicas en la misma dirección incluyeron la introducción de filtros bacteriológicos de acetato de celulosa, que minimizaban la adsorción de las proteínas, por Joachim Kohn del *Queen Marys Hospital* en Londres. Mientras tanto, la relación entre Uppsala y el Instituto Rockefeller de Nueva York continuaba. Henry G. Kunke, del Rockefeller, viajó a Uppsala para una estancia con Tiselius y al regresar él y su colega Robert Slater introdujeron el almidón de papa, a través de cuyos granos viajaban en solución las proteínas y algunas eran detenidas debido a su tamaño. El almidón tenía un bajísimo índice de adsorción de las proteínas; sin embargo, no encontraron una manera de teñir las proteínas, algo que se realizaba fácilmente con la electroforesis de papel de Tiselius.

El siguiente y más relevante desarrollo fue debido al trabajo de Oliver Smithies, quien en ese momento se encontraba en la Universidad de Toronto. En 1954 introdujo el *gel* de almidón como medio de soporte, y reunió con ello dos ventajas: la baja adsorción del almidón con la capacidad de teñir las proteínas. En las memorias de Smithies, que como señalamos antes, se había formado como físico-químico, en 1954 visitó a un colega en el hospital infantil de Toronto para aprender de la nueva electroforesis que usaba el método de granos de almidón de Kunkel y Slater (1952). Desafortunadamente, para analizar las zonas en donde se localizaban las proteínas se debían realizar alrededor de cuarenta cortes transversales y análisis químico. Como el joven Smithies carecía de apoyo técnico, ideó un método diferente:

> Afortunadamente [...] mis recuerdos infantiles eran fuertes, y me acordé de un día cuando yo tenía doce años y estaba ayudando a mi madre, observando que el almidón que usaba para las camisas de mi padre era líquido cuando estaban caliente, pero se volvía gelatinoso cuando se enfriaba. Al recordar esto, pensé que si cocinaba el almidón y lo enfriaba, entonces las proteínas podrían migrar a través de

> la gelatina, y posteriormente ser detectadas mediante tinción, como se hacía con la electroforesis de papel [21].

Con este método, en marzo de 1954 Smithies pudo analizar suero y separar fácilmente la albúmina de la gama-globulina, además de detectar muchas otras especies moleculares que no habían sido identificadas entre las bandas de la alfa y las beta globulinas detectadas pro Tiselius. Esto era posible ya que el grano de almidón permitía caracterizar (por su movimiento) a las proteínas, tanto por su carga eléctrica como por su peso molecular. Luego, hacia finales de año, ya casi listo para publicar sobre su nueva técnica, él y sus estudiantes corrieron suero en un gel de almidón. Para su sorpresa, descubrieron muchos componentes extras, que tampoco habían sido identificados previamente.

Smithies atribuyó las diferencias a una cuestión de *género*, pero pronto comprobó, tras una semana de pruebas más detalladas, que hombres y mujeres mostraban esa gran diversidad de patrones. En su artículo de 1955, Smithies concluía que "los factores genéticos podían determinar los grupos serológicos". Para investigar esta posibilidad, Smithies empezó a colaborar con Norma Ford Walker, una genetista del hospital infantil y ambos aprendieron juntos lo que eventualmente se convirtió en el campo del estudio de los polimorfismos de proteínas [22]. Es decir, con la mediación de la electroforesis de gel de almidón, Smithies pasó de ser un físicoquímico, a un genetista de la nueva era [23]. La genética humana bioquímica, como veremos más adelante, se encontraba en esos mismos años naciendo en otros lugares [24]. Por supuesto, en 1954 Smithies desconocía la naturaleza de las proteínas detectada con su nuevo método experimental; eventualmente resultaron tipos de haptoglobinas, un carácter polimórfico, que hasta muy recientemente ha sido utilizado en la identificación forense y en pruebas de paternidad. Lo importante es que el método del gel de almidón (*starch gel*) de inmediato se volvió popular y fue evidente su relación con los trabajos contemporáneos sobre variabilidad genética humana (y relevantes por ello, como veremos, para el campo de la evolución molecular). El desarrollo de la electroforesis no se detuvo ahí. A este importante avance se sumaron otros desarrollos técnicos, como el establecimiento de nuevos métodos de tinción histoquímica que facilita-

ron aún más la observación directa de patrones de bandas en el gel [25].

En 1959, Leonard Orstein y Baruch Davies, del *Mount Sinai Hospital* de Nueva York, introdujeron los geles de poliacrilamida. Con éstos, sacaban ventaja del fenómeno estudiado por Smithies: el nuevo gel tenía la ventaja no sólo de su baja adsorción de las proteínas, sino que podía regularse el tamaño del poro ajustando la concentración del monómero activado. Un estudiante de Tiselius en Uppsala, Stellan Hjertén, igualmente reportó el uso del gel de poliacrilamida, y poco a poco el nombre *electroforesis de zona* fue sustituido por el de *electroforesis en gel*. En 1969 Harry Svensson (originalmente en Uppsala y luego en Estocolmo), y su estudiante Oleg Vesterberg propusieron, acompañada por una teoría del comportamiento isoeléctrico de las proteínas, una electroforesis de dos dimensiones, en la cual las proteínas se separarían primero de acuerdo con su carga eléctrica, y luego de acuerdo con su tamaño, utilizando electroforesis de gel de poliacrilamida. Incontables variaciones se sumaron a estos desarrollos. Treinta años después de lo que el historiador de la genética, Michael Dietrich, ha llamado "la revolución electroforética", Vesterberg la recordaba así:

> En los últimos treinta años estos [métodos de electroforesis] han evolucionado rápidamente para ofrecer muy altas resoluciones de separación de moléculas útiles para numerosos fines en la química, la química analítica, y especialmente la bioquímica y las ciencias biológicas[...]. Podría describirse esto como una virtual explosión de su uso. Los métodos son ahora utilizados por varios miles de investigadores y laboratorios. Más de la mitad de los artículos científicos que se publican en bioquímica dependen de algún modo de métodos electroforéticos. Sin embargo, por muchos años el progreso fue muy lento [26].

De entre los miles de laboratorios e investigadores que mencionaba Vesterberg muchos se situarían en el estudio no sólo de cuestiones fundamentales para la teoría matemática de la genética de poblaciones (como usualmente se cuenta la historia de la evolución molecular), sino en numerosos estudios de genética antropológica y médica alrededor del mundo, así como en proyectos que

buscaban indagar relaciones filogenéticas entre especies utilizando alguna de las muchas variaciones de la electroforesis de gel.

3. LA LLUVIA ATÓMICA Y LA VARIABILIDAD GENÉTICA EN LAS POBLACIONES: EL DEBATE ENTRE LA ESCUELA CLÁSICA Y LA BALANCEADORA

Entre finales de los años 1950 y el inicio de la siguiente década, la utilización de la electroforesis en gel de proteínas comenzó a proporcionar evidencia sobre la existencia de una gran cantidad de enzimas y componentes de la sangre que no habían sido detectados por otros métodos de la bioquímica o la fisiología. Además, pronto se acumularon resultados en la línea de los hallazgos de Linus Pauling una década antes (todavía utilizando el aparato de Tiselius): la detección de variantes (mutaciones) de una proteína. La sustitución de un aminoácido por otro podía alterar el punto isoeléctrico de una proteína, y por tanto moverla a una tasa diferente en un campo cargado eléctricamente. Al mismo tiempo, el establecimiento cada vez más sólido de la relación entre los ácidos nucleicos, portadores de la información genética, y las proteínas, implicaba que la variación en el patrón de bandas de la electroforesis indicaba la presencia de moléculas "anómalas", es decir, la existencia de variabilidad genética. Esto significaba, como veremos adelante, que a diferencia de otras evidencias de variabilidad genética, el fenotipo representado en las bandas de un gel de electroforesis podía conectarse *directamente* a un locus, y la presencia de más de una banda para dicho locus indicaba la presencia de más de un alelo. Podía incluso determinarse si un organismo era homocigoto dominante, homocigoto recesivo o heterocigoto, dependiendo de las bandas obtenidas. Las potencialidades de la electroforesis en gel para la comprensión de la estructura, función y variación de las proteínas eran tan grandes —sobre todo, tan asequibles comparadas con otros métodos, como la secuenciación— que en 1961 y 1964 la Academia de Ciencias de Nueva York organizó eventos académicos importantes en torno a esta revolución [27]. Para 1965 se conocían al menos dieciséis enzimas diferentes de veinte especies distintas, "de los flagelados a los mamíferos" para los cuales existía evidencia electroforética de variabilidad genética [28].

La medición y caracterización de esa variabilidad genética era, desde que Archibald Garrod había caracterizado los "errores congénitos del metabolismo" a inicios del siglo veinte, de obvio interés para la biomedicina. También lo era, especialmente, para la genética de poblaciones, en un contexto en donde viejos debates teóricos habían adquirido una urgente y enorme relevancia política. Como mencionamos en el capítulo dos, al referirnos al interés de Pauling por la biomedicina, las mutaciones y la genética, en esos años se estaba llevando a cabo un intenso debate, tanto público como entre expertos, en torno a los efectos de la radiación proveniente de las pruebas atómicas atmosféricas a las que se habían sumado la URSS, Gran Bretaña, Francia y China. Es decir, las dos preocupaciones, la comprensión biomédica molecular de las enfermedades y el estudio genético de la variación en poblaciones, se encontraban íntimamente ligados en el álgido contexto de la Guerra Fría, y en esa confluencia se desarrolló el estudio moderno de la evolución a nivel molecular.

Las pruebas atómicas atmosféricas habían iniciado tan pronto terminó la Segunda Guerra Mundial tras la destrucción de Hiroshima y Nagasaki. En 1946, en una serie de pruebas atómicas en el atolón de Bikini y en los desiertos de Arizona, los Estados Unidos continuaron perfeccionando su arsenal; pronto se sumó la Unión Soviética (1949), Gran Bretaña (1952), China (1959) y Francia (1960)[29]. La primera prueba de una bomba termonuclear o bomba de hidrógeno, fue también la más letal explosión realizada por los Estados Unidos. El 1 de marzo de 1954, en una serie de pruebas conocidas como *Castle Bravo* se hizo detonar esta bomba, liberando una cantidad de energía equivalente a más de mil bombas de Hiroshima, cuya nube de hongo se expandió a más de cien kilómetros en menos de diez minutos [30]. Los vientos y corrientes atmosféricas inesperados, y la sorpresiva potencia de la bomba, provocaron no sólo la desaparición del islote, sino una extensa nube y una gran cantidad de lluvia radioactiva, que alcanzó a los habitantes de las Islas Marshall y a una embarcación pesquera japonesa, paradójicamente llamada *Lucky Dragon 5* [31]. Los veintitrés miembros de la tripulación se enfermaron, y uno eventualmente falleció, lo que desató una crisis política y diplomática entre Japón y los Estados Unidos, y una gran pérdida de legitimidad internacional para este último [32].

En el campo de la genética, la explosión y sus consecuencias avivaron el debate iniciado con el primer estudio en torno a los efectos genéticos de las bombas de Hiroshima y Nagasaki, realizado por la *Atomic Bomb Casualty Commission* (ABCC) de la *Atomic Energy Commission* (US AEC) de los Estados Unidos y —en una asimétrica "colaboración"— el gobierno japonés de la ocupación [33]. La ABCC tenía por objeto estudiar los efectos somáticos y genéticos, a mediano y largo plazo, de las explosiones atómicas de agosto de 1945. Se había instalado en 1946, y a cargo de la vertiente genética se nombró al genetista de la Universidad de Michigan, James Neel (el mismo que había probado que la anemia falciforme se comportaba como un factor recesivo autosomal, simultáneamente con la caracterización molecular de Pauling en 1949). Neel había establecido en Ann Arbor, Michigan, el primer departamento de genética humana en los Estados Unidos. Con un equipo de genetistas entre los que destacaba William Schull, y el japonés-americano Masuo Kodani, así como la renuente participación de médicos, científicos y parteras japonesas, los primeros resultados arrojaron un polémico resultado negativo: dadas las complejidades de la caracterización de mutaciones humanas, los innumerables retos culturales y materiales, y el desconocimiento de la tasa de mutación basal, no resultaba posible probar el efecto genético (heredable) de las explosiones. Este tema ha ocupado a un grupo importante de historiadores de la ciencia y la genética en particular [34]. Por otra parte, existían también evidencias de la relación entre la radiación y el cáncer, si bien la relación entre radiación, mutaciones somáticas y cáncer no se estableció hasta finales de los cincuenta. La ansiedad por el aumento de cánceres infantiles (leucemia) y de tiroides fue parte de una discusión igualmente relevante, pero en la que no profundizaremos en este apartado [35].

Para algunos genetistas, notoriamente Hermann Muller, no existía una dosis mínima o umbral de radiación debajo del cual no se produjeran mutaciones deletéreas. Muller había obtenido el Premio Nobel de Medicina en 1947 por sus trabajos pioneros sobre la producción de mutaciones genéticas con rayos X a finales de los 1920, realizados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. La relación entre radiación y tasa de mutación era lineal, de acuerdo a sus estudios, y en estas conclusiones lo apoyaban otros reconocidos genetistas como Alfred Sturtevant y después

Pauling. A partir de la publicación de los primeros resultados del estudio genético de la ABCC por Neel y Schull, de manera informal a inicios de los cincuenta, y tras su publicación oficial de 1956, Muller había externado su desacuerdo [36]. Buena parte del diferendo político provenía del hecho de que la misma entidad atómica de los Estados Unidos (la AEC), estaba a cargo de los estudios de la ABCC. En el marco de la crisis política originada por la prueba *Castle Bravo*, se organizó ahora una comisión, pretendidamente independiente, a cargo de la *National Science Foundation*, y casi simultáneamente el *Medical Research Council* de la Gran Bretaña encargó un estudio similar [37].

Ambos estudios se apoyaban en los mismos datos obtenidos por la AEC en el estudio japonés. Si bien los resultados de nuevo no fueron concluyentes, el director de la AEC, Lewis Strauss, los interpretó de manera políticamente conveniente, afirmando que no podía probarse que la radiación causara mutaciones genéticas (lo cual era cierto en el contexto pleno de fallas del diseño del estudio que ha narrado previamente la historiadora Susan Lindee). A esta afirmación reaccionaron violentamente Alfred Sturtevant (en un editorial en *Science* [38]) y Muller [39]. Sin embargo, la postura de los genetistas contra los físicos nucleares no era unánime.

Neel y el genetista Theodosius Dobzhansky argumentaban que si bien la radiación incrementaba linealmente la tasa de mutación (como sostenía Muller), no toda la variación era negativa o deletérea. Retomando unos resultados experimentales recientes de Dobzhansky y su alumno Bruce Wallace, que indicaban que la adecuación (*fitness*) de las moscas de la fruta podía aumentar ligeramente tras recibir dosis variables de radiación, los físicos Lewis Strauss, director de la AEC, y Edward Teller, principal promotor de la carrera armamentista y de la bomba de hidrógeno (al cual ya nos referimos en el capítulo dos), argumentaron a favor de negociar un umbral mínimo de radiación para las poblaciones humanas y para los trabajadores de la naciente industria nuclear y el ejército. Esos experimentos fueron continuados por Wallace y el también genetista de poblaciones Jack King (a quien volveremos en el capítulo ocho), quienes parecieron mostrar que las moscas que recibían radiación crónica tenían una menor adecuación, pero que ésta aumentaba si la radiación se aplicaba de forma

"aguda". Más aún, concluían que el incremento en la adecuación ocurría no *a pesar de* la radiación, sino *debido a* ella [40]. Estos resultados alarmaron aún más a Muller, cuya visión se enmarcaba en lo que en 1955 Dobzhansky llamó, un tanto despectivamente, "la escuela clásica" de la genética de poblaciones (Muller también llevó a cabo experimentos al respecto, con su alumno Raphael Falk, los cuales tampoco fueron concluyentes).

De acuerdo con la postura "clásica" (a la que pertenecían también los genetista Jim Crow y John Haldane), la mayoría de los loci en los individuos de una población eran homocigotos, con raras mutaciones deletéreas que producían una "carga genética [41]" (*genetic load*). Esto ocurría así porque, se suponía, existen estados óptimos para la mayoría de los caracteres, y por tanto la selección tendría el efecto de fijar esos alelos y eliminar los polimorfismos. Originalmente, la postura clásica había sido formulada por John Haldane en 1937 [42]. La escuela de Haldane y Muller se distinguía de la "escuela balanceadora", a la que Dobzhansky pertenecía, de acuerdo con la cual no existe un alelo óptimo para cada locus, y por tanto la mayoría de los loci son polimórficos en una población. Con frecuencia los heterocigotos tienen una mayor adecuación que los homocigotos (el ejemplo preferido era la selección de los heterocigotos de la anemia falciforme) y, por tanto, el efecto de la selección no consiste en reducir la variación, sino en preservarla [43]. Dobzhanky argumentaba que esta situación era posible porque los organismos heterocigotos eran más versátiles, lo cual les daba una ventaja en los ambientes heterogéneos [44]. En resumen, los pares de cromosomas ideales para la escuela clásica eran totalmente homocigotos en todos los loci, mientras que en la escuela balanceadora lo eran los heterocigotos; en cada caso, sin embargo, habría loci heterocigotos (debido a la mutación) u homocigotos (debido al *inbreeding*). El problema es que ambos, Dobzhansky y Muller, aceptaban una cierta dosis del contrario: las poblaciones mayormente homocigotas contenían algo de heterocigosis, y las poblaciones mayormente heterocigotas tendrían algo de homocigosis; además, la magnitud dependía del grupo de organismos del que se hablara (por ejemplo, Muller aceptaba una cierta cantidad de heterocigosis siempre y cuando no se encontrara en los principales grupos de organismos). La disputa, pues, no se situaba en los extremos, sino en el área gris de qué proporción de poli-

morfismos (loci heterocigotos) se aceptaba que podían estar presentes en una población.

Si bien esta era una discusión importante dentro de la teoría matemática de la genética de poblaciones, a mediados de los cincuenta era obvio que se había convertido en un asunto práctico y de urgente resolución en el contexto de las pruebas atómicas atmosféricas, así como de las posturas que debían adoptar los gobiernos y los incipientes organismos reguladores de la seguridad nuclear: la AEC, la NSF y el MRC. La polémica acerca de si existía un mínimo de radiación aceptable para las poblaciones humanas dependía, pues, no sólo de si existía una relación lineal entre la radiación y tasa de mutación (como había probado Muller a fines de los 1920, y como coincidían prácticamente todos los genetistas), sino de si las mutaciones producidas eran más que nada negativas o deletéreas (pues aumentaban la "carga genética" de la población hasta su extinción), o si podrían tener un cierto valor adaptativo al incrementar la versatilidad de la respuesta genética de las poblaciones.

El debate debía resolverse empíricamente, determinando si las poblaciones eran predominantemente hetero- u homocigotas. Ahora bien, en los años cincuenta no existía manera de medir confiablemente la cantidad de variabilidad genética presente en las poblaciones naturales. Como mencionamos antes, la ausencia de datos sobre la tasa basal de mutación en las poblaciones humanas constituyó, de hecho, uno de los principales obstáculos para calcular el efecto de las bombas de Hiroshima y Nagasaki por parte de la ABCC. En los años cincuenta, los estudios de variación genética en poblaciones se restringían a dos fuentes de información. Por un lado, la escasa variación morfológica que se sabía era resultado de la segregación de alelos de un solo locus, la cual podía ser estudiada mediante observación de los fenotipos en la naturaleza, o mediante cruces mendelianos. Por el otro, los estudios de alteraciones de cromosomas completos, como los polimorfismos de inversiones de *Drosophila* estudiados por Dobzhansky [45]. En estos últimos podía medirse la adecuación (*fitness*) de los distintos genotipos, pero era imposible (por definición) comprender la aportación de los loci individuales.

Al primer grupo pertenecían caracteres como los grupos sanguíneos y los polimorfismos conocidos de la hemoglobina (de los

que hemos hablado ampliamente), y unos pocos más: los patrones de marcas en las conchas de caracoles y de las alas en ciertos lepidóptera, así como algunas mutaciones recesivas raras en la mosca *Drosophila*. En este tipo de datos, era particularmente difícil establecer medidas de adecuación diferencial, y (hasta hoy en día) era difícil establecer una explicación seleccionista creíble, si bien se sabía que los fenotipos correspondían a un locus o par de locus y por tanto podían ser analizados fácilmente como factores mendelianos. La enorme mayoría de la variación fenotípica que se observaba en las poblaciones, sin embargo, no era de este tipo: se trataba de caracteres "cuantitativos" a los cuales contribuía un gran número de loci (genes), y cuya expresión además, dependía de efectos ambientales.

4. LA REVOLUCIÓN ELECTROFORÉTICA EN LA GENÉTICA DE POBLACIONES

La electroforesis en gel cambió radicalmente esta situación. Como señalé arriba, para 1965 una revisión de la literatura sobre el tema mostraba que existían numerosos polimorfismos de al menos dieciséis enzimas distintas reportadas [46]. Por otra parte, los estudios de genetistas médicos y antropólogos acumulaban datos de variabilidad genética en poblaciones humanas de todo el mundo [47]. Lo que faltaba llevar a cabo era adecuar el método de la electroforesis para realizar muestreos a larga escala de genomas individuales obtenidos de poblaciones naturales, y demostrar que las diferencias electroforéticas que se observaran se comportaran mendelianamente.

Eso hicieron Richard Lewontin y Jack Hubby, de la Universidad de Chicago, en una colaboración que inició en 1964 y desembocó en dos publicaciones [48]. Dos artículos más se publicaron sobre el mismo tema, uno del genetista británico de poblaciones humanas Harry Harris (1919-1994, quien había trabajado tras la guerra en el Laboratorio Galton, de la Universidad de Londres, y ahora se encontraba en el Kings College), y el del grupo lidereado por Wilson Stone, de la Universidad de Texas [49]. Los resultados de Lewontin y Hubby eran espectaculares: de 18 proteínas muestreadas en 5 poblaciones naturales de *Drosophila pseudoobscura*, un promedio de 30 por ciento eran polimórficas dentro de las pobla-

ciones, y la heterocigosis promedio era de 11.5 por ciento. Los resultados de Harris eran similares: 30 por ciento de los caracteres eran polimórficos y el promedio de heterocigosis era del 9 por ciento [50].

Como bien señaló veinticinco años después Lewontin, la publicación de esos resultados tuvo un impacto inmediato en la genética de poblaciones experimental (y en la comparación de la variabilidad entre especies, como veremos adelante). Más que ningún otro método, la electroforesis en gel permitió a los genetistas acceder al estudio de la variación a nivel molecular. Más aún, con el desarrollo de versiones compactas y económicas de la electroforesis, la técnica se convirtió en un método accesible, relativamente fácil de realizar por cualquier "persona moderadamente competente [51]". Era más accesible que cualquier otra técnica equivalente de la bioquímica y la química de proteínas, y daba "gratificación instantánea al revelar ante los propios ojos la variación heredable de caracteres claramente cuantificables y, más importante aún, podía aplicarse a cualquier organismo [52]". Una cualidad más le faltó enumerar a Lewontin: los nuevos aparatos de electroforesis en gel eran altamente portables, bastaba una conexión eléctrica y equipo mínimo de laboratorio para llevarla a casi cualquier rincón del mundo (científico), que constituye una característica que exploraremos adelante.

Los resultados de los experimentos de electroforesis mostraban una gran variabilidad genética de las poblaciones naturales. Lewontin y Hubby trataron de explicar la presencia de esos polimorfismos con varias hipótesis. Sugirieron la presencia de mutaciones neutras, que luego descartaron; posteriormente sugirieron la presencia de un gran número de loci superdominantes, pero llegaron a la conclusión de que éstos acarrearían una gran carga genética. Casi simultáneamente tres grupos sugirieron modelos de selección truncada (*truncation selection models*), lo que parecía inclinar la balanza hacia la escuela balanceadora [53]. Muy pronto, en 1968, apareció otra explicación: la teoría neutral de la evolución molecular de Motoo Kimura, a la cual regresaremos en el capítulo seis.

5. EL ESTUDIO ELECTROFORÉTICO DE LA VARIACIÓN INTRA- E INTER-ESPECÍFICA

Entre 1966 y 1984, la variabilidad genética de 1,111 especies fue medida gracias a la electroforesis en gel. Como ya vimos, esta explosión de estudios y datos revolucionó el campo de la genética de poblaciones, así como el campo de la genética médica y antropológica (ver más adelante), y tuvo un efecto en el campo de los estudios filogenéticos.

No transcurrió mucho tiempo sin que los genetistas advirtieran que podían hacerse estudios electroforéticos de la variación genética en poblaciones naturales con la finalidad de establecer relaciones entre ellas. Pudo observarse que las poblaciones contiguas (geográficamente) de la misma especie compartían altos índices de similitud genética: es decir, las poblaciones eran casi idénticas en su contenido de alelos al menos en el ochenta y cinco por ciento o más de sus loci. Por el contrario, las similitudes genéticas entre especies distintas, así fueran muy cercanas, eran generalmente mucho menores, completamente distintas en uno a cuatro quintos de sus loci [54]. El uso de la electroforesis en la sistemática tenía una serie de ventajas. De acuerdo con John C. Avise (1948-) (entonces en la Universidad de Georgia y actualmente en la Universidad de California, Irvine), una de sus principales ventajas era que con una sola muestra o muy pocas muestras podían "obtenerse suficientes datos para la descripción completa de una especie [55]". Las especies cercanamente relacionadas podían entonces arreglarse de acuerdo con los porcentajes de alelos o genotipos compartidos. Los resultados parecían altamente compatibles con las clasificaciones obtenidas por métodos más tradicionales de la biología evolutiva.

Para entonces ya era también ampliamente utilizada la nomenclatura desarrollada originalmente en la genética de poblaciones. Se nombraba a las distintas formas moleculares de enzimas con la misma actividad catalítica, *isozimas*, mientras que el término "alozima" (*allozyme*) se refería a las variantes de proteínas producidas por diferentes alelos en el mismo locus. El estudio de las alozimas poseía una serie de ventajas teóricas sobre otros caracteres, ya que representaba (como mencionamos arriba) la expresión fenotípica directa de un solo locus. Además, el interés no se reducía a la comparación entre individuos, ya que podían presentar tanta

variabilidad en sus alozimas como dos miembros de diferentes especies; el valor sistemático lo proporcionaban el contenido alélico de muchos loci en diferentes poblaciones. Sin embargo, esos eran datos crudos de frecuencias alélicas que requerían de tratamiento matemático para resumirlos en un solo valor del grado de similitud (o su inverso, distancia) entre un par cualquiera de poblaciones. El cálculo de esos coeficientes requirió una creciente sofisticación matemática. Sokal y Sneath (1963), Luigi Cavalli Sforza y Edwards (1967), y Masatoshi Nei (1971) se contaron entre quienes desarrollaron diferentes coeficientes para calcular similitud y distancia (los coeficientes podían asumir, por ejemplo, valores de 0 a 1, con 1 indicando identidad genética; aunque los métodos eran distintos, generalmente daban valores semejantes [56]).

Además del argumento teórico de que los datos electroforéticos permitían relacionar directamente el fenotipo con alelos individuales, de inmediato se apeló a los mismos criterios epistemológicos que hemos visto se utilizaban al enlistar las virtudes de la comparación de secuencias de proteínas (capítulo dos) y los experimentos de hibridación de DNA (capítulo tres): la movilidad de las proteínas y el patrón de bandas en un gel de electroforesis permitía enumerar alelos y cuantificar su frecuencia de manera *objetiva*, en contraste con la *subjetividad* que, de acuerdo con los nuevos evolucionistas moleculares, se introducía al valorar caracteres de tipo morfológicos o etológico en la sistemática organísmica. Desde Nuttall, pasando por la serología objetiva de Alan Boyden, los primeros árboles de proteínas obtenidos por Margoliash y Fitch (capitulo siete), y las medidas de porcentaje de hibridación de Bolton y Britten, la aspiración de los usuarios de caracteres moleculares había sido la mayor objetividad en la apreciación de la similitud o distancia entre las especies. Las declaraciones de mayor objetividad de los usuarios de la electroforesis, sin embargo, deben ser matizadas. Ya en 1974 Avise reconocía que se requería el ojo experimentado e incluso el uso del microscopio para valorar y calificar a las bandas como idénticas o distintas ("*score*") [57].

Más aún, las medidas tenían un problema que cada vez se hacía más patente con relación a la polémica contemporánea sobre los principios de la sistemática: los valores cuantitativos (fenotípicos)

no necesariamente proporcionaban la información filogenética acerca de caracteres ancestrales y derivados. Desde la perspectiva *feneticista* de la sistemática esto no era necesario: lo único a lo que debía aspirar una clasificación era a representar las similitudes entre especies, pero este objetivo no satisfacía las aspiraciones de los evolucionistas y de la perspectiva *cladista* [58].

Había otras restricciones tanto experimentales como sobre la naturaleza de los datos, que comenzaron a discutirse alrededor de los datos electroforéticos. Una de ellas era que entre más patrones de bandas electroforéticas de más especies se compararan, más aumentaba la probabilidad de encontrar bandas idénticas, lo que haría parecer que las especies compartían alelos que en realidad no compartían. Otra limitación era la posible no detección de diferentes proteínas, debido a que solo un treinta por ciento de las posibles sustituciones de nucleótidos se reflejarían en sustituciones de aminoácidos con diferente carga eléctrica. A eso se sumaban los sesgos en los genes (estructurales) analizados, y a que el método de electroforesis no permitía cuantificar cuántas mutaciones o sustituciones diferenciaban a una alozima de otra, es decir, una banda distinta podía deberse a un cambio de uno o más aminoácidos, y no había manera de saberlo.

Pese a todos estos argumentos, era indiscutible que la electroforesis era un conjunto de técnicas que permitían obtener una gran cantidad de datos a nivel poblacional, y establecer comparaciones cuantitativas. Gracias a esta tecnología podía medirse la similitud entre poblaciones coespecíficas en un rango de especies, y establecer clinas geográficas de las variaciones en frecuencias génicas. Francisco Ayala, un genetista de origen español y alumno de Dobzhansky, estudió por ejemplo la distribución de frecuencias entre poblaciones geográficas dentro de la especie de *Drosophila willistoni*; asimismo, fue el primero que hizo la descripción formal de un taxón utilizando datos de alozimas [59]. En cambio, en otros casos, los datos electroforéticos sugerían que dos poblaciones de la misma especie debían identificarse como subespecies. Este fue el caso de dos especies de ratón casero trabajadas por el grupo de Robert K. Selander, y de peces de agallas azules por el grupo de Avise. En contraste, los nuevos sistemáticos moleculares en ocasiones no podían detectar diferencias bioquímicas entre subespecies clasificadas con métodos tradicionales. El caso más

llamativo era el de las *razas humanas*. Nei y Roychoudhury reportaban en 1972 que las diferencias entre "Caucásicos, Negroides y Mongoloides", medidas en individuos de distintos grupos étnicos, eran del mismo orden de magnitud que las diferencias entre poblaciones locales del mismo ratón casero y de *Drosophila*. Esto hacía pensar que muchas subespecies eran unidades arbitrarias que no reflejaban diferencias genéticas considerables [60].

Las diferencias entre especies eran mayores. Por ejemplo, en el grupo de la mojarra azul estudiado por Avise las especies cercanas mostraban diferencias que iban de un cuarto a la mitad de sus loci. Los resultados se acumulaban al por mayor: se estudiaban especies de *Drosophila*, de *Peromyscus*, de canguros, ratas, ratas algodoneras, etc. Gracias a ello, a inicios de los setenta, se propusieron dendogramas o árboles evolutivos de varias especies de *Drosophila*, de peces (por ejemplo, para estudiar la relación entre el salmón y la trucha), reptiles y canguros (por Selander), y muchos otros. Para establecer la divergencia genética arriba del nivel de especie, sin embargo, se requerían estudios más sofisticados, una selección adecuada de los loci a comparar (lo cual para los nuevos sistemáticos moleculares introducía el elemento "subjetivo"), y datos independientes provenientes de la bioquímica e incluso la paleontología. Gracias al estudio de la fosfoglucoisomerasa en peces se podía postular la duplicación génica que había dado lugar a los teleósteos, al tiempo que se mostraba que otras isozimas no se encontraban presentes en los peces cartilaginosos; con ello se aportaban evidencias, por ejemplo, del origen monofilético de los teleósteos. Otros grupos, las aves, por ejemplo, se resistían al estudio sistemático con la electroforesis. Como vimos en el capítulo anterior, Ahlquist y Sibley habían renunciado, a finales de la década de 1960, al uso de la electroforesis en la sistemática de las aves. Ello abrió la puerta para su polémico trabajo con la hibridación de DNA.

6. ESPACIOS HUMANOS: LA MEDICINA Y LA ANTROPOLOGÍA DURANTE LA GUERRA FRÍA

Hubo un campo más que aprovechó el desarrollo de una electroforesis barata, transportable y relativamente fácil de realizar: el estudio de la variación en poblaciones humanas con fines médicos

y antropológicos, frecuentemente hilvanando ambos intereses. En la década de 1960 la genética médica y la antropología genética (la nueva versión de la antropología serológica) se insertaron en otra de las grandes obsesiones que caracterizaron el ambiente político, social y cultural de la Guerra Fría: el miedo a los levantamientos sociales, particularmente campesinos, en las zonas rurales del llamado Tercer Mundo y entre las poblaciones afroamericanas del sur de los Estados Unidos. Estos movimientos, arraigados en la pobreza, eran suelo fértil para la propaganda comunista, de acuerdo con los principios de seguridad nacional estadounidenses [61]. Si la preocupación por el cáncer y las mutaciones heredables, causadas por la lluvia atómica, ocupaban el lugar prioritario de las preocupaciones de radiobiólogos y genetistas en las zonas urbanas del mundo industrializado (hubo muy pocos movimientos antinucleares fuera de Europa y los Estados Unidos [62]), la pobreza y las enfermedades como la malaria y el favismo, así como la implantación de políticas de salud pública en las zonas "menos desarrolladas" eran una tema relevante para los teóricos del desarrollo. Estas preocupaciones, que ocupaban ciertamente a la biomedicina, también involucraban a la genética de poblaciones [63].

Como hemos visto, la medición de la variabilidad genética en poblaciones humanas se inició hace un siglo, en la segunda década del siglo veinte, con el estudio de la distribución de los grupos sanguíneos y la serología. Después de la Segunda Guerra Mundial, el análisis de los componentes de la sangre y el estudio de la hemoglobina y las hemoglobinas anómalas proporcionaron algunos de los conceptos y evidencias más relevantes en el desarrollo de una visión molecular de la evolución (capítulo dos). No sólo el concepto de "enfermedad molecular", sino el establecimiento de modelos teóricos que explicaban por qué el carácter recesivo deletéreo de la anemia falciforme (la Hbs) se mantenía en las poblaciones (los individuos heterocigotos para la anemia falciforme tenían una ventaja al ser resistentes a la malaria) proporcionaban el marco en el que se pretendía construir una medicina más racional y científica.

Una de las conexiones más relevantes entre evolución, genética de poblaciones y enfermedad molecular ocurrió cuando en 1956 Paul Carson y sus colegas de la Escuela de Medicina de la Univer-

sidad de Chicago, reportaron que el diez por ciento de los "*negroes*" sufrían hemólisis intravascular (ruptura de las células rojas - hemorragias) inducida por una baja dosis de la popular droga primaquina, utilizada en la lucha contra la malaria, mientras este fenómeno, en cambio, raramente ocurría en los "caucásicos [64]". Según Carson y su equipo ello se debía a una particular deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), asociada con una enfermedad conocida como favismo, la cual era detectada por un ensayo previamente estandarizado. Al año siguiente, Arno Motuslky, de la Universidad de Washington, publicó un artículo sobre la relación entre la sensibilidad a ciertas drogas y los grupos étnicos y raciales, donde utilizó como ejemplo destacado el efecto inducido por la primaquina. Este artículo es considerado un importante paso en el establecimiento de la *farmacogenética* [65].

Con el desarrollo de *tests* de campo, el aumento del número de pruebas serológicas, los programas de salud pública impulsados por agencias nacionales y organismos multilaterales (como la Organización Mundial de la Salud), y el uso extendido de la electroforesis en laboratorios relativamente modestos alrededor del mundo, la década de los sesenta se convirtió, como el inicio del siglo veinte, en un periodo de acumulación intensiva de datos de variabilidad genética en poblaciones humanas. Los muestreos de sangre de numerosos grupos étnicos y poblaciones distribuidos en todos los continentes permitieron establecer un gran número de mutaciones o moléculas anómalas. Por ejemplo, en México el genetista Rubén Lisker reportó dos nuevos tipos de hemoglobina, a las que llamó *Chiapas* y *México*; ésta después resultó ser idéntica a la hemoglobina *Paris*, muestreada originalmente en Argelia. A los diecinueve grupos sanguíneos conocidos entonces (algunos por médicos latinoamericanos como el venezolano Miguel Layrisse), se sumaban muestreos de enzimas como la hemoglobina falciforme y deficiencia de G6PD. En el marco de las campañas internacionales para la erradicación de la malaria, esta última adquirió particular importancia [66]. No está de más hacer hincapié en que esos estudios se llevaban a cabo frecuentemente en contextos poscoloniales o en territorios aún coloniales, y que en todos los casos (incluida América Latina) dichos estudios se realizaban mediante prácticas médicas y antropológicas que se

apoyaban —si bien paternalistamente— en la vulnerabilidad y desconocimiento de las poblaciones estudiadas (o muestreadas) [67].

Por otra parte, la acumulación de datos de frecuencias génicas de todos estos caracteres consolidó la perspectiva poblacional de la especie humana. No existían caracteres genéticos específicos de una población (o raza), sino un gradiente de frecuencias que caracterizaban a las distintas poblaciones. Estos estudios arrojaban resultados aún más claros al estudiar las así llamadas poblaciones "aisladas" (o "isolates", como las llamaba el genetista Eugene Dunn [68]). Poco a poco esta visión —identificada con miembros de la escuela balanceadora como Dobzhansky y Lewontin— se convirtió en la concepción estándar de la estructura de la especie humana, gracias a la amplia distribución geográfica de estos estudios. En Asia, Europa, Oceanía y África se realizaron muestreos de miles de personas, analizando la distribución de grupos sanguíneos y otros componentes de la sangre (ese material que atraviesa la historia [69]). En México, esos estudios habían iniciado en los años cuarenta, en el contexto del surgimiento del indigenismo y el impulso a la salud pública, pero alcanzaron su punto de mayor relevancia para el conocimiento transnacional de las poblaciones humanas a mediados de la década de 1960 gracias a trabajo de Rubén Lisker y sus colegas del Instituto Nacional de Nutrición. Lisker y su grupo consolidaron la noción de que las etnias clasificadas de acuerdo con su diversidad lingüística correspondían a las poblaciones definidas por frecuencias génicas (en una suerte de ratificación de una clasificación filogenética lingüística similar a la de Cavalli Sforza y Edwards [70]). En otros países latinoamericanos con más larga historia de estudios de genética animal y de poblaciones, como Brasil, el estudio de diversas etnias, en especial los estudios sobre los indios xavante por James Neel y Francisco Salzano en los sesenta, no solamente aportaron nuevos datos de frecuencias génicas de dichas poblaciones, sino que pretendían aportar datos para medir la tasa de mutación o variación basal que, como vimos antes, era necesaria para calcular el incremento provocado por la lluvia radioactiva [71].

Movidos por el imperativo de la "seguridad nacional", los programas de desarrollo en salud pública, extendidos a África y Asia, generalmente partían de un reconocimiento de la variabilidad genética de sus poblaciones y la presencia de las más comunes

"anomalías", como la HbS y la deficiencia de G6PD. La Organización Mundial de la Salud, por su parte, no sólo llevaba a cabo estos muestreos de esas mutaciones para sus campañas contra la malaria y otras, sino que desarrolló distintos métodos de congelación (criotecnologías) para preservar su enorme colección de sueros humanos en espera de que, algún día, pudiera trazarse la historia de los patógenos con los que habría tenido contacto cada población [72]. Patógenos que no se conocían aún, pero que seguramente se conocerían y podrían estudiar en el futuro.

Esa mezcla de futurismo, idealismo y ansiedad se veía frecuentemente acompañada por el sencillo, ligero y económicamente accesible aparato de la electroforesis, que revolucionó el estudio de la variabilidad genética, y su relación con la enfermedad y la evolución.

CAPÍTULO SEIS.
MORRIS GOODMAN Y LA EVOLUCIÓN DE LOS PRIMATES: ENTRE VIEJAS Y NUEVAS PERSPECTIVAS

1. INTRODUCCIÓN

En el capítulo previo vimos que electroforesis en gel permitió una gran cantidad de variaciones técnicas. Si bien los genetistas de poblaciones establecieron su uso para el estudio de las poblaciones naturales, en el caso de las poblaciones humanas su desarrollo ocurrió ligado al uso ya tradicional de los componentes del suero y de la sangre, y por tanto de la inmunología. Ambas perspectivas se unieron en el trabajo de Morris Goodman (1925-2010), quien a inicios de la década de 1960 mostró por primera vez el gran potencial del enfoque molecular en el estudio de la evolución "del hombre" y, lo que no es de sorprender, también su potencial para generar agrias disputas con los evolucionistas y paleoantropólogos organísmicos. Al utilizar y afinar primero las técnicas serológicas de Nuttall y de Boyden capítulo uno), y luego al desarrollar la técnica de la *inmunodifusión* (que reunía tanto el enfoque inmunológico como la electroforesis en gel), Goodman propuso que los chimpancés y gorilas debían clasificarse en la misma familia de los humanos, la familia *Hominidae*, cuestionando de esta manera la clasificación usual que los colocaba en una familia aparte (*Pongidae*). Esas conclusiones lo enfrentaron fuertemente con George G. Simpson, y con otros evolucionistas moleculares. Como vimos en el capítulo tres, a inicios de la década de 1960 la confrontación entre Pauling y Zuckerkandl con los sistemáticos y paleoantropólogos representados por Simpson, Mayr y Washburn, constituyó una de las primeras manifestaciones del enorme potencial disruptivo del enfoque molecular, y un importante antecedente en la formación de una identidad profesional para los practicantes del nuevo campo.

La carrera de Goodman reproduce varias de las estaciones que hemos visitado antes, en términos de instrumentos, problemas y materiales de estudio. Tras regresar del frente de guerra, en 1946, Goodman reingresó a la Universidad de Wisconsin en Madison, donde estudió zoología y bioquímica, ya con un interés claro por los procesos evolutivos. Sus estudios de maestría en la misma universidad los hizo bajo Harold Wolfe, quien a su vez había sido discípulo de Alan Boyden en la Universidad de Rutgers. La tesis de Goodman se centró en el mejoramiento de la reacción de precipitina (la modificación de Boyden llamada "prueba del anillo") mediante la concentración de sales. Una vez concluida su maestría, Goodman realizó una tesis de doctorado en Caltech, bajo la dirección del genetista Ray Owen (quien trabajaba con caracteres inmunológicos) y Dan Cambell, bajo cuya dirección llevó a cabo un proyecto sobre la inmunoquímica de la hemoglobina. Goodman probó que había una gran diferencia antigénica entre las hemoglobinas fetales y adultas, y que también podía detectarse una diferencia de reacción antigénica entre la hemoglobina de la anemia falciforme (HbS) y la hemoglobina normal. Alrededor suyo se encontraban expertos en hemoglobina como Pauling, y Goodman usualmente obtenía sus muestras de hemoglobina de Alex Rich y Harvey Itano [1].

Tras un año en Caltech, y un puesto en la Escuela de Medicina de la Universidad de Illinois, y otro en el Instituto de Cáncer de Detroit, durante los cuales Goodman pudo relacionar el estudio de las enfermedades autoinmunes con una primera reflexión sobre la evolución de los primates, finalmente se instaló en la Escuela de Medicina de la Universidad de Wayne, una universidad pequeña en las afueras de Detroit. Desde este puesto académico relativamente periférico, Goodman contó, sin embargo, con un ambiente favorable y numerosas becas del NIH y la NSF que le permitieron a lo largo de los años realizar el tránsito de las técnicas inmunológicas a la secuenciación de proteínas (en los años de 1970) y eventualmente de ácidos nucleicos (en las décadas de 1980 y 1990) [2].

Lo que interesa resaltar en este *intermezzo* son dos aspectos que han sido tratados críticamente por el historiador de la biología Joel Hagen. Por un lado, la situación de bisagra de Goodman, y su relativa distancia de la mayoría de los antropólogos moleculares

(así bautizados por Zuckerkandl); es decir, su posición como un radical convencido de los poderes del enfoque molecular, al tiempo que —gracias a su formación y situación en una facultad de medicina— su adopción de posturas menos reduccionistas y un interés profundo por las discusiones filosóficas en la sistemática. Por otro lado, en este espacio nos referiremos al desarrollo de la técnica de inmunodifusión por Goodman, a partir de mediados de la década de los cincuenta, y su utilización durante la primera parte de los años sesenta. Estos dos aspectos no se encuentran desvinculados. Si bien sus resultados con la inmunodifusión lo llevaron a sostener una nueva taxonomía de los primates, sus limitaciones se fueron haciendo patentes a finales de esa década, cuando su convicción cladista lo llevó a adoptar la secuenciación de los aminoácidos de proteínas homólogas.

2. LA INMUNODIFUSIÓN

Junto con su amigo Morris Wilson (también un médico patólogo e inmunólogo en Detroit), a finales de la década de 1950 Goodman planeó hacer un estudio comparativo de la inmunología de los primates, para el cual inicialmente trataría de mostrar que las moléculas fetales de inmunoglobulinas se conservaban mejor que las adultas a lo largo de la evolución. Para ello comenzaron a obtener muestras de sangre de los zoológicos cercanos (la primera provino de un gibón), y perfeccionaron una técnica que se basaba en la difusión de anticuerpos y antígenos sobre un gel de agar. Desafortunadamente Wilson falleció en 1959, pero Goodman continuó el trabajo. La técnica se basaba en una herramienta médica para diagnosticar la difteria, desarrollada poco antes de la Segunda Guerra Mundial por el inmunólogo sueco Örjan Ouchterlony. Cuando los anticuerpos específicos se combinaban con una proteína antigénica se formaba un precipitado que era visible como una banda en el gel. Las placas de gel se acomodaban en una cámara con forma de *Y* en cuya base se colocaba el antisuero (los anticuerpos), mientras que en los brazos se colocaba suero sanguíneo purificado de las dos especies de primates a comparar. Para producir el antisuero Goodman inyectaba suero de un primate en otro animal, usualmente un pollo. Dependiendo del diseño experimental, el antisuero podía ser de alguno de los dos

primates o de un tercero; el patrón de bandas de precipitación daba un indicador *cualitativo* o *pictórico*, como lo llama Hagen, de la similitud entre dos proteínas homólogas, e indirectamente de su relación genética. Obtuvo un gran número de muestras y llegó a acumular unos 5,600 experimentos [3].

Como ha señalado Hagen, la posición de Goodman en este periodo era bastante peculiar. En 1961, en su primer artículo importante publicado al respecto, Goodman por primera vez se interesó en serio no sólo en la evolución (la filogenia) de los primates, sino en su clasificación. Desde su punto de vista, los humanos, gorilas y chimpancés, como ya mencionamos, debían ser agrupados en la misma familia. En este artículo también mencionaba la posible existencia de mutaciones neutrales a nivel molecular (argumento que en la siguiente década modularía con sus estudios de secuencias de aminoácidos y estructuras terciarias [4]). Goodman era consciente, como sus contemporáneos, que el método ideal para elaborar filogenias moleculares sería la comparación de secuencias de aminoácidos de proteínas homólogas (la secuenciación de ácidos nucleicos no existiría como posibilidad hasta dos décadas después) pero, como hemos visto en el capítulo tres, a inicios de los sesenta, éste era un objetivo considerado impráctico e inasequible. Su representación "pictórica" de bandas en un gel implicaba, sin embargo, un paso atrás en la búsqueda de la nueva evolución molecular por datos cuantificables de la similitud o la distancia entre especies. Por otro lado, Goodman no se ajustaba a la naciente profesión de los evolucionistas moleculares en tanto tenía un interés creciente por las discusiones teóricas de la sistemática. En algún punto en los sesenta descubrió el cladismo de Willie Hennig y a partir de ahí dedicó su esfuerzo a la construcción de clasificaciones que fueran fiel reflejo de las relaciones filogenéticas, aspecto que en esa época no interesaba a nadie que trabajara con caracteres moleculares.

3. GOODMAN Y LA TRANSICIÓN A UNA NUEVA ETAPA

En 1962 Goodman y Zuckerkandl fueron invitados a la conferencia sobre "Clasificación y evolución humana" organizada por Sherwood Washburn (el decano de los paleoantropólogos de la síntesis evolutiva), financiada por la Wenner Gren Foundation [5].

La reunión se llevó a cabo en el castillo de Burg Wartenstein, y nos referiremos ampliamente a ella en el siguiente capítulo. Si bien en ese contexto ambos se colocaron del lado de lo que Zuckerkandl llamó la nueva "antropología molecular", Goodman no compartía el reduccionismo que entonces caracterizaba a Zuckerkandl.

Esto fue más evidente en los debates posteriores, sobre todo alrededor del reloj molecular, en el que Goodman pareció posicionarse con los antropólogos organísmicos al afirmar, contra los datos también inmunológicos de Allan Wilson y Vincent Sarich, que el reloj molecular de los grandes primates era más lento. Por tanto, no era posible que el tiempo de divergencia entre "el hombre" y los demás primates tuviera una reducción tan drástica, y continuó defendiendo rangos que alcanzaban los 40 millones de años (afirmación que él mismo refutaría años después) [6].

En la siguiente década, Goodman comenzó una fructífera colaboración con el experto en secuenciación de hemoglobinas Gerhardt Braunitzer (1921-1989) del Instituto Max Plank de Bioquímica en Berlín, quien por primera vez había secuenciado la cadena beta de la hemoglobina humana. Ambos realizaron estudios comparativos de estas moléculas tomando en cuenta tanto su estructura primaria, como la terciaria que había desarrollado Max Perutz en Cambridge. Goodman y Braunitzer se abocaron a mostrar la acción de la selección natural en los diferentes aminoácidos conservados para cumplir las distintas funciones de esta molécula. Durante esa década Braunitzer había resuelto más de una cadena de hemoglobina en diferentes especies, y su interés por la relación entre estructura y función evidentemente lo acercaba a la práctica de la biomedicina. De hecho, a partir de 1971 Braunitzer cedió la mitad de su laboratorio a Peer Edman, quien como mencionamos antes, construyó el primer secuenciador automático de proteínas [7]. Aun así Goodman también estuvo fuera de tono, pues a finales de los sesenta e inicios de los setenta las mutaciones neutrales, y la evolución neutral a nivel molecular eran el tema reinante como veremos en la segunda parte del libro.

SEGUNDA PARTE

IDENTIDAD SOCIOPROFESIONAL Y CONSOLIDACIÓN DE UNA DISCIPLINA CIENTÍFICA

CAPÍTULO SIETE.
PROMESAS, AUTORIDAD Y RETÓRICA DEL ANÁLISIS COMPARATIVO MOLECULAR

1. INTRODUCCIÓN:. EL LUGAR DE LA RETÓRICA Y LAS PROMESAS EN LA CIENCIA

La idea de que *ciencia* y *retórica* (el arte de la elocuencia para convencer a un contrincante) son dos cuestiones aparte es cosa del pasado. Desde el punto de vista de numerosos filósofos, sociólogos e historiadores de la ciencia de los últimos treinta y cinco años, no sólo la argumentación científica, sino la construcción misma de conocimiento se encuentran impregnados de herramientas y recursos que forman parte del contexto cultural más amplio[1]. No podría ser de otra manera; es difícil desligar el poder explicativo de la selección natural, por ejemplo, de la analogía y el recurso retórico de la selección artificial que lleva a cabo un agricultor o un criador. Nos maravilla que, en este caso, Darwin haya aprovechado de manera tan ingeniosa una práctica muy extendida en la Inglaterra rural del siglo diecinueve. La retórica y las metáforas, sin embargo, alcanzan nuevas dimensiones en la segunda mitad del siglo veinte y más recientemente, cuando se vinculan a lo que se denomina la "economía de las promesas". En campos científicos de vanguardia, como la nanotecnología y la genómica, debido a las alianzas estrechas entre industria, ciencia y gobiernos, es cada vez más difícil reconciliar la precaución de los científicos respecto de unos resultados inciertos, con las expectativas financieras y los encabezados periodísticos que requieren sus proyectos [2]. En estos casos, la retórica extiende de manera poderosa los recursos metafóricos que son inherentes a la ciencia hasta alcanzar afirmaciones (promesas) que no son fáciles de cumplir.

En los años que van de finales de los cincuenta, a la primera mitad de la década de 1960, el campo de la evolución molecular seguramente no se encontraba en relación tan estrecha con ninguna expectativa financiera como hoy en día lo hace la medicina genómica. Sin embargo, la economía moral de las promesas formaba parte de la identidad de los recientemente bautizados "biólogos moleculares". En 1963 Emanuel Margoliash prometía reconstruir con una sola molécula, el citocromo C, la historia completa de la vida [3]. Algo similar argumentaba Zuckerkandl, quien aseguraba que en el futuro, gracias a la "química paleogenética", sería posible reconstruir las moléculas ancestrales que habían dado lugar a la diversidad bioquímica de los seres vivos [4]. La promesa de construir una "taxonomía de las proteínas" de hecho, provenía de Francis Crick, quien al parecer fue el primero en formularla en 1958.

Diferentes autores hemos argumentado que la prolífica publicación de ideas aventuradas, términos novedosos (varios de los cuales no se fijaron en el uso de los evolucionistas moleculares) y promesas asociados en los años sesenta, y que destacan en la obra de Emilé Zuckerkandl, fueron posibles gracias a su asociación y colaboración cercana con Linus Pauling [5]. En esos años, Pauling (Premio Nobel dos veces, y uno de los científicos más respetados y mejor financiados del siglo veinte) era frecuentemente invitado a escribir algún artículo o capítulo extenso en algún volumen editado por algún colega, con poca o nula revisión previa. Probablemente, asegura Hagen, si Zuckerkandl hubiera intentado publicar sus ideas por sí solo, en alguna revista científica de evolución o bioquímica de la época, se habría topado con más obstáculos de los que enfrentó. Uno de esos artículos, primero publicado en un volumen soviético de 1964, y traducido al inglés al siguiente año, cumple esos requisitos y servirá para introducir el amplio rango de ideas que Zuckerkandl, apoyado en la figura de Pauling, introdujo en esos años y que permanecieron para dar identidad profesional a la naciente disciplina de la evolución molecular. Estas ideas, si bien defendidas por él, eran compartidas por la mayoría de sus colegas en el estudio molecular de la evolución.

El artículo, titulado "Molecules as documents of evolutionary history" tuvo un origen particular. Aunque firmado en coautoría

con Pauling, Zuckerkandl lo había escrito solo, entre fines de 1963 e inicios de 1964. En palabras de éste:

> Recuerdo haberme sorprendido de que [Pauling] lo firmara como co-autor bajo estas condiciones —esta no era su manera habitual de proceder. Pero probablemente lo firmó porque se había comprometido él mismo a entregarlo para un volumen en honor a Oparin [6].

No se trataba de un reporte experimental; era un escrito que contenía una buena cantidad de especulación, en un tono abiertamente deliberativo. Los autores eran extraordinariamente elocuentes al defender la idea de que un tipo de carácter biológico, las *semántidas*, definidas literalmente como *moléculas con significado*, poseían características inigualables para la reconstrucción de la historia evolutiva de las especies. Era claro, por la identificación que hacía Zuckerkandl entre *historia* e *información* en su ensayo, que las metáforas elegidas se relacionaban directamente con el desarrollo de la cibernética en los años de la posguerra, y con los intentos contemporáneos por encontrar una solución teórica (con base en la teoría de la información y la criptografía) del *código* genético, otra metáfora cibernética. Esta sería la piedra de Rosetta que podría relacionar la secuencia de nucléotidos de los ácidos nucleicos con los aminoácidos de las proteínas, en un flujo de información bautizado por Francis Crick como el "dogma central" de la biología molecular. Zuckerkandl, por tanto, era uno más entre quienes establecían la relación entre un tipo de macromoléculas (las proteínas y ácidos nucleicos) y la cibernética [7]. Dos importantes antecedentes eran una conferencia de Crick en torno a la síntesis de proteínas en 1958, donde había especulado sobre la gran cantidad de "información evolutiva oculta" en la secuencia de las proteínas [8]; el otro era un simposio organizado por Henry Vogel, Vernon Bryce y Oliver Lampen en septiembre de 1962 en el Instituto de Microbiología en la Universidad de Rutgers (auspiciado por la *National Science Foundation*) cuyo título era "*Informational Molecules* [9]". El simposio se había centrado en la síntesis, estructura y función de ácidos nucleicos y proteínas, donde el impacto de la metáfora informacional sustituiría de una vez y para siempre la concepción anterior, todavía parte del "paradigma de las proteínas", que se basada en la idea de "especificidad biológica".

A diferencia del enfoque centrado en la relación entre estructura y función, el artículo escrito por Zuckerkandl en 1964-65 hacía una serie de promesas en el campo que él llamaba *química paleogenética*. En esta ocasión, la audiencia —invisible pero real— a la que se dirigían sus argumentos no era solamente la de otros colegas biólogos moleculares (como en el caso de Crick), sino especialmente la de los arquitectos de la síntesis, Ernst Mayr y George G. Simpson. El mensaje era claro y alto, sino es que de confrontación: Zuckerkandl y Pauling no sólo defendían el potencial de estas moléculas (proteínas y ácidos nucleicos) para reconstruir la historia de la vida —algo que ya se había hecho antes como vimos en la primera parte del libro—sino su *superioridad* epistémica y ontológica sobre los caracteres tradicionales (morfológicos, etológicos, etc.) de la biología evolutiva organísmica [10]. Así pues, lo que estaba en juego era algo más que un enfoque o el uso de nuevos tipos de caracteres. Se trataba de decidir quién tenía la *autoridad intelectual* para hablar de evolución: los herederos de la historia natural en los estudios evolutivos, o los recién llegados biólogos moleculares [11].

Un argumento y una postura tan fuertes requieren ser puestos en contexto. En palabras de Zuckerkandl, se trataba de una reacción —tal vez exagerada— "para poner a todos en su sitio", tras los eventos y debates que habían tenido lugar en 1962, en la conferencia de la Wenner-Gren en Burg Wartenstein en Austria [12] (la cual abordaremos con detalle en el siguiente apartado). Resulta pertinente resaltar este documento como un pertrecho relativamente seguro, al cual habían llegado los practicantes del estudio molecular de la evolución tras los desarrollos técnicos y conceptuales de los años anteriores. En la primera parte de este libro hemos recorrido las distintas técnicas e instrumentos que habían hecho posible la comparación (incipiente) de secuencias de aminoácidos de algunas proteínas (ribonucleasas, hemoglobinas, citocromos C), el análisis inmunológico y de porcentaje de hibridación de ácidos nucleicos, así como el estudio electroforético de la variabilidad genética. A lo largo de estos desarrollos, una serie de hallazgos inesperados (el DNA satélite, la conservación de la función de las proteínas pese a la relativa flexibilidad de su estructura, la enorme variabilidad genética de las poblaciones naturales), y de compromisos y valores, como la necesidad de

obtener datos *cuantitativos* y usar caracteres *objetivos* en el estudio de la evolución, habían guiado la labor de los bioquímicos, los químicos de proteínas, biofísicos y los genetistas de poblaciones interesados en las bases moleculares de la evolución. Poco a poco se habían adentrado en el territorio de los naturalistas, que —con buenas razones— los veían como una amenaza a su prestigio académico y a sus recursos.

En "Molecules as documents of evolutionary history", Zuckerkandl fue más allá. De una vez por todas defendió la necesidad de contar con evidencias más objetivas, directas y cuantitativas que las utilizadas por la biología evolutiva tradicional. Para empezar, el estudio de las diferencias entre secuencias de proteínas (e idealmente de ácidos nucleicos en el futuro previsto) aportaba de inmediato valores numéricos discretos, con independencia de la persona y el lugar donde se realizara la comparación. En cambio, el trabajo paleontológico y taxonómico tradicional estaba ligado a la *interpretación* y el *buen juicio*. Más aún, a diferencia de la mayoría de los caracteres morfológicos, las semántidas primarias (DNA y RNA) y secundarias (proteínas) proveían datos discretos y cuantificables, y también *ontológicamente* privilegiados.

Dicho de otro modo, al usar semántidas, Zuckerkandl argumentaba que el evolucionista se encontraba directamente con el nivel causal de la evolución, libre de la multitud de complejas relaciones e interacciones a todos los niveles de organización que eran responsables de los caracteres organísmicos. Asimismo, Zuckerkandl extendía la metáfora de la "información" para abarcar la idea de que las proteínas y los ácidos nucleicos eran semejantes a los registros de un archivo: en ellas se almacenaba (o escondía) la historia entera de la vida [13]. Con unas pocas secuencias de ellas, se desentrañarían los secretos de las relaciones filogenéticas de todos los grupos biológicos.

Así, ante la pregunta retórica de *¿dónde se encuentra preservada la mayor cantidad de historia en los sistemas vivos?* (una reformulación de la pregunta taxonómica de ¿cuáles son los mejores caracteres para reconstruir la evolución biológica?), Zuckerkandl contestaba que las semántidas o moléculas informacionales eran los caracteres privilegiados que almacenaban una mayor cantidad de historia [14]. Esta primera respuesta aún dejaba lugar a *complementar* el estudio molecular de la historia de la vida con otros tipos de

evidencia morfológica o paleontológica. Aun así, unas cuantas líneas abajo Zuckerkandl ofrecía su más fuerte argumento a favor de la superioridad epistémica y ontológica de los caracteres moleculares:

> Incluso los más mínimos cambios [en los que un aminoácido es sustituido en un polipéptido] pueden tener profundas consecuencias a un nivel superior de la integración orgánica, a través de una alteración del patrón establecido de interacciones moleculares. Por tanto, en las macromoléculas de estos tipos [semántidas primarias] hay más historia en proceso, e historia preservada, que en ningún otro nivel de la integración biológica [15].

En ambas respuestas, la identificación de las semántidas con los documentos históricos apelaba a una metáfora ya corriente entre los biólogos moleculares: la idea de Crick de que "la información fluye en una dirección", de los ácidos nucleicos hacia las proteínas y los caracteres fenotípicos, y que el archivo o código fundamental reside en los primeros [16]. De esta manera deben haberlo entendido en su momento Simpson, Mayr y muchos otros taxónomos y paleoantropólogos tradicionales, que rechazaban la idea de que hubiera algo especial en los caracteres moleculares. Ahora bien, el uso de la metáfora de la información no podía ser estirado sin límites en la visión evolutiva de Zuckerkandl. Si bien desde el punto de vista de los evolucionistas tradicionales él era un reduccionista, lo cierto es que a lo largo de las siguientes décadas Zuckerkandl adoptó una posición crítica frente a lo que consideraba un uso ilegítimo (y determinista) de la metáfora de la información en la biología:

> El genoma puede ser equiparado a un largo texto o un libro, pero el genoma es sólo uno de los ingredientes esenciales de la vida, no hace a la vida por sí mismo. Por sí mismo está muerto y nunca habría generado vida. El genoma es el estabilizador maestro del sistema vivo, pero no su determinante maestro. La razón por la que no lo es, simplemente es que no existe un determinante maestro. Me disgusta la metáfora [del Libro de la Vida aplicada al genoma] porque es superficial hasta el punto de ser falsa. No existe "el libro de la vida" porque el texto de este libro realmente está escrito de forma que en ningún sentido aceptable es análoga a "un libro" [17].

En descargo de las numerosas promesas que Zuckerkandl hacía en ese peculiar artículo de 1965, también enumeraba un buen número de obstáculos, presentes o implícitos a la empresa molecular. Éstos incluían la llamada "degeneración" del código genético (que haría invisibles sustituciones de nucleótidos en la secuencia de aminoácidos), la dificultad de cuantificar sustituciones repetidas en un mismo sitio (el problema que posteriormente se llamó "*multiple hit*") y otros. Eventualmente, el mayor problema sería la proliferación de métodos y criterios para un análisis confiable [18]. Con todo, el tono optimista, la convicción de que el estudio molecular de la evolución biológica superaría lo realizado por paleontólogos y morfólogos, dominaban el argumento. Zuckerkandl anunciaba la llegada a la etapa madura de un productivo programa de investigación; había puesto al estudio molecular de la evolución "en el lugar que le correspondía", y se había apropiado de la "historia", el territorio de los morfólogos, para empezar a construir una nueva identidad socioprofesional.

2. ZUCKERKANDL, PAULING Y EL RELOJ MOLECULAR: EL SEGUNDO ROUND DE LA SISTEMÁTICA MOLECULAR DE LOS PRIMATES

¿Ante qué reaccionaba Zuckerkandl? ¿Cómo ocurrió el tránsito de la postura prudente que afirmaba que los datos serológicos sólo podían complementar la actividad de los taxónomos tradicionales, a la idea de Zuckerkandl y otros de sus contemporáneos, de que las evidencias y caracteres moleculares eran superiores a los caracteres morfológicos, que proporcionaba una ventana privilegiada al estudio de los procesos y mecanismos de la evolución?

Los historiadores del campo de la evolución molecular han analizado esta transición, así como la construcción de una identidad socioprofesional, en el marco de lo que el naturalista Edward O. Wilson llamó "las guerras moleculares [19]". El conflicto entre biólogos "clásicos" y moleculares afectó la vida académica, en particular en aquellos sitios donde los biólogos moleculares irrumpieron alterando la estructura institucional (en Harvard, por ejemplo, desde donde escribía Wilson, se crearon dos departamentos: el de Biología Comparada y Evolutiva, y el de los recién llegados, el nuevo Departamento de Bioquímica y Biología Mole-

cular) y el carácter de las nuevas contrataciones de personal académico que se realizaron en esos años (en ese mismo lugar, Paul Doty, por ejemplo, contrató a James D. Watson) [20]. También afectaron, según ha estudiado John Beatty, el equilibrio en numerosas comisiones (por ejemplo en la National Science Foundation, la NSF) que eran importantes en la distribución de recursos para la investigación o en las pautas educativas [21]. En última instancia, como ha señalado Hagen, lo que estaba en disputa era la *autoridad intelectual* sobre un problema (la evolución) que hasta entonces había pertenecido al ámbito de estudio de los naturalistas [22]. Para Dobzhansky, por ejemplo, la biología molecular se había convertido en un "campo glamoroso" que atraía a jóvenes y viejos, y que pretendía ser el único enfoque válido [23]. La transición a una relación primero tensa y luego de sobrelapamiento tomó más de dos décadas, y ocurrió durante los encuentros, a veces con fuertes discusiones y debates, que se dieron en espacios como la Conferencia de la Wenner-Gren.

Zuckerkandl había llegado a la conclusión de que las cadenas alfa y beta de la hemoglobina eran homólogas, lo mismo que habían sugerido Itano en 1957 e Ingram en 1961 [24]. Hemos visto, sin embargo, que debido a la oposición de Schroeder, Zuckerkandl no publicó esta conclusión en su momento [25]. Pese a ello, en el artículo publicado con Pauling en 1962, en el cual analizaban la relación entre enfermedad molecular y evolución (ver capítulo dos) no sólo corroboraban la cercana relación evolutiva entre los gorilas y humanos ("si la cadena beta del gorila se presentara en una familia humana, probablemente no llamaría la atención de su médico"), sino que por primera vez desarrollaban una idea aún más polémica: el tiempo de divergencia entre dos especies podría calcularse estimando el número de diferencias entre dos secuencias de aminoácidos de proteínas homólogas, asumiendo que la tasa de mutación (sustitución) fuera relativamente *constante*. Zuckerkandl y Pauling estimaban que el número de diferencias entre las cadenas alfa del caballo y "del hombre" diferían en dieciocho aminoácidos basados en el trabajo de Braunitzer. Este número se dividía entre el tiempo de divergencia de ambas especies calculado por los paleontólogos, que oscilaba entre 100 y 160 millones de años, a partir de lo cual obtenían un promedio de una sustitución de aminoácido cada 14.5 millones de años. Al tomar esta cifra

como la tasa de evolución de la hemoglobina, calcularon el tiempo de divergencia del gorila y "el hombre" a partir de su ancestro común, en aproximadamente 11 millones de años. Dicha cifra caía en el límite bajo del rango considerado aceptable por la mayoría de los paleoantropólogos en esa época (que rondaba entre 11 y 35 millones de años) [26]. Lo más importante es que con este ejemplo desarrollaron el *concepto* del *reloj molecular*, si bien el término no apareció sino hasta tres años después, en 1965 [27].

Entre el 8 y el 21 de julio del 1962 la Wenner-Gren Foundation, la más importante fundación promotora del conocimiento antropológico desde su creación, en 1941, organizó un evento sobre "Clasificación y evolución humana" en Burg Wartenstein, Austria [28]. En esa ocasión el organizador fue Sherwood Washburn, el antropólogo físico más cercano a Dobzhansky [29]. Estaban también presentes Mayr, Simpson y Dobzhansky, y entre los evolucionistas moleculares se había invitado, como mencionamos en el capítulo seis, a Goodman y Zuckerkandl. También estaba presente Harold P. Klinger (1929-2004), un reconocido citogenetista y genetista humano. Zuckerkandl presentó sus resultados conjuntos con Pauling, y Goodman su concepción de la filogenia y clasificación de la especie humana [30]. Dentro del evento, se organizó un "comité restringido" que incluía a estos últimos y a los tres arquitectos de la síntesis, con el fin de analizar "las potencialidades de la perspectiva molecular en la antropología y el estudio de la evolución [31]". Michael Dietrich ha reconstruido detalladamente lo que ocurrió en el comité, y afirma que esos intercambios fueron esenciales para producir los ataques más fuertes de Mayr, Simpson y Dobzhansky al enfoque molecular [32]. Como vimos en el apartado anterior, el intercambio de ideas también provocó la reacción muy fuerte de Zuckerkandl.

Hay que enfatizar, pues, que el debate se daba en un contexto particularmente delicado y pleno de juicios de valor: una conferencia en torno a la evolución y taxonomía de los primates. El tema no era menor [33]. Para Simpson, la evolución y clasificación de los primates exigía precisamente el tipo de juicio que sólo se ganaba con la experiencia y la autoridad intelectual, al sopesar los distintos caracteres morfológicos en una clasificación que reflejara las relaciones evolutivas. Eran evidentes, a nivel organísmico, las diferencias entre gorilas y humanos, y por eso no tenían sentido

ni la nueva taxonomía propuesta por Goodman, ni el corto tiempo de divergencia propuesto por Zuckerkandl usando una tasa de mutación y sustitución constante. Mucho menos, que una sola molécula pudiera sustituir a decenas de otros caracteres morfológicos que debían ser sopesados (mediante la experiencia del taxónomo) para reflejar las relaciones evolutivas [34].

Zuckerkandl recuperó discusiones del verano de 1962 y presentó una lista de las ventajas y desventajas del estudio de la evolución humana a nivel molecular. Entre las últimas, reconocía que éste no llevaba a la dilucidación de las causas de las tendencias evolutivas, y admitía la importancia de otros niveles de organización biológica, los cuales eran esenciales para dar cuenta de las tendencias evolutivas [35]. Sin embargo, Zuckerkandl volvía a enfatizar que una de las ventajas de usar proteínas para resolver problemas filogenéticos es que se trataba de caracteres "más limpios" que los morfológicos. Esta era una respuesta directa a Simpson y Dobzhansky, quienes sostenían que la mayoría de los caracteres morfológicos y funcionales eran poligénicos; ello era un gran problema para Zuckerkandl debido a que eran "uno de los más complejos efectos existentes en el universo, debían por tanto encontrarse dentro de las herramientas analíticas más pobres [36]". Al decir esto, emparejaba la perspectiva analítica de la física (dirigida a los fenómenos más simples o básicos) con la de los evolucionistas moleculares. Así pues, Zuckerkandl señalaba el carácter *fundamental* de las explicaciones genéticas moleculares:

> Mientras que los caracteres morfológicos pueden adscribirse a una red desesperanzadoramente compleja de causas y efectos, con caracteres diferentes siendo parcialmente afectados por las mismas causas, y un carácter dado afectado por diferentes causas, esta red está prácticamente desenredada al nivel molecular [37].

Para los arquitectos de la síntesis era comprensible que se estudiaran los procesos evolutivos a nivel molecular *además* del nivel organísmico, si bien les era difícil aceptar que los caracteres moleculares fueran más "limpios". Dobzhansky, incluso, recordaba Zuckerkandl, le había dicho, "¡quizás en veinte años podrás decir que tenías razón! [38]". Tanto Simpson como Mayr fueron críticos de la posición de que había algo especial en los caracteres mole-

culares, y que su estatus fuera superior; posición que argumentaron en diferentes artículos [39]. La actitud de Simpson fue mucho más crítica, y pudo ser la que generó la reacción de Zuckerkandl: "sólo en el caso de Simpson, tuve la impresión de que tenía la mente cerrada con relación a concederle al campo de la evolución molecular el lugar que yo creía que se merecía dentro del estudio de la evolución en general [40]".

El rechazo de Simpson tenía que ver, especialmente, con el concepto de reloj molecular que Zuckerkandl defendió en el "comité restringido", así como en una publicación también con Pauling, que era el resultado de una segunda conferencia que había reunido a los evolucionistas moleculares a mediados de septiembre de 1964. Esta se había llevado a cabo en la Universidad de Rutgers en Nueva York, también organizada por Henry Vogel y Vernon Bryson. En su participación, Zucerkandl y Pauling por primera vez bautizaban la idea del *reloj molecular* como tal, y le daban sustancia reconstruyendo la historia evolutiva de las hemoglobinas [41]. Desde su punto de vista, cada proteína, debido a su particular combinación de aminoácidos conservados y variables, tenía una tasa constante de sustitución específica. Sin embargo, y esto hay que notarlo, la mayoría de los evolucionistas moleculares, y el mismo Zuckerkandl, consideraban al reloj molecular como una idea útil pero altamente especulativa. El mismo Zuckerkandl consideraba que el reloj se ajustaba dependiendo de los linajes en que se encontrara una proteína, y podía acelerarse en un linaje con cambio evolutivo veloz, o detenerse en un linaje lento, como el de las cazuelitas de mar a las que sugería estudiar [42]. En ese momento, además, se seguían buscando explicaciones seleccionistas de la hipótesis del reloj molecular.

La reacción de los arquitectos de la síntesis fue de rechazo al "reloj molecular". En particular, la concepción de Simpson de la evolución era muy distinta, al igual que su comprensión de cómo se conectaban los procesos evolutivos con la clasificación. Su contribución más importante a la paleontología y la síntesis evolutiva era la idea del *tempo* y *modo* de la evolución. Apoyándose en la evidencia paleontológica, Simpson había concluido que la evolución no podía ocurrir a una tasa fija, sino que ocurría a velocidades variables. De hecho, a partir de ese hallazgo él había propuesto la nomenclatura de especies braditélicas, horotélicas y

taquitélicas (dependiendo de su velocidad de cambio). Para Simpson la evolución era un proceso *íntimamente histórico*, es decir, contingente respecto a las condiciones ambientales que nunca se repetirían, y no podía representarse (sino falsamente) con una constante mutacional que más parecía el tiempo de decaimiento de un radioisótopo [43].

En su intervención correspondiente en la conferencia de Austria, Simpson sostuvo que la enorme mayoría de los datos taxonómicos y su difícil interpretación apoyaban la conclusión de que las tasas y modos de la morfología cambiaban enormemente entre las regiones tempranas y las tardías de la evolución de los primates [44]. Por lo mismo, defendía la clasificación de los *Hominidae* y los *Pongidae* en familias distintas, si bien reconocía que no había acuerdo universal (y tal vez ni siquiera fuera deseable que lo hubiera) entre los taxónomos en torno a las afinidades entre las distintas especies de primates y su traducción en una clasificación formal [45]. Pese a todo, Simpson sostenía que "el hombre, el gorila y el chimpancé" *no* eran "casi idénticos" y, en respuesta directa a los evolucionistas moleculares sostenía que "la información aparentemente contradictoria, es decir, la que se refiere a las hemoglobinas reportadas por Zuckerkandl [...] meramente indica que en *ciertos* caracteres *Homo* y sus aliados retienen semejanzas ancestrales y que *éstos* no son los caracteres involucrados en su divergencia por demás radical [46]".

En un artículo posterior, publicado casi simultáneamente a las memorias del congreso de Burg Wartenstein, Simpson reaccionaba de una manera aún más general a los evolucionistas moleculares y al reloj molecular en particular. En "Organisms and molecules in evolution" Simpson cuestionaba la hipótesis del reloj molecular, es decir, la idea de que las proteínas "han evolucionado por algún tipo de constante interna o un proceso ligado a una tasa mutacional, y no de una manera irregular o específicamente adaptativa [47]". Simpson hacía notar las contradicciones entre los resultados de Goodman, Zuckerkandl y Pauling, y otros (como Hafleigh y Collins); y aunque celebraba las conclusiones de los inmunólogos cono John Buettner-Janusch, en general se mostraba exasperado de la arrogancia con la que unos advenedizos habían ingresado al campo de la paleoantropología. De nuevo atacaba la controvertida afirmación de Goodman de que los chim-

pancés, gorilas y humanos merecían pertenecer a la misma familia, pese a que eran obvias sus diferencias físicas.

Goodman no fue el único que concentró las críticas de Simpson. A la afirmación ya casi clásica de Zuckerkandl de que "desde el punto de vista de la estructura de la hemoglobina, pareciera que el gorila no es más que un humano anormal, o el hombre un gorila anormal, y las dos especies forman una población continua", Simpson respondía:

> Desde cualquier otro punto de vista que no sea precisamente ese, la afirmación carece por supuesto de todo sentido. Lo que la comparación realmente parece indicar es que en este caso, al menos, la hemoglobina es una mala elección y no tiene nada que decirnos acerca de las afinidades y, de hecho, nos dice más bien una mentira [48].

En este artículo Simpson prácticamente cuestionaba la validez del uso de las moléculas como evidencia de los procesos evolutivos, y sostenía que "si una molécula puede ser engañosa, también lo pueden ser las demás [49]". Fue esta postura manifiesta del más reconocido paleontólogo de la síntesis evolutiva, la que produjo la reacción de Zuckerkandl del apartado anterior.

Sería erróneo concluir que la respuesta de Simpson obedecía a la necedad de una visión que se negaba a morir, o a la cerrazón frente a las nuevas perspectivas de desarrollo en la biología. En varios trabajos el historiador y filósofo de la biología John Beatty ha mostrado el relevante papel que jugaron Mayr, Dobzhansky y Simpson como voceros de las ramas "clásicas" de la biología en los años de emergencia de la biología molecular, es decir, la década de 1960. Esa incidencia era posible porque ocupaban prestigiosas posiciones académicas y participaban en importantes comité académicos [50].

Según Beatty, así como Joel Hagen, en esos años existía una legítima batalla por recursos económicos y humanos, y también por el respectivo prestigio académico de la "nueva" biología y la "clásica", la cual estaba detrás de cuestiones científicas y conceptuales libradas durante las "guerra moleculares [51]". El grado en que esta lucha —sobre el papel que la biología de organismos debía *conservar* en la biología— afectó cuestiones generales fue impactante. Mayr, por ejemplo, desarrolló su famosa distinción

entre la biología "de causas últimas" y la biología "de causas próximas" como un medio de defensa y un argumento a favor de la complementariedad del enfoque organísmico y el molecular [52]. Como director del Museo de Zoología Comparada de la Universidad de Harvard a partir de 1961, y miembro de diversos comités en la *National Science Foundation*, Mayr constantemente utilizó esa distinción para promover la idea de que había mucho de utilidad en la visión "clásica", y que era erróneo identificar esos campos con lo pasado de moda. En el mismo espíritu, Dobzhansky publicó en 1966 un artículo titulado "Are naturalists old-fashioned?", en el cual prevenía en contra de la ilusión de que la perspectiva reduccionista aportaría un conocimiento más profundo de los seres vivos. La posición de ambos (Mayr y Dobzhansky) era de apertura y de defensa de los enfoques complementarios, pero conforme los biólogos moleculares entraron al campo de la evolución, su respuesta comenzó a ser distinta.

La respuesta de Simpson frente al reto molecular fue siempre la más escéptica. Como ya mencionamos, eso se debía a su trabajo paleontológico previo, y a su visión del carácter histórico y contingente de la evolución. Pero había algo más. Simpson había desarrollado una particular filosofía de la ciencia a lo largo de los años. En su concepción, la biología, a diferencia de la física y la química, podía ofrecer explicaciones reduccionistas pero también teleológicas. La biología era una ciencia histórica y, en ese sentido, la paleontología era la más importante de todas las disciplinas biológicas, ya que ella proveía el marco dentro del cual todo lo demás debía ser organizado. Más aun, sólo el registro fósil podía ser visto como la fuente última de evidencia de los procesos y eventos evolutivos [53].

Podemos imaginar, pues, el carácter radicalmente disruptivo de la hipótesis del *reloj molecular* para la obra y convicciones de Simpson. Por eso resulta particularmente intrigante que haya sido éste (junto con su esposa, la psicóloga Anne Roe) quien inicialmente luchó por introducir los valores de la objetividad, la cuantificación y el pensamiento estadístico en la teoría sintética de la evolución [54].

3. CUESTIONES DE GÉNERO Y ECONOMÍA MORAL DE LA CIENCIA: EL ATLAS DE PROTEÍNAS DE MARGARET O. DAYHOFF

En 1998 la historiadora Soraya de Chadarevian hizo ver la relación profunda entre las prácticas experimentales y las de la historia natural en las nuevas condiciones de la posguerra, usando la colección de hemoglobinas de Hermann Lehmann en Londres como un excelente caso de estudio que a la par que destacaba el trabajo del coleccionista, lo ligaba con las prácticas experimentales más vanguardistas de la biología molecular. Joel Hagen, por su parte, también detalló la íntima relación entre las prácticas experimentales y las de los naturalistas en la biología del siglo veinte, analizó las relaciones y tensiones entre ambas, e hizo ver cómo los biólogos moleculares habían obtenido una gran inspiración de los naturalistas [55]. Las colecciones de hemoglobinas (Lehmann), los museos serológicos (Boyden), los bancos de tipos sanguíneos (Mourant), y el creciente número de bancos de sangre alrededor del mundo (sin olvidar la colección de sueros congelados de la Organización Mundial de la Salud) son solamente unos cuantos ejemplos de una práctica híbrida, que a lo largo del siglo veinte, conjuntó las tradiciones experimentales de la medicina y la biología con las de la historia natural. A mediados de los sesenta estas prácticas híbridas además de las de la sistemática, serían revolucionadas con la introducción de las computadoras en el análisis comparativo de secuencias, que es el objeto de este y el siguiente apartado.

La acumulación de secuencias de aminoácidos de proteínas, primero de manera lenta, y luego "explosiva" (tras la invención del secuenciador automático en 1967), conjuntó el interés de la biomedicina por relacionar la función y la estructura de estas moléculas con los intentos teóricos (fallidos) por desentrañar el código genético, y los estudios de evolución molecular. En 1965 Margaret O. Dayhoff, Richard V. Eck y Robert S. Ledley publicaron el primer *Atlas of Protein Sequence and Structure*, la primera colección de secuencias que se apoyó en el uso de computadoras. El *Atlas* se publicó en formato de libro por muchos años (en 1982 se crea GenBank, un proceso también ligado a estas primeras bases y a Dayhoff), y su producción es, seguramente, uno de los casos históricos más reveladores del proceso por el cual se desa-

rrollaron a la par las formas de trabajo naturalistas y experimentales de la biología en el siglo veinte [56].

La interacción entre las prácticas de trabajo experimental y las de gabinete es crucial para entender cómo la biología se transformó en una "ciencia de la información" que desemboca en la bioinformática del día de hoy. Como hemos argumentado hasta este punto, esa transformación fue el resultado de la molecularización de la biología, aunada a la adopción del lenguaje cibernético de la información tras la Segunda Guerra Mundial. Lo que el *Atlas* de Dayhoff hizo por primera vez fue incorporar el uso de las computadoras en la organización, manejo, distribución y "extracción" de información "oculta" que podría manifestarse gracias al uso de algoritmos que permitían comparar grandes cantidades de datos [57]. Calcular las distancias entre muchas secuencias era impráctico sin el uso de una computadora, y pronto lo entendieron así los primeros usuarios de este nuevo instrumento [58].

Como vimos en el capítulo dos, la idea de comparar características estructurales de las proteínas (de proteínas de distintas especies o entre proteínas normales y "anómalas") fue el núcleo de la nueva visión de la biomedicina: la comprensión de las funciones o "procesos vitales" a partir de la estructura química. Muy pronto, en el trabajo de Christian Anfinsen y muchos otros, como el mismo Fred Sanger, esta labor se centró en el análisis experimental que variaba la secuencia de aminoácidos y su impacto en la función, simultáneamente con la incorporación del enfoque comparativo. La comparación de secuencias (una práctica que se inscribiría en el estudio molecular de la evolución), nace como parte de las preguntas prácticas de la biomedicina y la biología molecular. Sanger, por ejemplo, si bien logró secuenciar la insulina de buey en 1953, desde el inicio de su proyecto había también examinado la insulina de cerdo, oveja, caballo y ballena. En 1956, al alinear estas secuencias, llegó a la conclusión de que los pequeños cambios se daban alrededor del puente disulfuro que mantenía unidas a ambas cadenas; lo cual fue sorpresivo, aunque lo indujo a continuar sus investigaciones [59]. Lo interesante de nuevo es constatar cómo el estudio de la relación entre estructura y función de las proteínas inmediatamente se enlazaba con los análisis comparativos característicos del enfoque evolutivo.

Hans Tuppy, su alumno al cual ya nos referimos antes, comenzó a llevar a cabo el mismo tipo de proyecto experimental y comparativo con moléculas de citocromo C. En 1954 llegó a la conclusión de que las moléculas del caballo, buey y cerdo eran idénticas en la región que rodeaba al sitio activo. Un año después, al secuenciar el citocromo C del pollo, se dio cuenta que había un solo aminoácido distinto en esa región. Como ya vimos, nuevas secuencias de citocromo C en diferentes especies fueron producidas y también comparadas por Emmanuel Margoliash en Chicago. Strasser también hace un recuento del trabajo contemporáneo de Margareta y Birger Blombäck con el factor de coagulación, el fibrinopéptido. En 1965 lo habían secuenciado en veintidós especies (con ayuda del primer secuenciador automático de Pehr Edman), y se llegó a la conclusión de que ciertas posiciones se mantenían a lo largo de todo el linaje de los mamíferos [60]. Todos estos estudios de orden comparativo tenían por objetivo primordial la dilucidación de los mecanismos por los cuales un cambio en la estructura alteraba la función de una proteína; y por el contrario, la permanencia de ciertas estructuras (o de ciertos aminoácidos que no cambiaban o lo hacían muy poco) inducía a pensar que cumplían un papel primordial en la conservación de la función, asociada al sitio activo de la proteína. Strasser también hace notar que el estudio comparativo de estas proteínas tenía raíces (aunque las negaran científicos como Anfinsen) en el enfoque de la bioquímica comparada de Baldwin y Florkin (ver capítulo uno).

En el caso específico de la colección y comparación de secuencias de aminoácidos con el auxilio de computadoras, Strasser destaca el papel que jugaron los intentos por descifrar, con las técnicas de la criptología desarrolladas durante la guerra, el código genético. (Como hemos visto en la primera parte del libro, el estudio molecular de la evolución mediante distintas técnicas obedeció a diversas problemáticas y objetivos, algunos directamente interesadas en la evolución; otras en los efectos de la radiación, etc.) Dado que no se conocía la secuencia de ningún RNA (hasta mediados de los 1960) ni del DNA (hasta mediados de la siguiente década), el problema criptológico (o teórico) de "romper" el código genético dependía, para el célebre "Club de la corbata de RNA", integrado por George Gamow, Francis Crick,

Alexander Rich, Martinas Ycas y Sydney Brenner, del análisis de las secuencias de aminoácidos de todas las proteínas conocidas. En 1956 plantearon un primer código "sobrelapado", pero poco después, también a partir del análisis de secuencias, Brenner llegó a la conclusión de que el código no podía ser sobrelapado [61]. Inducir mutaciones y analizar los aminoácidos alterados era una estrategia que también comenzó a analizarse desde este enfoque criptológico al código genético [62]. A inicios y mediados de los años 1960, el código genético pudo "descifrarse" —es decir, la relación entre tripletes de DNA y RNA y aminoácidos pudo ser establecida— mediante un enfoque experimental distinto al enfoque criptológico. Obviamente estos esfuerzos fueron productivos en la transferencia de la terminología de la cibernética y las teorías de la información —a veces usando analogías o metáforas muy liberales y laxas— a la biología. Lo interesante es que algunos de los científicos más involucrados en el "desciframiento del código" (aparte de Marshall Nirenberg, Heinrich Matthaei y Severo Ochoa) fueron bioquímicos como Emil Smith y Thomas H. Jukes. Richard V. Eck (1922-2006), quien posteriormente colaboraría con Dayhoff en la elaboración del *Atlas*, también pertenecía a este grupo que acumulaba secuencias de proteínas para realizar análisis del código. En 1961 publicó más de sesenta secuencias de proteínas alineadas, la mayor cantidad hasta entonces [63]. Las tres soluciones completas del código propuestas en 1962 por Jukes, Smith y Eck fueron complementadas por algunas asignaciones de codones realizadas por Walter M. Fitch, y todas ellas se apoyaban en extensas comparaciones de secuencias de proteínas correlacionadas con codones.

El papel que jugó Dayhoff (1925-1983) en la recopilación y producción de las distintas ediciones del *Atlas*, y en la introducción de computadoras para el análisis de secuencias y el estudio evolutivo, ha sido estudiado en detalle en sus distintas aristas. Dayhoff tenía una trayectoria única y notable. Había estudiado matemáticas y química antes de obtener su doctorado en física cuántica (en 1948). Apenas terminada la guerra había trabajado en el Laboratorio de Computación de la IBM, con máquinas que —como era común en esos años— utilizaban tarjetas perforadas (*punch cards*). Después de trabajar en el Instituto Rockefeller, Dayhoff se estableció en una institución *sui géneris*, la *National*

Biomedical Research Foundation (NBRF), una fundación privada no lucrativa que había sido fundada por Robert S. Ledley con el fin explícito de explorar los usos de las computadoras en la biomedicina [64]. Ledley mismo era un personaje distinto al de los típicos académicos: había estudiado odontología y obtenido una maestría en física teórica, donde se había interesado por los usos de las computadoras digitales [65]. A inicios de los cincuenta había trabajado en la Oficina Federal de Estándares y había participado en la elaboración del primer programa (*software*) incluido en la computadora SEAC y había publicado sobre los posibles usos de las computadoras digitales en la biología y la medicina. Debido a ello Gamow lo había invitado a incorporarse al Club de la corbata del RNA, en el cual desarrolló un "sistema de métodos computarizados digitales"; de ahí saltó a las aplicaciones de la computación en la secuenciación y análisis comparativo de proteínas. En 1960 Ledley invitó a Dayhoff a trabajar en la NBRF, donde utilizó el lenguaje de programación FORTRAN y logró ensamblar en unos minutos y en el orden correcto los péptidos hidrolizados y secuenciados de varias proteínas con los métodos de Sanger. Los algoritmos para "buscar" y "comparar", que también estaba desarrollando Eck, se volvieron la marca de su trabajo y contribuciones. Tanto Ledley como Dayhoff, sin embargo, estaban convencidos de que las computadoras solamente eran una ayuda o apoyo al investigador, y nunca podrían sustituirlo para convertirlo en un "simple técnico". Sin embargo, sus actividades se vieron frecuentemente obstaculizadas por lo que Bruno Strasser ha llamado las distintas "economías morales" de la tradición experimental y la naturalista.

Cuando Dayhoff y Eck publicaron la primera versión del *Atlas* en 1965, la práctica de colectar y comparar, como afirma Strasser, ya estaba bien establecida. La gran diferencia era que en el *Atlas* las secuencias no estaban ligadas a ningún problema concreto, y se presentaban como una recopilación de datos disponible para realizar distintas operaciones y análisis sobre ella. La primera edición tenía menos de cien páginas y contenía las secuencias de setenta proteínas, donde, evidentemente, prevalecían las hemoglobinas, citocromos C y fibrinopéptidos. Cada página estaba dedicada a una molécula de una especie determinada, y contenía una secuencia, observaciones acerca de los métodos por los que

se había obtenido y una referencia a su publicación. También contenía alineamientos, por ejemplo, de las distintas hemoglobinas, lo cual permitía visualizar de inmediato las regiones conservadas de una proteína [66].

Dayhoff y Eck presentaban el *Atlas* como un gran logro de la nueva biología experimental. Después de todo, esas secuencias eran el resultado de la aplicación de las nuevas técnicas de la biología molecular. En ese espíritu, daban un enorme crédito a cada investigador y al laboratorio en donde había sido secuenciada una determinada proteína. Ahora bien, Dayhoff tenía que recopilar y frecuentemente alentar la entrega de datos (secuencias) a su colección. La economía de los "regalos" e intercambios, tan familiar a los naturalistas, entraba en contradicción con la fuerte cultura de la propiedad intelectual en las ciencias experimentalistas. Los editores del *Atlas* insistían en que los experimentalistas entregaran resultados de nuevas secuencias y correcciones a los datos previamente publicados. Solamente con una colección exhaustiva de secuencias, creía Dayhoff, podrían obtenerse todos los beneficios para la biomedicina y la evolución de su colección. Sin embargo, a los experimentalistas les molestaba que Dayhoff y sus colegas no querían ser involucrados en "conflictos de prioridad", así como que ante dos secuencias de la misma proteína no establecían cuál había sido publicada primero. Otra cosa que molestaba (y tendría profundas consecuencias para el diseño de las bases de datos de DNA en la década de 1980 y 1990) es que el *Atlas* tenía derechos de autor (*copyrights*), por lo que no podía ser distribuido. Esto contrastaba con la cultura experimental, en la cual —si bien había un gran celo propietario antes de publicar— una vez que los datos salían a la luz deberían ser públicos y utilizables por todos. Dayhoff enfatizaba el valor que tenía su labor de colecta y organización en una base sistemática, aunque para los experimentalistas este trabajo era poco valioso y ella —y la NBRF— parecían querer apropiarse del trabajo ajeno. Los conflictos entre la economía moral de las ciencias experimentales y las tradiciones naturalistas o de gabinete se exponían cada vez que se reditaba una nueva versión del *Atlas*.

El *Atlas* se distribuía a más de setenta científicos en Estados Unidos, Canadá, Japón y Europa que habían contribuido con secuencias. Asimismo, se repartía a instituciones y Premios Nobel,

y generalmente era recibido con enorme entusiasmo, pues condensaba los grandes avances de la biología molecular y de la biomedicina en la década de 1960. Para la mayoría de estos científicos el *Atlas* era no sólo el repositorio de un conocimiento pasado, sino que encerraba una nueva "arquitectura" del conocimiento que podía ser explotada para diversos fines. Aun así, prevalecía la idea de que el trabajo de Dayhoff era de mera recopilación. Bruno Strasser narra que cuando ella solicitó ingresar a la Academia Nacional de Químicos Biólogos, fue rechazada por su presidente, John T. Edsall, debido a que su trabajo con el *Atlas* no demostraba que ella hubiera realizado investigación en el área [67]. En otras palabras, el trabajo de Dayhoff no era visto como una contribución científica.

Otros factores dificultaron también el trabajo de Dayhoff y su recepción en la comunidad de investigadores de la biomedicina y la biología molecular. Su ubicación en una institución no académica ni prestigiosa, como una universidad, y su condición de mujer en un ambiente absolutamente ocupado por hombres, dieron forma a su trabajo, a sus logros y fracasos, y le hizo aún más difícil entablar y traducir los intereses de los científicos experimentales con sus propias prácticas de "colecta". Asimismo, la escasa valoración del trabajo de recopilación, tabulación y ordenamiento hizo que se relegara la importancia de la creación de bases de datos hasta la década de 1980, pese a que ésta requería un trabajo cuidadoso y más experiencia científica de la que se le reconocía a Dayhoff. Ella y su equipo tomaban una serie de decisiones, basados en su experiencia científica, acerca de la mejor manera de presentar cada año los datos. Asimismo, incorporaban el último conocimiento acerca de la función, evolución y estructura de cada proteína, que era algo que requería una intensa búsqueda de fuentes. Por último, la ausencia casi completa de computadoras en los laboratorios de biología y biomedicina en esos días dificultaban la reproducción de sus métodos y análisis fuera de la NBRF y la computadora vecina de Georgetown.

4. COMPUTADORAS, SISTEMÁTICA MOLECULAR Y LOS PRIMEROS ÁRBOLES FILOGENÉTICOS

A inicios de la década de 1960, como lo han narrado Timothy Lenoir y Joseph November, la *National Science Foundation* y los

National Institutes of Health en los Estados Unidos realizaron un fuerte esfuerzo conjunto para introducir las nuevas computadoras digitales en los laboratorios de biología [68]. Sin embargo, además de ser máquinas muy caras y voluminosas (ocupaban una habitación de regulares, si no es que de grandes dimensiones), requerían una fuerte inversión en mantenimiento. Había una multitud de problemas del laboratorio que no podían resolver las computadoras de entonces, como traducir imágenes en datos digitales. Para colmo, su uso y adaptación a la biología requería la difícil combinación de los conocimientos biológicos con la habilidad de programar con las lentas tarjetas perforadas. Al final, las computadoras que comenzaron a tener éxito en Inglaterra se desarrollaron en estrecha relación con los problemas científicos a resolver y no, como podría creerse, como un instrumento externo que fue "introducido" a los laboratorios alrededor del mundo [69]. Asimismo, había una profunda desconfianza acerca de que las computadoras pudieran pertenecer a la cultura del laboratorio "húmedo" (*wet lab*). La enorme mayoría de las veces parecía más fácil resolver un problema biológico sin la ayuda de esas complicadas máquinas.

Para atacar el problema del análisis de secuencias, Dayhoff, Eck y Ledley, como vimos antes, comenzaron a recolectar secuencias de aminoácidos de proteínas; así nació la primera versión del *Atlas*. Para editarlo, tomaron una serie de decisiones, como la sustitución del código de tres letras de cada aminoácido por una sola letra, que ahorraba espacio de memoria en las computadoras y que facilitaba la alineación para la comparación de secuencias. Asimismo, el sistema no sólo colectaba los datos sino que los tabulaba. Cada secuencia era una "entrada" (*entry*) representada en una tarjeta perforada; la colección de tarjetas formaba la biblioteca de secuencias, y Ledley aplicaba técnicas novedosas que se estaban desarrollando en la industria editorial para producir los índices analíticos, para organizar la información de las tarjetas. El método (TABLADEX), basado en la lógica formal, permitía buscar una tarjeta introduciendo varios términos clave al mismo tiempo, y no sólo *uno* como era usual en esos años [70]. Así pues, vemos en este uso temprano de las computadoras la construcción de una relación entre lo que se han llamado "las tecnologías de papel", típicamente utilizadas en la historia natural y en las ciencias de

gabinete, y las nuevas tecnologías de la computación digital [71]. Por otra parte, en estas primeras aplicaciones de las computadoras a la construcción de bases de datos, se observa el uso de estos instrumentos para funciones que van más allá del mero cálculo, y que llegan a abarcar el análisis y el procesamiento de datos, una tendencia que había iniciado hacía apenas unos pocos años en el marco de proyectos militares como los sistemas de defensa antimisiles [72].

Con el uso de computadoras y el manejo comparativo que ahora podían hacer de su colección de secuencias, tanto Eck como Dayhoff comenzaron a incursionar en problemas de la biología evolutiva. Eck, por ejemplo, desarrolló un método "criptográfico" para representar árboles de evolución de las proteínas. Utilizando cientos de secuencias, calculó la probabilidad de que cada aminoácido fuera sustituido a partir de una molécula ancestral y así calcular el "grado de relación" entre proteínas. Dayhoff, en cambio, comenzó a interesarse en los temas de evolución molecular a través de su incursión en la búsqueda de vida extraterrestre (exobiología) que comenzaba a ser financiada por la NASA [73]. Junto con el químico Ellis Lippincott y el astrónomo Carl Sagan, y con la ayuda de Eck, utilizaron la computadora IBM 7090 de la Universidad de Georgetown (que frecuentemente usaban) para calcular las condiciones atmosféricas en las que se podían producir aminoácidos. Claramente, este trabajo seguía los experimentos de 1959 de Stanley Miller y Harold Urey sobre la síntesis de moléculas orgánicas (aminoácidos) en la atmósfera primitiva. Esta primera incursión llevó a Dayhoff a especular sobre las características de las proteínas primitivas, y en particular a teorizar acerca del papel que pudo haber jugado una enzima similar a la ferredoxina. Eck y Dayhoff, de nuevo utilizando la computadora, compararon las secuencias de esta molécula consigo misma, y llegaron a la conclusión de que su aparición se debía a la duplicación de un gen ancestral.

A partir de la segunda edición del *Atlas*, en 1966, dentro de la información adicional que incluían Dayhoff y Eck estaba la evolución de las proteínas y las relaciones entre especies. Esta información provenía de una serie de programas (algoritmos) que ambos habían desarrollado utilizando su colección de datos. Uno de esos programas calculaba la relación evolutiva entre proteínas

basándose en un cálculo de sus diferencias de aminoácidos *reales*, no aparentes, los cuales podrían ser menores debido a la probabilidad de que ocurriera la sustitución de un aminoácido varias veces. Para ello crearon un programa llamado ALLELE, que constituyó la primera matriz de probabilidades de cambios de aminoácidos, y que podía ser utilizada para estimar los cambios reales que habían ocurrido en un determinado periodo de tiempo y, por lo tanto, la longitud de los brazos en un árbol filogenético. Esta matriz, llamada de Dayhoff, o PAM (*point accepted mutation*) fue muy utilizada y aceptada por los evolucionistas moleculares en los siguientes años.

Otro tema que abordaron ese año Dayhoff y Eck fue construir un algoritmo que permitiera representar en un árbol filogenético las diferencias entre proteínas. Si bien decían apoyarse en las ideas recientemente publicadas por Zuckerkandl y Pauling en torno a la evolución de las hemoglobinas [74], el programa generó varias topologías y eligió la más probable. Sin embargo, como ellos mismos reconocían, debido a que había millones de posibles topologías, no era práctico ni posible con los medios computacionales con que contaban, probar todas las secuencias contra todas. Así pues, su programa iba por etapas: primero comparaba tres secuencias sugiriendo un posible ancestro, luego añadía otra secuencia y repetía el procedimiento. En cada paso los investigadores podían decidir si seguían el camino sugerido por la computadora, o hacían ajustes manuales basados en consideraciones de otro tipo. Las computadoras, en resumen, no sustituían al investigador; lo auxiliaban. Una vez que terminaba este procedimiento, otro programa establecía el largo de los brazos, basándose en la hipótesis del reloj molecular. En 1966 Dayhoff y Eck publicaron en el *Atlas* una filogenia del citocromo C.

Un año después, en 1967, Walter M. Fitch y Emmanuel Margoliash publicaron también una filogenia de las veinte secuencias conocidas de citocromo C en la revista *Science*. Si bien su topología era idéntica a la de Dayhoff y Eck, el algoritmo diseñado por Fitch, inauguró formalmente el campo de la filogenia molecular, por lo cual este artículo es frecuentemente citado como la primera filogenia publicada construida con el uso de una computadora [75]. De manera interesante, cabe señalar que ni el árbol filogenético del citocromo C de Dayhoff y Eck, ni el de Fitch y Margoliash,

revelaron grandes sorpresas. A grandes rasgos los dos confirmaban lo que ya habían dicho los evolucionistas organísmicos. Dicha coincidencia se tomó no sólo como "inspiración" sino como una prueba a favor del uso de evidencias moleculares que, finalmente, "introducirían un sistema verdaderamente cuantitativo e inclusivo de clasificación filogenética [76]".

Como hemos mencionado, Margoliash llevaba varios años —en los laboratorios Abbott de Chicago— acumulando secuencias de aminoácidos de diferentes especies de citocromo C, con el objetivo explícito de realizar estudios evolutivos con una molécula que parecía especialmente apropiada dado su pequeño tamaño (aproximadamente de 104 aminoácidos), y su presencia a lo largo de toda la historia evolutiva de la vida. Fitch (1929-2011), quien entonces se encontraba en la Universidad de Wisconsin, en Madison, había estudiado bioquímica y pronto se interesó en las aplicaciones de la computación al estudio evolutivo. Lo más probable es que Fitch haya utilizado una IBM 7090 de la Serie 360, un instrumento relativamente común que había adquirido la universidad [77], para aplicar el algoritmo basado en una medida de similitud que había caracterizado como *distancia (mutacional) mínima* entre dos citocromos. El uso de la computadora le había permitido una comparación de pares de aminoácidos homólogos [78].

Como señala Hagen, a inicios de los sesenta, y como resultado del impulso a estos instrumentos por la NSF, aproximadamente el 15 por ciento de las universidades estadounidenses ya contaban con una computadora de "segunda generación". Éstas usaban transistores en lugar de bulbos de vacío, lo que hacía más fácil y económica su operación. Las computadoras de estado sólido, como la que probablemente utilizó Fitch, eran usadas para análisis estadísticos multivariados cada vez más complejos.

Años más tarde, Masatoshi Nei, su colega y coeditor de la revista *Molecular Biology and Evolution* recordaba que este era el artículo que Fitch consideraba como el más importante de toda su carrera [79]. Hay que anotar que la gran cantidad de contribuciones de Fitch al campo de la evolución molecular no se detuvieron en ese artículo. Fitch, como decía Nei, era un pragmático. En un momento de grandes discusiones entre cladistas y feneticistas, y entre defensores y detractores de conceptos como el reloj molecular, Fitch adoptó distintas posiciones, de acuerdo a la calidad y

cantidad de los datos moleculares que se acumulaban en esos años. La carrera de Fitch y sus aportaciones reflejan el desarrollo posterior de la evolución molecular como una disciplina informática con una gran sensibilidad biológica. Por ejemplo, Fitch fue uno de los primeros evolucionistas moleculares en definir la homología como una categoría tradicional de la biología del tipo todo o nada, y no como una medida de similitud (como era característico entre muchos investigadores, por ejemplo Britten y Bolton). Diferenció también, en los genes duplicados, entre genes ortólogos y parálogos, una distinción que continúa siendo de utilidad en los estudios moleculares de la evolución. Desarrolló y refinó a lo largo de su vida una serie de metodologías y algoritmos crecientemente sofisticados para establecer la existencia (o no) del reloj molecular, a lo largo de la década de 1970 y 1980.

A finales de los ochenta, Fitch mostró que la varianza en la constancia del llamado reloj molecular era tal que no podría ser explicada por la presencia mayoritaria de mutaciones neutras; sin embargo, también hizo ver que al combinar los datos de varias proteínas y genes, el número promedio de diferencias observadas en el tiempo de divergencia era el esperado. Como diría Francisco Ayala, esta conclusión era típica de Fitch (y tal vez en cierto sentido, de la nueva manera de pensar la evolución), al mostrar que aunque una hipótesis no fuera correcta, aún así podía ayudar a alcanzar conclusiones valiosas [80]. Algo semejante se diría de la teoría más importante del campo, la teoría neutral de la evolución molecular.

Para finalizar, vale la pena reflexionar de qué manera la introducción de las computadoras en la sistemática se vio favorecida por eventos muy distantes de la molecularización de la biología. Me refiero a las disputas filosóficas entre las distintas escuelas de la sistemática. En los sesenta, el auge de la escuela feneticista provocó una gran interacción e intersección de los intereses de los sistemáticos que criticaban la sistemática evolutiva de Mayr y Simpson, con la de los nuevos evolucionistas moleculares interesados en las computadoras y el tratamiento matemático riguroso de los datos, como Fitch [81]. Los logros de los evolucionistas moleculares iban a la par, y a veces incluso detrás, de los avances de la escuela feneticista en el uso de computadoras. Ambos campos de interés compartían la visión de que era necesario contar con datos

cuantitativos y objetivos en la sistemática. Los feneticistas, además, añadieron otro valor (conectado con el rechazo a la subjetividad de las clasificaciones y sistemas taxonómicos previos): la automatización [82]. Para dar un ejemplo, un análisis de una base de datos relativos a cuarenta especies, que le habría tomado unas ocho horas a una computadora de la vieja generación (de bulbos de vacío) tomaba unos cuantos minutos en 1962 con las nuevas IBM [83]. Curiosamente, en una época en que el trabajo taxonómico era poco valorado, los científicos comenzaron a allegarse fondos en este campo gracias a su compromiso en la utilización de computadoras. Pronto, estos desarrollos comenzaron a unir las matemáticas, las nuevas habilidades de programación y una nueva visión, estadística, de la elaboración de clasificaciones que no se ha detenido hasta el día de hoy [84]. Conforme se dio la explosión de datos de secuencias de aminoácidos y posteriormente de DNA, esta relación íntima de las matemáticas, las computadoras y el análisis de caracteres, se convirtió en la forma predominante de establecer clasificaciones (y filogenias), que fue una de las aportaciones más características del estudio molecular de la evolución.

CAPÍTULO OCHO.
CONCEPTOS, TEORÍAS Y DEBATES EN LA FORMACIÓN DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR

1, INTRODUCCIÓN.
¿QUÉ SON LAS DISCIPLINAS CIENTÍFICAS?

Las disciplinas científicas juegan un papel cotidiano pero fundamental en la delimitación de los campos de investigación y la organización social de la ciencia. Las encontramos como tales, en su forma relativamente actual, a partir del siglo diecinueve, y su existencia es algo que reconocen tanto los estudiosos de la ciencia (historiadores, sociólogos, filósofos y antropólogos de la ciencia), como los propios científicos que llevan a cabo su trabajo en el marco de una o varias de ellas. Si bien resulta difícil imaginar la producción de conocimiento y la transmisión del mismo fuera de ellas, hasta los años noventa del siglo pasado se reflexionó poco acerca de su estructura, sus orígenes y su funcionamiento [1]. Con pocas excepciones, las referencias a las disciplinas se daban en el marco de un problema que, de hecho, ni siquiera las roza: el problema de la unificación de la ciencia [2].

Las razones que explican esta ausencia provenían de una visión predominante hasta hace tres décadas, que a la luz de los avances en el campo de los estudios de la ciencia hoy en día resulta bastante absurda. Se trata de la idea de que el conjunto de prácticas y de objetos epistémicos diversos que componen a las ciencias se encuentran, en última instancia, epistemológicamente subordinados a la construcción y confirmación de teorías. En este marco, se desarrolló una visión abstracta y generalista de las disciplinas, como conjuntos de actividades que giraban en torno a la extensión, confirmación y unificación de teorías.

Como señalé en la introducción, una de las tesis principales de este libro es la idea de la profunda heterogeneidad de las prácticas científicas. La diversidad de objetivos, productos, prácticas y herramientas de la ciencia impide su reducción a la noción de que las teorías son el producto último del conocimiento. El gran impacto de trabajos como los de Ian Hacking, quien revivió el interés por las tradiciones experimentales y sugirió una estructura "parchada" (*patchy*) de la ciencia, o de Timothy Lenoir, quien habló de la "disgregación" (*disunity*) de la ciencia, fue posible gracias a la acumulación de casos de estudio histórico y sociológico, así como problemas de la filosofía, que no tenían cabida en la vieja concepción teórica de la ciencia [3].

Como hemos visto en los capítulos anteriores, la construcción del campo de estudio de la evolución a nivel molecular (es decir, la apertura de lo que se llama un *espacio epistémico*) se dio gracias a la utilización, incorporación y desarrollo de tecnologías, instrumentos y técnicas de investigación de las proteínas y ácidos nucleicos en los problemas tradicionales de la evolución. Algunas de esas técnicas condujeron al establecimiento de fenómenos inesperados, como el hallazgo de secuencias altamente repetidas en los genomas eucariontes (DNA-satélite), el descubrimiento de que la estructura de las proteínas no era "inviolable" y que podían ocurrir cambios en su secuencia primaria que no afectaran su función, o la enorme variabilidad genética presente en las poblaciones naturales. Los científicos que utilizaron estas técnicas y tecnologías lo hacían con una variedad de propósitos: desde construir una clasificación o una filogenia basadas en el análisis comparativo de la hemoglobina o del citocromo C, hasta proveer los datos necesarios de la variabilidad poblacional necesarios para resolver debates urgentes de la genética de poblaciones. Algunos científicos, en cambio, simplemente querían extender y entender los usos de una nueva técnica (como la hibridación de DNA), y se toparon con sorpresas en la estructura del genoma. Otros construyeron modelos, algoritmos o regularidades que se transformaron en poderosos conceptos, como el del reloj molecular, o bien en objetos como un cladograma elaborado con una computadora, o un *Atlas de secuencias de proteínas*. El contexto estimulante del periodo de la segunda posguerra, con su énfasis en la biomedicina y en la búsqueda de soluciones científicas a multitud de proble-

mas en las ciencias de la vida (lo que hemos llamado la *moleculari-zación de la biología*) fue parte indisoluble de esta historia. Resulta imposible pensar en la investigación sobre la relación entre estructura y función de las proteínas, o de la introducción de las computadoras y otros instrumentos en la biología, o de la relación entre enfermedad molecular, mutaciones y variabilidad de las poblaciones naturales, sin las ansiedades y necesidades de las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial.

Ahora bien, hasta este punto no hemos hablado ni de teorías generales de la evolución a nivel molecular, ni de cómo un conjunto de actores dispersos que utilizaban técnicas y métodos científicos distintos, todos ellos interesados en el nuevo espacio epistémico de la base molecular de los procesos y mecanismos evolutivos, se convirtió en un sólo marco disciplinar: la evolución molecular. Este capítulo trata de la formación y consolidación de la disciplina a inicios de la década de 1970. En contraste con visiones simplistas de las disciplinas, su objeto es mostrar la forma en que tradiciones o formas de trabajo distintas (experimentales, comparativas, teóricas) con objetivos y valores distintos, se integraron en una sola disciplina. En la visión que sigue, conceptos como el del *reloj molecular* y las *moléculas informacionales*, fueron interpretados de distintas maneras, pero ayudaron a crear un dominio de interés y valores comunes entre los nuevos practicantes. Los debates alrededor del reloj molecular y contra los evolucionistas organísmicos, así como la construcción y posteriores polémicas en torno a la teoría neutral de la evolución molecular, fueron elementos que formaron el núcleo epistemológico de la nueva disciplina.

Aun así, una disciplina es algo más. Requiere que sus practicantes se identifiquen como "evolucionistas moleculares" y ya no como bioquímicos, químicos de proteínas o inmunólogos. Una disciplina también requiere estructuras institucionales, como revistas especializadas, departamentos, o sociedades científicas.

Así pues, ¿qué es una disciplina? Una disciplina científica consiste de un programa de investigación y una identidad socio-profesional encarnada en instituciones, de acuerdo a la útil caracterización que hizo de ellas el historiador de la biología Timothy Lenoir [4]. Ambos aspectos reflejan el carácter dual, cognitivo y político, de las disciplinas. Pueden existir programas de investi-

gación, incluso duraderos, que carezcan de una identidad socioprofesional y de instituciones disciplinares, y entonces no existe una disciplina. Este es el caso de la biología evolutiva antes de 1947, un ejemplo estudiado por la historiadora Betty Smocovitis [5]. Un ejemplo similar es el de la morfología y embriología comparativa que se desarrolló en Alemania en la última mitad del siglo XIX, estudiado por Lynn Nyhart. Para que un campo de estudio se convierta en una disciplina, no basta un conjunto de problemas y métodos comunes. Peor aún, en el caso del estudio molecular de la evolución, ni siquiera los métodos y técnicas, las perspectivas y problemas de los científicos interesados en el estudio de la base molecular de la evolución eran comunes. Tenían distintos orígenes disciplinares y también distintas metas, tales como la construcción de clasificaciones y filogenias, la comprensión de fenómenos, procesos y mecanismos, el desarrollo de modelos poblacionales, y la investigación y medición de variables que eran esenciales no sólo para ellos sino para una multitud de disciplinas e intereses "ajenos".

Si había algo en común en lo revisado hasta ahora, era la convicción de que las moléculas (en especial las proteínas, y posteriormente éstas y los ácidos nucleicos) eran caracteres privilegiados para llevar a cabo análisis comparativos *objetivos* de las especies. Esta convicción se identificaba con su naciente identidad socioprofesional, y por tanto el lugar y función que debían ocupar en la jerarquía académica. Si las moléculas informacionales o semántidas eran los caracteres privilegiados para el estudio de la evolución (porque eran más limpios, cuantificables, discretos, numerosos y con relación causal directa con los genes) eso no era solamente una afirmación "científica" sino también política: quería decir que el mayor prestigio intelectual y la autoridad en el estudio de la evolución debía ser de ellos, como ya vimos en el capítulo anterior. Dicha autoridad, en conclusión, se sustentaba en su uso de nuevas técnicas y métodos estadísticos, además de en una serie de *valores* compartidos, entre los cuales destacaba su *rechazo a la subjetividad* de los métodos "clásicos [6]". Como vemos, los aspectos cognitivos o epistemológicos del nuevo campo de estudio son parte inseparable de su impacto (político) en la jerarquía de las disciplinas, y en la distribución de prestigio intelectual. En lo que sigue trataré de mostrar cómo, a inicios de la década de

1970, la combinación de conceptos y objetos comunes, como el uso de moléculas informacionales y el reloj molecular, fueron incorporados en teorías y debates que terminaron por delimitar un programa de investigación propio, con una identidad socio-profesional e instituciones distintivas que dieron nombre a la disciplina de la evolución molecular.

2. LA TEORÍA NEUTRAL DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR DE KIMURA Y OHTA

A finales de la década de 1960 se publicaron dos teorías que sostenían que a nivel molecular la mayoría de las mutaciones eran *neutras* y, por tanto, eran fijadas en las poblaciones mediante la deriva génica (un proceso de muestreo azaroso), en lugar de por el mecanismo de la selección natural. La teoría neutral de la evolución molecular (TNEM) refutaba una idea central de la teoría sintética de la evolución: que la selección natural era el mecanismo predominante, y que actuaba en todos los niveles de organización de la vida, explicando desde la fijación o eliminación de variación genética a nivel intrapoblacional, hasta los procesos macroevolutivos como la especiación, la aparición de nuevos *phyla* y las tendencias evolutivas [7]. La trayectoria de los autores de esas teorías (Motoo Kimura, Tomoko Ohta, Jack King y Thomas Jukes), y las distintas versiones de las mismas, nos permitirán analizar la manera en que los conceptos, fenómenos y datos obtenidos con las nuevas tecnologías en la década previa comenzaron a ser incorporados en modelos y teorías que pretendían construir una nueva visión de los procesos evolutivos a nivel molecular. Estas teorías, a su vez, se convirtieron en nuevos instrumentos tanto para el trabajo de los evolucionistas moleculares, como para su creciente y conflictivo debate con los biólogos organísmicos, lo que ayudó a fortalecer una nueva identidad disciplinaria.

Como señalé al iniciar el libro, el genetista de poblaciones Richard C. Lewontin (alumno de Dobzhansky), fue el primero en escribir acerca de los orígenes de la teoría neutral en su libro de 1974, *The Genetic Basis of Evolutionary Change* [8]. Lewontin jugó un papel protagónico en dicha interpretación, lo mismo que la teoría matemática de la genética de poblaciones. No es casual, pues, que su versión haya sido retomada por otros genetistas y uno que otro

historiador [9]. Treinta años después, Lewontin reconoció que su historia era parcial, y que no hacía justicia ni a la versión publicada por King y Jukes un año después que la de Kimura, ni a las hondas y diversas raíces experimentales de ambas versiones [10]. En la interpretación que se ofrece en este apartado, la teoría neutral se enmarca tanto en los desarrollos de la molecularización de la biología, como en las disputas de la genética de poblaciones, aunque muchos elementos relevantes de aquella teoría se desarrollaron completamente fuera de esta última discusión teórica/matemática.

En la versión de Lewontin (y de William Provine), en cambio, la teoría neutral de Kimura no fue más que una extensión del debate entre la escuela clásica y la balanceadora. La escuela clásica, representada como hemos visto por Muller, Haldane y Crow, sostenía que las poblaciones eran mayormente homocigotas en la mayoría de sus *loci* y que la selección jugaba un papel "purificador" al eliminar la variabilidad, ya que la mayoría de las mutaciones eran deletéreas. Todo ello se argumentaba con base en el concepto de "costo de selección" desarrollado originalmente por Haldane y desarrollado en la idea de "carga genética" de Muller. Por el contrario, la escuela balanceadora de Dobzhansky, Wallace, y el mismo Lewontin, sostenía que había una gran cantidad de heterocigosis en las poblaciones naturales, la cual era sostenida por la selección, pues proveía una ventaja a los organismos en ambientes cambiantes. En la interpretación de Lewontin, la teoría neutral de Kimura es simplemente "neoclásica".

Como vimos en los capítulos dos y cinco la disputa adquirió una gran relevancia científica, así como urgencia política en el contexto de la ansiedad generada por las cuantiosas pruebas atómicas atmosféricas que varios países realizaron en la década de los cincuenta. Particularmente en Europa y los Estados Unidos, existía una creciente preocupación y protestas sociales contra estas explosiones, ante los posibles efectos genéticos que podía tener la radiación (la lluvia radioactiva que afectaba agua, suelo, pastizales, etc.) en las poblaciones humanas [11]. Si, como hemos visto, tenía razón Muller, entonces cualquier incremento de la tasa de mutación en una población la llevaría a su degradación y eventual extinción. Por el contrario, si tenía razón Dobzhansky, un pequeño aumento en la tasa de mutación podía llegar a

beneficiar a la población y a la humanidad en su conjunto. Esto no quería decir que Dobzhansky negara los efectos deletéreos de las mutaciones ocasionadas por la radiación; la disputa se centraba en qué proporción de las mutaciones sería efectivamente negativo, es decir, la magnitud que debería preocupar a la humanidad.

El problema es que la disputa se libraba en un nivel casi exclusivamente teórico y con parámetros ambiguos (por ejemplo, ¿qué magnitud de mutaciones sería preocupante para la escuela balanceadora?). En parte esto se debía a que, como vimos en el capítulo cinco, hasta mediados de la década de 1960 existían muy pocos datos genéticos de la variabilidad en poblaciones naturales. Esto comenzó a cambiar con la explosión de resultados experimentales obtenidos mediante la electroforesis en gel de almidón y poliacrilamida. Los nuevos datos de los experimentos de Lewontin, Hubby, Harris y otros, revelaron una insospechada magnitud de la variabilidad genética en las poblaciones, los cuales sorprendieron a todos. Lewontin consideró la posibilidad de las mutaciones neutras, pero la descartó. En su versión, lo que hizo Kimura en términos de la teoría de la "carga genética" (o costo de selección) fue simplemente postular que esa carga (y la consiguiente muerte poblacional) no ocurría, debido a que la mayoría de las mutaciones eran neutras. Esto es parcialmente cierto. Kimura ciertamente trabajaba en el marco de la escuela clásica, pero su teoría incorporó de manera activa los nuevos datos de la genética molecular que no tenían que ver con esta discusión.

De hecho, el argumento relativamente familiar del artículo de Kimura se basaba en un nuevo tipo de datos de origen molecular: los de la *tasa de mutación* (y no el de la alta proporción de heterocigosis en las poblaciones naturales). El artículo publicado en 1968 llevaba por título "Evolutionary rate at the molecular level", y buscaba por primera vez establecer una distinción entre los mecanismos de la evolución a nivel organísmico y a nivel molecular. Esto último se convirtió en un punto particularmente conflictivo con los evolucionistas de la síntesis, que sólo aumentó tras la publicación, aún más controvertida, de "Non-Darwinian evolution", de King y Jukes al año siguiente [12].

Kimura (1924-1994) no era amante de las controversias; al momento de publicar su teoría no era consciente de lo que iba a

generar su crítica al seleccionismo [13]. En plena guerra, Kimura estudió la preparatoria cerca de la Universidad de Nagoya, donde se convirtió en discípulo del botánico Masao Kumasawa, quien lo introdujo al citogenetista Hitoshi Kihara de la Universidad Imperial de Kyoto. Kimura estudió ahí la licenciatura, y bajo el consejo de Kihara ingresó a la Facultad de Ciencias para evitar ser reclutado por el ejército. Sin embargo, no fue hasta que se topó con el libro de Dobzhansky, *Genetics and the Origin of Species* que se dio cuenta de que era posible unir las matemáticas —por las que tenía evidente inclinación— con la citogenética y la botánica. El esposo de una prima era un físico cuántico que en esta etapa ayudó a Kimura a elevar su nivel de matemáticas. Tras la guerra, Kimura ingresó al Instituto de Bioquímica en Kyoto, donde estudió de manera autodidacta la obra de Sewall Wright. Tras dos años ahí, y por recomendación de su tutor, Kimura ingresó al Instituto Nacional de Genética, recientemente establecido como respuesta a los numerosos estudios genéticos que se llevaban a cabo en Japón tras las explosiones de Hiroshima y Nagasaki [14].

A inicios de los cincuenta, Kimura era el único japonés que realizaba estudios matemáticos de la genética. No es de sorprender que su oportunidad de estudiar en los Estados Unidos se haya dado mediante su conexión con Duncan McDonald, un genetista de la *Atomic Bomb Casualty Commission*, quien le hizo llegar información necesaria para conseguir una beca Fullbright [15]. Entre 1953 y 1956 Kimura estudió genética de poblaciones en el Iowa State College, en Ames (lugar que encontró poco motivante), y luego en la Universidad de Wisconsin, en Madison, donde finalmente se asoció y trabajó estrechamente con Jim Crow y Sewall Wright (1889-1988), quien unos meses después de la llegada de Kimura llegaría a Madison para pasar ahí sus últimos veinticinco años.

En este ambiente propicio, Kimura publicó en 1955 tres importantes artículos sobre el papel de la deriva génica y la selección. Wright recomendó uno de ellos para ser publicado en los *Proceedings of the National Academy of Sciences*, y otro apareció en la prestigiosa serie del *Cold Spring Harbor Symposia*. Pronto se convirtió en la autoridad en el análisis matemático de la deriva génica. Sin embargo, como narra Provine, Kimura pronto comenzó a debatir con Wright acerca de la importancia de la deriva génica. Tras su largo debate contra Ronald A. Fisher y las críticas de otros

evolucionistas, en esa época Wright creía que la deriva génica era un mecanismo reservado a poblaciones sumamente pequeñas, y no un mecanismo relevante de la evolución. Fuera de las poblaciones pequeñas y aisladas, Wright ya no creía que la fijación al azar de las mutaciones superara la acción de la selección natural.

Como señala Provine, esto convertía a Kimura en el especialista mundial de un tema muy menor, de manera que comenzó entonces a colaborar cercanamente con Crow en el tema de la *carga genética* y en el desarrollo de modelos de alelos infinitos. En esa línea, en los años siguientes Kimura publicó dos artículos en donde se refería al costo evolutivo para poblaciones humanas de la inducción de mutaciones por la radiación. Es decir, para finales de la década de 1950 Kimura estaba perfectamente asociado a la escuela clásica de la genética de poblaciones y participaba de esta importante discusión teórica con implicaciones políticas [17]. Este no es el fin de la historia.

En 1955, en Cold Spring Harbor, Crow presentó a Kimura con Muller, con quien no dejaría de escribirse tras su regreso a Japón en 1956. En ese simposio Kimura hizo su gran entrada como experto en el tratamiento de procesos azarosos, con su participación "Stochastic processes and distribution of gene frequencies under natural selection". Este interés por procesos estocásticos más de una vez fue relacionado con su atracción por las descripciones fisicalistas, un punto que retomarían los evolucionistas moleculares en las discusiones subsecuentes sobre la teoría neutral [18]. Fue Muller quien además insistió en que los nuevos datos del estudio molecular de la herencia debían ser incorporados en la genética de poblaciones, y más aún con las nuevas herramientas matemáticas [19]. Kimura se tomó seriamente el consejo. Primero comenzó a utilizar los resultados de Noburu Sueoka sobre la variación de contenido de bases nucleotídicas en el DNA, ya que en 1962 Sueoka había incluso postulado la existencia de mutaciones neutras [20]. En 1967 le solicitó a su nueva asistente de investigación, Tomoko Ohta, quien recientemente se había unido a su grupo del Instituto Nacional de Genética, que calculara las tasas de mutación de diferentes proteínas a partir de los artículos publicados recientemente en el volumen de Vogel y Bryson de 1965 (ver capítulo anterior), incluido el de Zuckerkandl y Pauling sobre el reloj molecular de las hemoglobinas. Ohta muy pronto

se convirtió en la principal fuerza recolectora de datos para su esfuerzo colectivo en el Instituto Nacional de Genética. Esto indica, además, que Kimura estaba interesado en el proceso de cambio evolutivo, y no sólo en el debate sobre el problema de la variación intrapoblacional [21].

En su reconstrucción autobiográfica de 1988, Kimura recordaba lo que hizo con los datos que le proporcionó Ohta:

> Cuando extrapolé las tasas de aminoácidos al DNA del genoma entero de los mamíferos, me sorprendió notar que se sustituía al menos una base cada dos años.
>
> Me di cuenta que esta tasa era más de cien veces más alta que las estimaciones correspondientes que había realizado Haldane (1957) basado en su concepto de "costo de la selección natural", de que la tasa de evolución estándar ocurre una sustitución cada 300 generaciones en promedio. Esto me llevó a considerar seriamente la posibilidad de que al nivel molecular las sustituciones evolutivas eran principalmente causadas por la fijación al azar de alelos selectivamente neutros o casi neutros [22].

Asimismo, Kimura incorporó los datos sobre variabilidad genética y alozimas de Lewontin y Hubby en un artículo que entregó a *Nature*:

> También, se me ocurrió que la mayoría de los alelos responsables por los polimorfismos de enzimas que habían comenzado a ser revelados recientemente eran selectivamente neutros y que eran mantenidos en la población por el balance entre mutación y extinción azarosa. En este aspecto mi trabajo previo con Jim [Crow] sobre el número de alelos mantenidos en una población finita fue muy útil [23].

Cabe mencionar que no era la primera vez que Kimura pensaba en las mutaciones neutras. En 1964, en el marco de ese trabajo que mencionaba, había publicado un artículo con Jim Crow en el que proponían las mutaciones neutras como un caso hipotético para desarrollar un modelo matemático. Otros autores contemporáneos también las habían considerado. Anfinsen las había mencionado en el marco de su trabajo sobre la relación entre estructura y función de las proteínas, y ya hemos referido la familiaridad de Kimura con el trabajo de Sueoka. La diferencia en 1968 era que las

mutaciones neutras ya no eran tratadas como un caso hipotético, sino como la única manera de explicar las altas tasas de mutación de aminoácidos reportadas por los químicos de proteínas como Zuckerkandl, y la variabilidad genética que Lewontin y otros habían encontrado un par de años atrás [24].

Un año después Kimura derivó la sencilla y elegante ecuación de la teoría neutral de la evolución molecular: u=v (donde u es la tasa de sustitución de genes neutrales y v es la tasa de mutación neutral por gameto) [25].

Así pues, hay dos tipos de raíces en la transición que pasó de considerar las mutaciones neutras como un caso teórico o hipotético, a considerarlas la mejor descripción del proceso evolutivo a nivel molecular. Gracias a la labor de Ohta, Kimura concluyó que al extrapolar la tasa de mutación de una proteína a todo el genoma, la tasa de mutación resultaba altísima; este es un tipo de evidencia bioquímica y molecular de carácter experimental. Por otro lado, apelando al concepto de *costo de selección* de Haldane, que proponía que la selección eliminaría a una población con esas tasas de mutación, Kimura infirió que la gran mayoría de las mutaciones no debían tener valor selectivo, es decir, debían ser neutras, lo que es una inferencia de carácter teórico o matemático.

Como cuenta Provine, Kimura cautelosamente envió un borrador de su artículo a Wright, quien criticó que no había nada en él sobre la estructura de las poblaciones. Posteriormente, en 1973, la hipótesis se refinaría con la propuesta de Tomoko Ohta sobre la prevalencia de mutaciones *casi neutras* [26]. Si bien este no es el lugar para extendernos en el desarrollo ulterior de la TNEM y en otros desarrollos de la dupla Kimura-Ohta, debe recalcarse que, en la visión de ambos, sus más importantes contribuciones habían sido posteriores, en particular el desarrollo, por Ohta, de la teoría de los alelos casi-neutrales y su incorporación —en respuesta a Wright— de la estructura poblacional en dichos modelos matemáticos [27].

Por otra parte, es necesario enfatizar el carácter extraordinario del trabajo y las contribuciones de Ohta (1934-). Nacida y educada en un ambiente fuera de lo común en el Japón imperial, Ohta gozó de una educación abierta promovida por su padre (Mamoru Harada) y sus profesores. Tras estudiar agricultura en la Universidad de Tokyo y trabajar también en el Instituto Kihara de

Yokohama, estudió el doctorado en genética de poblaciones en la Universidad Estatal de Carolina del Norte. Este era un campo profesional, particularmente en Japón, donde era extraño encontrar a una mujer, y aun así se convirtió no sólo en la primera mujer japonesa en pertenecer a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, sino en recibir la medalla del mérito cultural y el premio Saruhashi, ambos en su natal Japón. Como ella lo narraba, la teoría de alelos casi-neutros fue el resultado de una síntesis peculiar:

> A finales de los sesenta se dio una tendencia por unir los datos bioquímicos y las teorías de la genética de poblaciones, y yo fui una atenta observadora de esta tendencia. Así que me enfoqué en las mutaciones que tienen efectos débiles debido a las restricciones funcionales de las proteínas. La teoría de la evolución casi-neutral se desarrolló al unir esos datos con las teorías de la genética de poblaciones [28].

3. EVOLUCIÓN NO-DARWINIANA: LA VERSIÓN DE KING Y JUKES

En 1969, Thomas Jukes y Jack King publicaron su propia versión de la teoría neutral, a la que provocativamente y contra el consejo del editor y uno de los revisores (Jim Crow), llamaron "teoría no-darwiniana" de la evolución molecular. El título anunciaba la tesis principal: los mecanismos de la evolución molecular eran distintos a los de la selección natural que actuaba a nivel de organismos y poblaciones. Con esto, se iniciaría el más fuerte debate entre la mayoría de los evolucionistas moleculares (aunque no todos apoyaban la teoría neutral) y los evolucionistas clásicos.

King y Jukes habían llegado a las mismas conclusiones de Kimura y se encontraban redactando su manuscrito cuando se toparon con su publicación de 1968 [29]. Lo primero que hicieron fue señalar un error de la propuesta de Kimura. No era la *alta* tasa de mutación, sino la *constancia* de la tasa de sustitución o evolución, es decir, el *reloj molecular*, la evidencia que daba la razón a Kimura acerca de la prevalencia de las mutaciones neutras y el mecanismo de la deriva génica. Igual de importante era que la versión de la teoría neutral de King y Jukes apelaba a una mayor

cantidad y variedad de evidencias, tenía mayor conexión con los hallazgos experimentales de la década previa, no se apoyaba en el (discutible) concepto del *costo de selección* y, de hecho, durante los primeros años sería la versión que más uso e influencia tendría entre los nuevos evolucionistas moleculares, quienes la consideraban más convincente [30]. A partir de entonces, el reloj molecular dejaría de ser exclusivamente una hipótesis de trabajo para calcular los tiempos de divergencia, para convertirse en la principal evidencia (controvertida) a favor de la dominancia de las mutaciones neutras a nivel molecular.

En otros capítulos nos hemos referido tangencialmente al trabajo del bioquímico Thomas Jukes (1906-1999) y del genetista Jack King (1934-1983), quienes representaban a la perfección la nueva integración de la bioquímica y la genética de poblaciones de la que hablaba Ohta. En los años cincuenta, el joven King había realizado una de las series experimentales con Wallace y Dobzhansky, en torno al efecto de las radiaciones en las poblaciones de moscas *Drosophila*. King había ayudado a establecer la evidencia de la escuela balanceadora de que una dosis aguda de radiación incrementaba ligeramente la adecuación de las poblaciones, lo que había alarmado a Muller —por sus consecuencias políticas en torno al control de las explosiones atmosféricas (ver capítulo cinco). Mas tarde King pasó varios años en la Universidad de California en Berkeley, y en Santa Barbara, y aparentemente, le gustaba caracterizarse como un "darwinista firme pero progresista [31]". Por su parte, la formación de Thomas H. Jukes (1906-1999) —nacido en Inglaterra— era claramente bioquímica. De hecho, había comenzado su carrera con un interés en la nutrición e importantes contribuciones sobre el papel de las vitaminas, en especial el complejo B. Durante gran parte de su carrera Jukes se encontró en Berkeley, donde frecuentemente había polemizado en torno a eventos contemporáneos, desde el papel del DDT hasta sostener un fuerte debate con Linus Pauling en torno al papel que éste le concedía a la vitamina C [32]. Como ya mencionamos antes, Jukes pertenecía a la escuela de la bioquímica general y comparada, y había publicado en 1966 un libro en torno a la evolución del metabolismo como parte de su participación en los programas de bioquímica y fisiología de la NASA.

En la versión de King y Jukes era aún más explícito el impacto primordial que tuvieron los desarrollos de la genética molecular en el pensamiento evolutivo, en particular el reciente descifra-miento del código genético que permitía conectar la secuencia de nucleótidos del DNA con la secuencia de aminoácidos de las proteínas. *Los cambios en el DNA y la estructura misma del código genético eran las fuerzas que dirigían la evolución a nivel molecular*, a través de la fijación azarosa de esos cambios (la deriva génica). Así pues, su principal argumento era que los mecanismos causales de la evolución eran distintos en los diferentes niveles de organización biológica. Al mismo tiempo, el artículo de 1969 tenía la intención de ser una crítica explícita de los constantes malos entendidos que le atribuían no sólo a evolucionistas de la vieja guardia, como Simpson, sino a sus colegas evolucionistas moleculares (ver abajo). De este modo, la afirmación de Simpson de que "la selección natural es el compositor del mensaje genético, y el DNA, el RNA, las enzimas y otras moléculas en el sistema son sucesivamente sus mensajeros", King y Jukes respondían que el cambio evolutivo no era impuesto desde "fuera" del DNA, sino que ocurría desde dentro de éste y que "la selección natural es el editor, no el compositor del mensaje genético [33]". La misma diferencia la manifestaban con los químicos de proteínas como Zuckerkandl y Pauling.

La principal evidencia a favor de la evolución neutral con que contaban King y Jukes provenía de la constancia de las tasas de cambio evolutivo de cada proteína en los linajes biológicos, esto es, el reloj molecular. Lo habían calculado, claramente, basándose en los trabajos contemporáneos de Zuckerkandl y Pauling sobre la evolución de las hemoglobinas, y de Margoliash y Smith sobre el citocromo C. En su artículo, King y Jukes mostraban además que los cálculos de cambio evolutivo de Kimura eran exagerados. La tasa real de cambio era compatible tanto con la selección natural como con la deriva génica y, de hecho, citaban ampliamente a los críticos de la noción de carga genética de Muller, haciendo explícito que su interpretación no tenía nada que ver con la escuela clásica. También corregían a Kimura, quien había sostenido el carácter neutral de la mayoría de las mutaciones genéticas, mientras que ellos calculaban que se trataba de un 5 a un 10 por ciento de todas las mutaciones que ocurrían a nivel

molecular. Una gran proporción de mutaciones debía ser deletérea para los organismos, y sólo una pequeña fracción podrían ser mutaciones adaptativas. Pero ese 5-10 por ciento de mutaciones neutras serían responsables de la mayoría de las mutaciones efectivamente fijadas en las poblaciones naturales. Muy pronto, después de la publicación de la versión de King y Jukes, Kimura modificó su argumento y sustituyó la alta tasa de evolución molecular por su constancia. Asimismo, estuvo de acuerdo en que las mutaciones neutrales eran sólo un porcentaje minoritario de las mutaciones a nivel molecular [34].

Vale la pena resaltar que King y Jukes habían llegado a esa menor tasa de evolución molecular porque tomaron en consideración al DNA-satélite, es decir, la presencia de una fracción de DNA sin funciones codificadoras aparentes (capítulo cuatro). Así, su extrapolación de los valores de sustitución de aminoácidos no tenían por qué extenderse a todo el DNA, sino sólo a la fracción de genes estructurales. Esta consideración les aseguraba una tasa mucho menor de sustitución de nucleótidos. Como hemos visto, el DNA satélite fue uno de los primeros fenómenos inesperados establecidos gracias al desarrollo del estudio de la genética y la evolución molecular.

La originalidad y radicalidad de la propuesta de King y Jukes, sin embargo, era más notoria en su controversia con sus colegas evolucionistas moleculares. En particular, polemizaban con la interpretación del reloj molecular, y el papel que debía tener el DNA, que habían desarrollado previamente Zuckerkandl y Pauling desde su perspectiva cercana a la biomedicina. Como ya mencionamos (capítulos tres y siete), en 1965 estos autores habían señalado que el hallazgo de la constancia en la tasa de evolución había sido un resultado "inesperado" de la interacción de los procesos contingentes de cambio ambiental y cambiantes presiones de selección. Sin embargo, estos autores no sacaron la conclusión neutral de este hallazgo, pues el *modelo* que habían propuesto era el de la flexibilidad estructural de las proteínas y la relativa conservación de su función. Este mecanismo de evolución molecular era imaginado por ellos como una causa "de corto plazo" que "jugaba un papel único en la determinación de las propiedades vitales" y el cual no debía perder de vista el proceso mucho más lento que tenía lugar en un nivel superior de organización

biológica, el de los organismos[35]. Así pues, el auténtico límite era el de la conservación de la función de una proteína, no el de su estructura, lo que daba pie a Zuckerkandl y Pauling para discutir el problema de la *adaptación*, no el de la deriva génica.

Estos autores no creían que la función de una proteína pudiera asociarse con todos y cada uno de los aminoácidos de su secuencia primaria. Más bien, hablaban de "regiones funcionales", que seguramente las unidades estructurales que estaban bajo presión de selección para preservar o incluso mejorar dicha función. Asimismo, postulaban que cada aminoácido podía cumplir una combinación de funciones, de manera que cuando un aminoácido era sustituido no podía inferirse qué función había realizado en esa región (carga, formación de enlaces, volumen o masa, por ejemplo). En contraste, para King y Jukes el problema central no era el de la adaptación o la función, sino el problema de la *fuerza motora* o *mecanismo causal* de la evolución a nivel molecular. Estaba claro que este mecanismo era el de la fijación por deriva génica de mutaciones selectivamente neutras.

El énfasis de King y Jukes en la fijación de mutaciones en el DNA como la fuerza motriz o *física* del cambio se fortalecía en su análisis de la estructura degenerada del código genético, las mutaciones silentes y la imposibilidad de conocer el número de mutaciones ocurridas en un mismo residuo. El DNA era una molécula, tan química como cualquier otra, que sufría cambios no siempre visibles y menos aún con un valor funcional o selectivo. La estructura de las proteínas está determinada por el código del DNA, y no a la inversa, repetían King y Jukes. Para ellos había simplemente dos perspectivas desde las cuales podía entenderse la evolución a nivel molecular:

> La primera es la del químico de proteínas, que ve el remplazamiento [de aminoácidos] exclusivamente ligado a la función. [...] Ciertos residuos son invariables porque son esenciales para la función enzimática. Esta visión tiende a empujar al DNA, como fuerza motora de la evolución, a un segundo plano.
>
> La segunda perspectiva, la cual suscribimos, es la de que la molécula de proteína es continuamente puesta a prueba por los cambios mutacionales que resultan de las sustituciones de bases y otros eventos mutacionales en el DNA. La selección natural filtra estos cambios. El hecho de que algunos aminoácidos estén más sujetos a

> cambios que otros en un conjunto de proteínas homólogas es una expresión primeramente de la naturaleza azarosa de las mutaciones puntuales, y sólo secundariamente de la función de una proteína.

Este es, en suma, el argumento de que la estructura primaria de las proteínas está determinada por la estructura del código genético, y no a la inversa, que el código refleje las necesidades funcionales de las proteínas. Era también un argumento original, predominantemente estadístico, que mostraba que la presencia y proporción de un aminoácido particular en diferentes proteínas era determinado por el número de codones que codificaban para él y de la probabilidad de que una mutación azarosa sustituyera al aminoácido anterior. Esto, por supuesto, hacía a la evolución biológica dependiente de procesos azarosos similares al movimiento browniano de la física. Nada más lejano a la búsqueda de autonomía de la biología a la que había aspirado la generación previa de evolucionistas.

Como vimos, no todos los evolucionistas moleculares compartían esta visión. En los debates que se sucedieron a la publicación de ambas versiones de la teoría neutral, el énfasis en la historicidad de la biología (contra la constancia de una tasa de cambio) y la necesidad de reflexionar sobre la función y la adaptación, representaron dos formas de estudiar la evolución biológica, y también mostraron los valores y territorios de dos identidades socioprofesionales en conflicto. Como ocurrió en 1962, frecuentemente estas diferencias se hicieron más intensas al introducirse el tema de la evolución del ser humano y su relación con los primates.

4. DEBATES E IDENTIDAD: EL RELOJ MOLECULAR Y EL TERCER ROUND DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PRIMATES

La respuesta a la teoría neutral, en sus dos versiones, no se hizo esperar. Los primeros en contestar al artículo de King y Jukes fueron Bryan Clarke y Rollin Richmond, quienes ofrecieron contrargumentos a cada uno de los argumentos y evidencias del artículo de 1969 [36]. La respuesta a Kimura y a Ohta sería más compleja y en realidad tomaría cerca de dos décadas. Dado que Kimura utilizaba el método de ecuaciones de difusión, y era un

experto en el tratamiento de procesos estocásticos (habilidad que pocos biólogos tenían en ese momento), él y Ohta pudieron desarrollar distintos modelos y escenarios en los que la constancia de la tasa de evolución era explicada junto con la alta proporción de polimorfismos en las poblaciones naturales [37].

En 1971 se organizó el Sexto Simposio Berkeley de Matemática Estadística y Probabilidad, y una sesión entera se dedicó a la discusión de la evolución darwiniana, neodarwiniana y no-darwiniana. James Crow fue encargado de presentar las distintas posturas. Como narra Dietrich, Crow naturalmente se sentía inclinado hacia la interpretación neutral, aunque tenía mayores reservas que Ohta y Kimura. Para él (y esta fue una postura que hasta la actualidad ha sostenido la mayoría de los genetistas de poblaciones) la teoría neutral era sobre todo valiosa porque ofrecía predicciones cuantitativas y una hipótesis nula que podrían ser puestas a prueba, destrabando así el viejo debate entre la escuela clásica y la balanceadora [38].

Por su parte, Lewontin y Ledyard Stebbins, que estaban presentes en el mismo simposio, atacaron la teoría de Kimura como una hipótesis que pudiera ponerse a prueba. De acuerdo con ellos, en su forma más simple la teoría predecía que las frecuencias alélicas variarían dramáticamente de una población a otra. Sin embargo, de acuerdo con sus observaciones, las poblaciones distantes de *Drosophila pseudoobscura* y *willinstoni* mostraban frecuencias muy similares. Como nunca podría eliminarse en papel de la migración en la alteración de estas frecuencias, la teoría neutral era imposible de probarse o refutarse. Ni Lewontin ni Stebbins negaban la presencia de mutaciones neutras y de deriva génica, pero sostenían que no se había resuelto de manera definitiva la naturaleza de los mecanismos, y en su participación alentaron la necesidad de desarrollar aún más investigación [39].

En los siguientes diez años se desarrollarían numerosas pruebas de la "hipótesis" neutral. Ahora bien, como ocurre en los debates científicos, la acumulación de datos electroforéticos de variabilidad en las poblaciones naturales no resolvía las diferencias de manera convincente para las posturas rivales. Cada grupo de datos podía ser interpretado de diferente manera por los distintos bandos. Así, por ejemplo, Dietrich narra cómo un número de pruebas sugeridas por Warren Ewns en 1972, y luego

refinados por Geoff Watterson en 1977, fueron diseñadas para analizar los datos electroforéticos. Sin embargo, cuando se aplicaron dichas pruebas no tuvieron el poder estadístico para discriminar entre una hipótesis y otra. La consecuencia de esto fue que cada vez más los neutralistas pusieron más peso en el argumento del reloj molecular [40].

En 1971 Ohta y Kimura reafirmaron que la extraordinaria constancia de la tasa de evolución de cada proteína a lo largo de vastos periodos de tiempo era, hasta ese momento, la evidencia más fuerte a favor de la teoría neutral [41]. Como vimos, un par de años antes Kimura había mostrado que, para el caso de las mutaciones neutras, la tasa de sustitución era igual a la tasa de mutación. Debido a que esta última era considerada como resultado de un proceso estocástico semejante al decaimiento radioactivo, de nueva cuenta podía relacionarse al cambio evolutivo con un proceso físico estocástico. Para los oponentes de esta visión, en cambio, la tasa de sustitución (evolución) se encontraba sujeta a cambios en la presión de selección y a la estructura de las poblaciones naturales. Como fuera, el reloj molecular se convirtió en el objeto más disputado de la contienda.

El reloj, sin embargo, no era entendido, ni interpretado, ni utilizado de la misma manera por todos los practicantes del estudio de la evolución a nivel molecular. Como vimos en el capítulo anterior, y en el capítulo tres, la idea de que el número de diferencias en aminoácidos (la medida de distancia), o el porcentaje de hibridación de ácidos nucleicos entre dos especies, pudiera ser relacionado sencillamente con el tiempo de divergencia de esas especies, había sido parte del pensamiento de los evolucionistas moleculares por varios años. En ese sentido, el reloj molecular tenía un uso como simple instrumento del trabajo comparativo. Había nacido en los intentos por establecer clasificaciones y filogenias utilizando los datos moleculares. Ahora, con el tratamiento matemático y los argumentos (causales, y en términos de fuerzas y mecanismos de King y Jukes), el reloj molecular se había convertido en un objeto de otro tipo. Era un concepto, pero también podía entenderse su existencia (o no) como la principal evidencia a favor o en contra de la teoría neutral. Lo interesante es que los objetos científicos se caracterizan por una gran flexibilidad interpretativa; y el reloj molecular jugó este variado papel

en el escenario de confrontación. Parte de la interpretación matemática o estadística que se dio de este concepto en los siguientes años se puede resumir en la pregunta de qué tan constante era o no el reloj molecular. Walter Fitch y Charles Langley, por ejemplo, argumentaron que la tasa de evolución no era tan constante en diferentes linajes como cabría esperar de un reloj molecular (por más que hubiera cambios estocásticos en su variación) [42]. Morris Goodman y otros se unieron a esta línea de argumento, sosteniendo que el reloj se "alentaba" en el linaje de los grandes primates (ver capítulo seis), en medio de un debate que revisaremos adelante.

Kimura dio una respuesta fuerte a estas críticas. En 1983, por ejemplo, básicamente sostuvo que ponerse a discutir si el reloj se mantenía constante o variaba de linaje en linaje, era equivalente a no querer ver ni analizar el bosque por detenerse en los árboles. Conforme se fue mostrando que la variabilidad del reloj molecular era más grande de lo que se pensaba inicialmente, se fue aceptando la propuesta de John Gillespie de un reloj molecular "episódico", el cual podría explicar de mejor manera los patrones de sustitución que se encontraban a nivel molecular [43]. La situación finalmente se inclinó al bando seleccionista con la introducción en la década de los ochenta de datos de secuenciación de DNA y pruebas estadísticas más sofisticadas que lograron discriminar entre ambas hipótesis, como las desarrolladas por Martin Kreitman (un alumno de Lewontin) [44].

Si regresamos al papel que jugaron los debates en torno a la teoría neutral y al reloj molecular en el establecimiento de la nueva disciplina, vale la pena situarnos a finales de los sesenta e inicios de los setenta, cuando uno más de los debates en torno a la evolución de la especie humana y los primates dividió a los evolucionistas, aunque acercó lo suficiente a quienes compartían la perspectiva molecular. En este caso, a diferencia del anterior, el reloj molecular jugó un papel distinto: el de un *instrumento de cálculo para establecer tiempos de divergencia*. Señalemos que la virulencia del debate (debido a tratarse del tema polémico de la evolución humana) y la coincidencia temporal con el inicio del debate teórico al que nos referimos provocaron que ambas cuestiones se convirtieran en una.

Probablemente los defensores más estrictos del reloj molecular, en una arena distinta a la de King, Jukes, Kimura y Ohta, fueron

el bioquímico neozelandés Allan Charles Wilson (1934-1991) y su estudiante de doctorado el antropólogo Vincent Sarich, de la Universidad de California en Berkeley, quienes trabajaban en la evolución de albúminas de primates. Wilson había iniciado su carrera haciendo bioquímica comparada y utilizando técnicas inmunológicas para establecer relaciones evolutivas, como la reacción de fijación del microcomplemento. Desde mediados de los sesenta Wilson estaba convencido que el enfoque molecular al estudio de la filogenia (que llamaba taxonomía bioquímica) era el único que podría medir "el grado de homología genética entre especies" y permitiría hacer grandes contribuciones de los bioquímicos a la taxonomía [45]. En esos años, comenzó a colaborar con el joven antropólogo Vincent Sarich (de quien ya hemos hablado por su posterior intervención en el "escándalo de la hibridación" y la tricotomía de los primates; ver capítulo cuatro).

Utilizando técnicas como la fijación del microcomplemento, Wilson y Sarich comenzaron a comparar la reactividad inmunológica de las albúminas de veintidós especies de primates. Los datos obtenidos resultaron una primera prueba del valor de su técnica, ya que las distancias y relaciones entre las especies de primates coincidían con la filogenia aceptada para estas especies. En 1967, Sarich y Wilson comenzaron a argumentar que sus datos apoyaban la existencia de un ancestro común a los humanos y primates más cercano de lo que se había supuesto hasta entonces. En diciembre de ese año publicaron un revolucionario y polémico artículo en *Science*, donde afirmaban que sus datos sugerían un tiempo de divergencia de gorilas, chimpancés humanos de alrededor de 3 a 5 millones de años, muy por debajo de la cifra comúnmente aceptada por los paleoantropólogos, que entonces rondaba entre 9 y 30 millones de años [46].

Su conclusión, pues, difería fuertemente de la posición generalmente aceptada con base en caracteres morfológicos, e incluso con la postura de Morris Goodman también obtenida con técnicas inmunológicas. Goodman, como vimos, también había utilizado datos serológicos y en 1962, en el marco de la Conferencia Wenner-Gren, había sostenido (desatando la furia de Simpson) que los humanos, gorilas y chimpancés debían ser agrupados en la misma familia. Lo interesante es que Goodman (que en muchos sentidos era un personaje "ajeno" a la mayoría de los evolucionistas mole-

culares) sostenía que el parecido entre estas tres especies, y su cercanía, se debía a una disminución de la tasa de evolución en ese linaje, en comparación con la tasa de cambio de los monos del viejo mundo. Goodman explicaba esta disminución por una creciente presión de selección y restricciones funcionales en las proteínas conforme un linaje evolucionaba. Este conservadurismo, a su vez (recordemos que Goodman trabajaba en una escuela de medicina) lo atribuía a que las posibles incompatibilidades inmunológicas entre la madre y la cría habrían limitado la extraordinaria evolución del sistema nervioso en los primates y "el hombre [47]".

Sarich y Wilson no podían estar más en desacuerdo, y enarbolaron el reloj molecular para argumentar que sus datos inmunológicos sugerían un tiempo de divergencia reciente para humanos, chimpancés y gorilas. Al hacerlo, no sólo se enfrentaron a Goodman, sino a todos los evolucionistas y antropólogos que trabajaban con caracteres morfológicos [48]. Más aún, lo particularmente interesante de este debate fue que Sarich y Wilson, además de defender el reloj molecular y poner a prueba la interpretación paleoantropológica de un ancestro común a los primates bastante más antiguo que el sugerido por sus datos, sostuvieron que las diferencias se debían a que a nivel organísmico operaban fuerzas evolutivas distintas a las moleculares (es decir, invocaron un argumento similar al de King y Jukes).

Según Dietrich, Wilson estuvo particularmente interesado en promover esta nueva visión de la evolución de los primates. En presentaciones públicas, conferencias y publicaciones, invocaba frecuentemente la paradoja de que a nivel morfológico era posible observar la acción de la selección natural, mientras que a nivel molecular se observaba la fijación de mutaciones neutrales y la acción de fuerzas estocásticas:

> La evolución molecular ocurre de manera bastante regular con respecto al tiempo. En contraste, la evolución organísmica clásicamente se considera un proceso irregular, con algunas especies (por ejemplo los mamíferos placentarios) cambian rápidamente, mientras que otros (por ejemplo, las ranas) cambian lentamente. La paradoja puede ser resuelta postulando la fijación al azar de mutaciones que producen sustitución de aminoácidos que no tienen efecto, ni favorable ni desfavorable, sobre las proteínas, por lo tanto tampoco lo tienen en la anatomía, fisiología o comportamiento [49].

De esta manera Wilson lograba separar el mundo en diferentes niveles de organización, y si bien permanecía su propuesta de un ancestro común más reciente para todos los primates, quedaba espacio para una biología evolutiva organísmica, y para una biología evolutiva del nivel molecular.

5. LA INTEGRACIÓN SOCIOPROFESIONAL DE TRADICIONES Y LA CONSOLIDACIÓN DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR

En 1971 se publicó el primer número del *Journal of Molecular Evolution*, con Emilé Zuckerkandl como editor en jefe. El concepto de moléculas informacionales y la búsqueda por las causas de la evolución a nivel molecular se encontraban en el centro de su política editorial. Esta publicación se definía como el foro idóneo para comunicar los resultados de la investigación en problemas tan diversos como el origen de la vida, la construcción de árboles filogenéticos y los nuevos problemas asociados con la discusión de la teoría neutral de la evolución molecular. Los dos más amplios programas de investigación en el campo de la evolución molecular, la construcción de filogenias y la discusión en la genética de poblaciones de los mecanismos de la evolución, quedaban integrados en una misma publicación [50]. La revista marcaba un hito importante en la consolidación profesional de la evolución molecular, ya no como un campo de estudio, sino con un carácter disciplinario. Su política editorial, de hecho, demarcaba qué quedaba dentro y qué quedaba fuera. Sin embargo, y pese a su importancia, no puede decirse que con este acto "fundacional" se creara la disciplina de la evolución molecular.

El estudio de la evolución al nivel molecular ocupó, desde el principio, a formas de trabajo y tradiciones científicas distintas, al integrar —en el nombre mismo, reiteramos— la tradición naturalista de la biología con la experimental. En general, podemos distinguir al menos tres grupos de tradiciones, con distintos objetivos y métodos, que participaron en la molecularización de la biología evolutiva. En primer lugar, aquellos interesados en la "taxonomía molecular" o la "química paleogenética". Para ellos, las prácticas de colección, comparación y clasificación que han caracterizado a la historia natural, jugaron un papel fundamental. El objetivo epistémico central de este tipo de tradiciones es la

construcción de clasificaciones y, en última instancia, de filogenias moleculares que representen los patrones de evolución a nivel molecular. Además del desarrollo de nuevas formas de análisis comparativo (nutridas por las escuelas feneticista y posteriormente cladista), estas formas de trabajo incluyeron la construcción de colecciones de moléculas, de sueros y antisueros, y de datos digitales a mediados de la década de 1960. La principal diferencia con las tradiciones no moleculares de la historia natural, por supuesto, fue el uso de caracteres que buscaban (que no fácilmente lo lograban) ser cuantitativos: proporciones de hibridación, fuerza de una reacción serológica, o número diferencias o similitudes en secuencias de aminoácidos. Este tipo de datos pretendían ser *objetivos*, en el sentido de que el juicio (subjetivo), la autoridad y la experiencia del investigador (como ocurría en la paleontología) dejaran lugar a mediciones cuantitativas de distancia o similitud. Hemos visto en los capítulos anteriores que esta aspiración fue frecuentemente cuestionada y problematizada, y aun así, el ideal característico de los nuevos taxónomos moleculares ha sido contar con caracteres discretos y cuantificables, que lo distancien de la pretendida subjetividad de la taxonomía morfológica [51]. A esta tradición pertenecen los intentos de los serólogos e inmunólogos: Nuttall, Boyden, Goodman, Sarich, Wilson; también el trabajo inicial de Bolton y Britten de hibridación de DNAs, y por supuesto los trabajos de Ahlquist y Sibley. Existieron también, como vimos, algunos intentos tempranos para usar los datos electroforéticos en este marco. Sin embargo, las prácticas que tuvieron mayor impacto en la trasformación del trabajo de clasificación y elaboración de filogenias fueron las relacionadas con la *secuenciación*, primero de proteínas y luego de ácidos nucleicos. Éstas permitieron dar medidas de distancia y similitud que parecían eliminar toda ambigüedad, aunque pronto surgieron debates y problematizaciones [52]. Margoliash, Zuckerkandl, Emil Smith y muchos otros químicos de proteínas contribuyeron con la realización de las primeras comparaciones, con ayuda de Fitch, Dayhoff, Joe Felsenstein y muchos otros para la automatización de estas comparaciones mediante el uso de computadoras [53].

Un segundo tipo de tradiciones lo constituyeron las tradiciones experimentales de la naciente biología molecular. En esta área se ubican las prácticas experimentalistas del estudio de fenómenos

en el laboratorio, como los estudios sobre la estabilidad de la doble hélice que condujeron al establecimiento de la renaturalización del DNA y posteriormente a la hidridación de las cadenas complementarias de DNA y RNA, o de DNA de dos especies diferentes. Fue en el marco de estas formas de trabajo, que incluyeron variaciones en los métodos experimentales, y el uso de fenómenos de laboratorio como instrumentos de la investigación, que se estableció que una fracción de los genomas eucariontes consiste de secuencias medianas (de unos 400 pdb) altamente repetidas, o DNA-satélite, por el equipo de Bolton, Britten y los posdocs Waring y Kohne (capítulo cuatro). Este fue un hallazgo no predecible por ninguna teoría de la evolución o del desarrollo de los seres vivos.

Por último, se encuentran lo que podríamos llamar tradiciones o formas de trabajo teórico-matemático de la biología. En estas predomina la construcción de modelos matemáticos más o menos generales en torno a la relativa importancia de algunas fuerzas y variables (como la tasa de mutación o de selección) que afectan a las poblaciones. Estas tradiciones operan bajo una serie de supuestos o hipótesis, como el tamaño y la estructura de una población. Su objetivo es encontrar el balance necesario (dependiendo del problema y de consideraciones estrictamente pragmáticas) entre generalidad, realismo y precisión, como bien lo señaló Richard Levins en "The strategy of model building in population biology", uno de los más influyentes artículos en la biología, escrito en 1966. El debate entre la escuela clásica y la balanceadora, el desarrollo de modelos de evolución casi-neutral o de alelos infinitos por Kimura y Ohta, o la interpretación de las grandes cantidades de polimorfismos presentes en las poblaciones naturales por Lewontin, son todos ellos ejemplos de investigaciones de tipo teórico-matemático en la biología.

Sería un error creer que lo que distingue a estas tres formas de trabajo es la realización o no de experimentos. Como hemos visto, en todos los grupos de trabajo y respectivos programas de investigación tuvo lugar la realización de experimentos y la obtención de datos experimentales. Lo distintivo es el lugar que ocupan esos experimentos con relación a los fines epistémicos más importantes de una determinada forma de trabajo: ya sea que se realicen para obtener datos para una comparación, o para probar o refutar una hipótesis (teórica), o si ellos mismos son generadores de

sorpresas. Pero entonces, si estas tradiciones son tan distintas, y tuvieron desarrollos tan independientes en la historia que hemos descrito en los capítulos anteriores, persiste una pregunta: ¿Cómo se integraron estas diversas formas de trabajo y estos distintos objetivos dentro del paraguas de una sola disciplina científica?

En otros trabajos he dado una respuesta elaborada y detallada, desde el punto de vista de la filosofía y la historia de la ciencia, de qué procesos fueron responsables por la consolidación de la evolución molecular [54]. En resumen, no son las teorías las que mantienen unidos a los integrantes de una disciplina, sino algunos conceptos "aglutinadores", en este caso las moléculas *informacionales* y el *reloj molecular*, así como los debates en contra de (o *en distinción con respecto a*) otras comunidades de científicos, como los evolucionistas organísmicos. Fueron estos dos elementos los que dotaron a los evolucionistas moleculares de una identidad socio-profesional que los separó definitivamente del resto de biólogos moleculares y de evolucionistas organísmicos.

Esto quiere decir que los nuevos evolucionistas moleculares compartieron no sólo la idea de que las *moléculas informacionales* eran excelentes caracteres para reconstruir la historia de la vida e indagar sus mecanismos, sino también una serie de valores epistémicos y culturales (tal vez también *políticos* en un sentido amplio del término) asociados con ese concepto. Por ejemplo, la convicción de que las moléculas informacionales eran *superiores* a los caracteres morfológicos, proveían datos más directos del proceso evolutivo y, sobre todo, eran *cuantificables*, pues los evolucionistas moleculares daban el más alto valor a la búsqueda o persecución de la objetividad de sus métodos. Asimismo, para ellos el *reloj molecular* constituyó un objeto polivalente: un instrumento en manos de los taxónomos moleculares para establecer la longitud de las ramas del árbol evolutivo, al mismo tiempo que la pieza de evidencia crucial para probar la teoría de la evolución neutral o la seleccionista a nivel molecular. Si el reloj molecular surgió en el marco de las formas de trabajo *comparativo* (en realidad surgió más de una vez, igual que las mutaciones neutras), su afianzamiento y papel crucial se dio en el marco de las discusiones *teóricas* de los mecanismos de evolución. Cada tradición lo usó de distinta manera y lo dotó de diferentes significados. No es necesaria la *unificación* (¿de qué?) ni la reducción de múltiples significados a

uno solo para mantener unido a un grupo de científicos. Nadie necesita ponerse de acuerdo en una caracterización monolítica de los conceptos centrales en el dominio de una disciplina. Hay bastante espacio para todos. Basta con que existan unos cuantos elementos comunes de un concepto, que sean aceptados por todos (por ejemplo, que las moléculas informacionales son las proteínas y los ácidos nucleicos; y que el reloj molecular se refiere a la tasa de sustitución constante), para que un concepto cumpla un papel *integrador* y *organizador* de un amplio programa de trabajo. La publicación de la teoría neutral de Kimura y la teoría de la evolución no-darwiniana de King y Jukes no hicieron más que alinear el trabajo de distintos tipos de evolucionista molecular en distinción de otra comunidad con diferentes convicciones teóricas. No todos los evolucionistas moleculares de esas décadas (entre fines de los sesenta y de los ochenta) fueron neutralistas, pero todos creían que el reloj molecular y las moléculas informacionales debían jugar un papel fundamental en la resolución de la disputa.

Cuando en 1970 la editorial de origen alemán Springer-Verlag se acercó a Emilé Zuckerkandl para proponerle el lanzamiento de una revista dedicada exclusivamente a publicar los avances en el campo de la evolución molecular, era claro que había un campo de investigación establecido, un número interesante de practicantes y un público lector suficientemente amplio como para embarcarse en la empresa. El primer número incluyó un artículo central de Kimura, y pronto los practicantes de la disciplina lo adoptaron como el foro que no los dejaría excluidos de otros *journals,* como había ocurrido con *Evolution*, ni perdidos entre otros temas que no eran los propios.

Una década después, un grupo de evolucionistas moleculares encabezados por Walter Fitch y Masatoshi Nei, que se sentían particularmente distantes del proyecto original de Springer Verlag, fundaron una segunda revista. Desde su punto de vista, la filial Springer de Nueva York se había acercado a Zuckerkandl, y no a la "comunidad". Además, se quejaban, los precios de la publicación eran tan elevados que muchas universidades no estaban suscritas, y a eso se sumaban los largos lapsos de tiempo transcurridos entre el envío y la publicación de un artículo [56]. En 1982, en el marco de un simposio sobre "La evolución de genes y

proteínas" que se llevó a cabo en la Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook, se fundó un segundo *journal*, *Molecular Biology and Evolution*, cuyo editor en jefe era Fitch, y cuyo editor ejecutivo era Masatoshi Nei. De acuerdo con Nei, el editor Alan Liss (que luego se fusionaría con John Wiley Pub. Co.) se acercó a él para que publicara monografías en torno a los temas de la evolución molecular. Nei hizo una contrapropuesta: publicar una nueva revista en el área, a lo que Liss contestó de manera entusiasta [57]. Acto seguido, en el evento de Stony Brook, Nei organizó una sesión a la creación de dicho *journal*. Sus objetivos serían: "a) promover una mejor comunicación entre los biólogos moleculares y los evolucionistas; b) publicar rápidamente los manuscritos; c) la revista sería controlada y propiedad de la comunidad de evolucionistas moleculares, y d) debía tener un público lector internacional a un precio razonable [58]."

Al final, se decidió que la nueva publicación se llevaría a cabo con la editorial de la Universidad de Chicago (*The University of Chicago Press*), que ofreció un precio razonable. El *journal* pertenecería a la *comunidad*, que en ese momento consistía de una asociación formada por Fitch, Nei y otros dos editores asociados. El contrato se firmó en marzo de 1983, y para diciembre se había publicado el primer número. Pronto se convirtió en una segunda opción de publicación para la creciente comunidad. Finalmente, en 1990, Nei y Fitch discutieron la posibilidad de transformar su pequeña asociación en una sociedad abierta que fuera la dueña de la revista. Así, en un simposio realizado en 1992, en la Universidad de Pennsylvania, se estableció formalmente la *Society for Molecular Biology and Evolution*, con una donación inicial de la Alfred P. Sloan Foundation por 30 mil dólares (que luego agregó otros 60 mil), y la participación de importantes científicos como Leroy Hood, Waltter Gilbert, Roy Britten y otros casi trecientos científicos presentes. El primer presidente fue también Fitch, quien estableció de su bolsillo un premio anual al mejor artículo escrito por un estudiante en el área [59].

A principios de los ochenta, se hizo más claro que los conceptos, herramientas y teorías de la evolución molecular habían permeado los programas de enseñanza a nivel licenciatura y posgrado en las grandes universidades de todo el mundo. Sin embargo, debido a la mayor rigidez de los límites disciplinarios en las universida-

des, la creación de nuevos departamentos de evolución molecular no fue tan obvia como la creación de revistas. Con frecuencia, el estudio molecular de la evolución se ubicó en departamentos de zoología (Oxford), de biología molecular y celular (Harvard) o de ecología y biología evolutiva (Universidad de California en Irvine, y muchas otras). Con todo, sí existen unos cuantos departamentos que llevan el nombre de la disciplina alrededor del mundo, como el Departamento de Evolución Molecular de la Universidad de Uppsala, o el Departamento de Botánica y Evolución Molecular del Instituto y Museo de Investigación Senckenberg en Frankfurt.

Estas instituciones (revistas, sociedades, departamentos universitarios) reflejan el carácter diverso de las prácticas enmarcadas por el uso de herramientas moleculares en el estudio de la evolución, y de conceptos integradores como las moléculas informacionales y el reloj molecular.

Las disciplinas científicas establecen campos de interés y de poder en las estructuras académicas del conocimiento. Como tales, sus practicantes se involucran en disputas por el reconocimiento de autoridad y prestigio; al mismo tiempo, redibujan y construyen problemas, conceptos, objetivos y valores que les dan identidad. Las disciplinas científicas son entes históricos: sus fronteras son delimitadas por procesos contingentes. Por lo mismo, también eventualmente desaparecen.

CONCLUSIONES. LAS TRANSFORMACIONES Y RECONFIGURACIONES DE LA BOLOGÍA A INICIOS DEL SIGLO XXI

Cincuenta años después de los primeros intentos por comparar secuencias de aminoácidos de proteínas homólogas con el auxilio de computadoras, las prácticas y la estructura disciplinaria de la biología evolutiva han sido profundamente transformadas. Hoy en día, se dice, la biología es una más de las ciencias de la información. Si bien, como la mayoría de las declaraciones totalizantes, esta afirmación es en buena parte incorrecta —pues hace caso omiso del papel fundamental e inevitable del trabajo de campo y de laboratorio en la producción de conocimiento biológico contemporáneo— es innegable que la biología se ha visto profundamente transformada en las últimas décadas. Lo que el historiador Joel Hagen llamó "el punto de vista estadístico [1]" (*the statistical frame of mind*) permea una buena parte de las decisiones metodológicas en el quehacer cotidiano de los biólogos. Las bases de datos acumulan cantidades inmanejables de secuencias de DNA —de variable calidad— de innumerables especies. Los distintos tipos disponibles de software para el análisis comparativo automatizan la construcción de árboles filogenéticos y, a la mayoría de practicantes, le ofrecen en una caja negra las decisiones tomadas por un programador, en aras de incrementar la objetividad de los métodos comparativos y de sus conclusiones. Las computadoras, también, corren pruebas que apoyan o problematizan las hipótesis de evolución neutral o seleccionista para un gen o conjunto de genes.

Toda esta automatización computarizada, sin embargo, sería imposible sin la trayectoria histórica y diversa que se narra en este libro. Las bases de datos (de secuencias de aminoácidos o de DNA), creadas a fines de los ochenta en su forma actual, fueron diseña-

das de manera que sirvieran para la extracción de "información" que solamente sería accesible mediante el análisis comparativo. Son herederas de las colecciones de museos y gabinetes, y descienden directamente de las colecciones de moléculas que proliferaron tras la Segunda Guerra Mundial, con el doble propósito de conocer las moléculas anómalas causantes de la enfermedad, y de proveer respuestas (prácticas y teóricas) frente a las ansiedades de la época, como la radiación y la salud pública en las zonas pobres del planeta. Biomedicina y estudios evolutivos, hemos visto, han ido de la mano a partir de la segunda mitad del siglo veinte. Sin embargo, a diferencia de las actuales colecciones de organismos en un museo de historia natural, o de sueros y moléculas en un banco de sangre, estas secuencias de nucleótidos (o aminoácidos) poseen la autoridad epistémica de proveer datos fundamentales, debido a su carácter discreto, altamente compatible con la representación digital de las modernas computadoras [2].

Estos desarrollos se vieron exponencialmente financiados y promovidos gracias al *Proyecto Genoma Humano* en la última década del siglo veinte, cuyos objetivos incluían no sólo la secuenciación del genoma humano, sino también el desarrollo de tecnologías de análisis de esa información [3]. Este proyecto transnacional incluyó un número creciente de especies, mediante las cuales se aspiraba a encontrar similitudes estructurales (es decir, comparaciones) que permitieran obtener indicios de una función evolutivamente compartida (anotación de genomas). En el origen de la genómica comparada, entonces, se encuentran algunas de las herramientas que al principio fueron utilizadas en los estudios evolutivos [4].

La introducción de computadoras, la construcción de bases de datos, y el desarrollo de numerosas herramientas analíticas (software) ha impactado también la estructura y colaboración de la red global de investigadores en el campo de la evolución molecular. Grupos de trabajo centrados en el análisis de secuencias se encuentran generalmente distantes de los centros de producción de datos, los cuales pueden a su vez consistir simplemente en instalaciones (*facilities*) que subcontratan el trabajo de otros. Estos centros de secuenciación ya no sólo se concentran en los Estados Unidos y en Europa; en el mercado de conocimiento actual, China y Corea del Sur compiten a la par. Más aún, en el caso de los

evolucionistas moleculares, sus objetivos y herramientas se funden con las de la genómica comparada, y por ende forman parte de un continuo que une —desde sus orígenes— a la biomedicina con el estudio de la base molecular de la evolución. Si bien estos temas han quedado fuera de este libro (para ser desarrollados posteriormente), es indudable que una trayectoria histórica une los primeros esfuerzos de Zuckerkandl, Margoliash, Britten, Fitch y Dayhoff, con la práctica de la biología contemporánea.

En resumen, la organización social y económica de la biología contemporánea ya no es la misma que la de la posguerra. Otros actores, tecnologías e intereses intervienen en la forma cómo se lleva a cabo la investigación. Ésta ha impactado también radicalmente la manera como concebimos la historia de la vida. Tal vez no haya un caso más representativo de lo anterior que el lugar distinguido que hoy en día ocupan los "microbios" (es decir, las células procariontes) en nuestra reflexión sobre el carácter y diversidad de la vida [5].

Como señalé en el primer capítulo, la bioquímica comparada y la serología pretendían, desde la primera mitad del siglo veinte, que el estudio molecular de los seres vivos fuera particularmente útil en el caso de la clasificación y evolución de las bacterias, en las que el enfoque morfológico era prácticamente inaplicable. Probablemente nuestra visión acerca de la evolución y clasificación de estos organismos sea la que más se ha transformado con el uso de las herramientas moleculares. Los primeros estudios sobre las relaciones filogenéticas de los microorganismos utilizaron una variedad de secuencias de aminoácidos y de nucleótidos [6]. Sin embargo, pronto se seleccionó la subunidad pequeña del RNA ribosomal (SSU rRNA) como la mejor molécula, debido a su presencia universal entre los procariontes, su estructura altamente conservada, su constancia funcional, sus tasas de variación predecibles de acuerdo con las diferentes regiones, y a la relativa facilidad de su secuenciación [7].

El análisis de las secuencias de estos genes en los procariontes, llevó al microbiólogo molecular Carl Woese a concluir que en realidad este grupo estaba compuesto de dos grandes conjuntos: los archaea y las bacterias. En sí mismo, este resultado provocó enormes cambios en la visión de la evolución, ya que la dicotomía procarionte-eucarionte fue sustituida por una división tripartita

de la vida [8]. La división dicotómica entre eucariontes y procariontes podría tener validez organizativa, pero no tenía significado filogenético [9]. Asimismo, el trabajo con los genes de RNA ribosomal fue desarrollado por muchos microbiólogos en Estados Unidos, Europa y Canadá, donde Ford Doolittle y Michael Gray realizaron importantes avances. La conclusión es que los grupos de bacterias y archaeas probablemente tenían mayor diversidad biológica que los animales y plantas juntos.

Sin embargo, el panorama comenzó a complicarse, ya que diferentes marcadores moleculares conducían a resultados contradictorios. Los primeros desacuerdos surgieron en los años setenta, según reconstruyen O'Malley y Bouchard, y los investigadores pensaron que se trataba de diferencias raras que eventualmente se salvarían al contar con más datos de secuencias. Después, los problemas, lejos de desaparecer, se hicieron más complejos. Una hipótesis que fue ganando presencia para comprender por qué los árboles filogenéticos de las bacterias no se comportaban como se esperaba, fue la de la transferencia genética lateral u horizontal (LGT). Esta hipótesis decía que las anomalías de los árboles filogenéticos de bacterias se debían a la transferencia interespecífica de material hereditario mediante conjugación, transducción, transformación o transporte de vesículas de las membranas [10]. Si bien existía evidencia a favor de la transformación y de otros procesos de transferencia genética horizontal desde los años cuarenta, se pensaba que era una peculiaridad de ciertas cepas. En décadas posteriores, sin embargo, se reconoció que era un mecanismo bastante difundido entre las bacterias, y ya en los años cincuenta se estableció como el mecanismo por el cual las bacterias adquirían resistencia a los antibióticos. En la siguiente década, comenzó a especularse acerca de la magnitud y las consecuencias de este proceso, llegándose al extremo de sugerir un solo genoma inmenso, colectivo, característico de los procariontes [11].

La acumulación de datos de secuencias no solucionó el problema. A mediados de la década de 1990, los análisis de genomas completos continuaron cuestionando el paradigma de la transmisión hereditaria vertical, porque cada vez más DNA atípico no encajaba en los patrones organísmicos o de especies. A diferencia de los genes individuales, el análisis de genomas completos no

podía ser tan fácilmente caracterizado como un sesgo debido a un error de muestreo. Los nuevos datos genómicos mostraban que eubacterias y arqueobacterias compartían más genes de lo que se había creído. Curiosamente, Ernst Mayr lideró a quienes pensaban que tal vez no eran tan distintos: ya en 1990, en una carta publicada en *Nature* se había quejado de que la partición tripartita no hacía sentido y que era absurdo —una vez más— pretender que la información de unos cuantos genes pudiera sustituir el trabajo del taxónomo. Según Mayr, los procariontes de ninguna manera poseían el grado de diversidad biológica que era aparente en los eucariontes [12]. Woese respondió que la visión de Mayr de la evolución se daba "de arriba hacia abajo", mientras que su visión era "de abajo hacia arriba". Lo importante es que este cuestionamiento se dio cuando más se ponía en duda la viabilidad de los tres dominios.

El reconocimiento de la enorme distribución del fenómeno de la transferencia genética horizontal cuestionaba tanto la representación del árbol ramificado de la filogenia de las bacterias, como el carácter jerárquico (inclusivo) de las clasificaciones filogenéticas. Entre más datos se publicaban, más incertidumbre se generaba. Algunos importantes microbiólogos, como Ford Doolittle, comenzaron a pensar que mientras las moléculas de DNA registraban la mayor parte de la historia en el caso de los eucariontes, no ocurría lo mismo con los procariontes. La empresa entera de construir árboles filogenéticos parecía excluir las raíces profundas de la historia de la vida [13]. Dos estudios que tuvieron un gran impacto trataron de establecer la magnitud de la transferencia genética horizontal. El primero fue un análisis del genoma de *Escherichia coli* K12, que concluyó que al menos 17-18 por ciento del DNA codificador de proteínas (es decir unos 229 genes) habían sido adquiridos por LGT en los últimos 100 millones de años. En otro tipo de estudios, ahora en *Thermotoga marítima* (una archaea) arrojó un estimado de 24 por ciento de sus genes que es el resultado de LGT. Las implicaciones fueron mayores cuando comenzaron a tomarse en cuenta los efectos filogenéticos de la recombinación homóloga, pues la recombinación de pequeños fragmentos de genes significa que puede haber grandes discrepancias entre los genes de diferentes poblaciones de la misma especie. En consecuencia, las relaciones entre grandes linajes de bacterias adoptan

la forma de redes, más que de árboles. Woese, en cambio, conservó su visión del árbol filogenético tripartita, afirmando que lo importante para establecer esas relaciones no son los genes del metabolismo, sino aquellos que determinan procesos complejos de regulación. Sin embargo, al reconocer la importancia de la LGT, también modificó radicalmente su visión: en lugar de asumir una célula ancestral para el origen de la vida (el progenote) postuló una población de entidades precelulares, con una maquinaria imperfecta de replicación y traducción [14].

Ambas representaciones (la de la red, o la del origen poblacional) han sido crecientemente incorporadas por un buen número de evolucionistas moleculares, aunque también han encontrado una notable resistencia. Con independencia de la representación que cada investigador favorezca para describir la evolución temprana de la vida, indudablemente los avances del estudio molecular de la vida han transformado profundamente nuestra visión de los patrones de evolución. Entre las consecuencias de esta nueva visión de la vida se encuentra el reconocimiento de que todos los genes pueden ser transferidos, que este es un proceso siempre activo en los procariontes, que en realidad ocurre más LGT de lo que se puede medir o detectar, y que la divergencia evolutiva ocurre tanto por la recombinación como por la mutación.

La comprensión de la historia de la vida indudablemente se ha complejizado y profundizado en los últimos cincuenta años gracias a la molecularización de la biología evolutiva. Lo paradójico es que, como usualmente ocurre en la ciencia, entre más datos se acumulan (y hoy en día eso significa hablar de un "diluvio de datos"), y mayor sofisticación se introduce en los tratamientos estadísticos de las comparaciones, más preguntas y problemas se han abierto a la investigación y al debate. En todo caso, provoca nostalgia la ingenuidad de la promesa incumplida de Emmanuel Margoliash y sus contemporáneos: la posibilidad de reconstruir la historia de la vida con una sola molécula.

NOTAS

INTRODUCCIÓN

1 De Chadarevian y Kamminga (1998). Introduction.

2 Tecnopolítica es "la estrategia práctica de diseñar o utilizar la tecnología para alcanzar fines políticos; lo cual incluye el reconocimiento del poder impredecible de los efectos de los ensamblajes tecnológicos; las intenciones importan, pero no son determinantes" (Hecht 2011, p. 3).

3 Lewontin (1974). Treinta años después, Lewontin reconoció que la reconstrucción histórica que aquí se ofrece es mejor que su propia tesis (Comunicación personal con la autora, Marine Biological Laboratory, Woods Hole Mass. Abril 2004).

4 La literatura al respecto de la heterogeneidad y "desunidad" de la ciencia es muy amplia, y se trata de un debate que se dio con mucha fuerza entre los historiadores y los filósofos de la ciencia en la década de 1990. Hacking (1992), Pickstone (1993), y Galison y Stump (1996), son referencias obligadas.

5 Para el concepto flexibilidad interpretativa, ver Collins y Pinch (1998). Se refiere a que los conceptos y los artefactos de la tecnociencia aceptan más de una interpretación; los diversos significados se alinean a distintos intereses (epistémicos, políticos, etc.).

6 Respecto a la invención del Tercer Mundo en el periodo de la posguerra y la Guerra Fría, ver Escobar (1994).

7 La genómica puede caracterizarse como el campo de estudio de genomas completos, lo cual requiere tecnologías específicas como aquellas incluidas en la bioinformática (computadoras, bases de datos, software, etc.) y los *microarrays*. Por sus características, depende de la producción automatizada de grandes volúmenes de datos, particularmente de secuencias de DNA y proteínas, y también de otro tipo de información. Comúnmente se le presenta como dividida en dos grandes campos, la genómica funcional y la genómica comparada; sin embargo, la genómica funcional requiere previamente de la comparada para determinar si una particular secuencia compartida por diferentes especies es candidata a una determinada función, lo que se denomina

"anotación de genomas". Sobre las particularidades de este tipo de investigación y su historia ver los capítulos cinco y siete. Además, ver Leonelli (2012a, 2014) y Stevens (2013).

8 En el sentido estrictamente "material" del que habla Timothy Lenoir (1999) y Joseph November (2012), es decir, la biología como una ciencia basada en la información, que cada vez más requiere del apoyo de computadoras, bases de datos y software específico para el análisis, la inferencia, la visualización, el modelaje, etc. En contraste como un campo que hace uso de metáforas del lenguaje y la información. En torno a la información como metáfora, ver Kay (2000), Brandt (2005) y Suárez-Díaz (2007a).

9 Una excepción notable es Joe Felsenstein (1999, 2001).

10 La excepción son los trabajos de García Sancho (2012) y Suárez-Díaz (2010).

11 Fitch y Margoliash (1967) y Margoliash (1963).

12 El otro campo pionero fue el análisis cristalográfico de proteínas, como ha hecho ver en amplio detalle Soraya de Chadarevian (2002) con el trabajo de John Kendrew en Cambridge Inglaterra, y posteriormente en la visualización de proteínas en los sesenta, como ha narrado Timothy Lenoir (1999).

13 Ver Suárez-Díaz (2010).

14 Joseph (Joe) Felsenstein desarrolló uno de los paquetes de análisis filogenético más utilizados hasta hace unos años, PHYLIP, que incluye, entre muchos otros programas, BLAST y PHYLIP (por PHYLogeny Inference Package), el cual ha estado en distribución libre en internet desde 1980. Felsenstein es un feroz defensor del acceso libre a la información. Véase su página web, que mantiene actualizados más de 365 paquetes de software para análisis de secuencias (http://evolution.genetics.washington.edu/phylip/software.html).

15 Si bien esta representación de la vida es aceptada por la enorme mayoría de los especialistas en el tema, hoy en día se lleva a cabo un interesante debate que concierne a la importancia relativa de la Transferencia Genética Horizontal o Lateral (HGT), especialmente entre procariontes (Bacteria), lo cual afectaría a la topología tradicional del árbol de la vida, transformándolo en la red de la vida. Ver el capítulo siete más adelante. También, O'Malley, William y Dupre (2010), O'-Malley y Koonin (2011) para una perspectiva histórica del debate. En torno a la idea de que la diversidad biológica puede agruparse en tan sólo dos dominios, ver Williams et al (2016).

16 Es común entre los biólogos y filósofos de la biología afirmar que el asunto de las restricciones estructurales en la biología apareció en el trabajo de Stephen Jay Gould y Richard Lewontin (1979). Sin dismi-

nuir la importancia de las famosas "Spandrels of San Marco", el tema se encuentra presente en el trabajo de Christian Anfinsen, por el cual obtiene el Premio Nobel de Química en 1972 (Anfinsen 1959), y en el análisis de Zuckerkandl y Pauling (1965b), entre otros.

17 Las reflexiones de Toulmin (1972) aún hoy en día ofrecen muchas ideas innovadoras para los estudiosos de la ciencia, a diferencia de las de su más famoso contemporáneo y colega, Thomas S. Kuhn, cuyas ideas han sido ferozmente deconstruidas y problematizadas en las dos últimas décadas por numerosos estudios críticos desde la historia y la filosofía (por ejemplo, Fuller 1989). Para un uso distinto del concepto de tradiciones, ver Laudan (1986). Para un análisis de las consecuencias de esta visión en la estructura de las disciplinas científicas, ver Suárez-Díaz (1996, 2009).

18 Pnina Abir-Am desarrolla el concepto de "legitimación de segundo orden" (1985) para este tipo de historia de la ciencia (más común cuando se trata de historia reciente) que, al asumir acríticamente los recuentos biográficos (el primer orden de la legitimación), valida las exclusiones, juicios e intereses de los científicos involucrados.

19 Dietrich (1994).

CAPÍTULO UNO

1 Allen (1975).

2 Pese a que los tres términos (evidencia, caracteres y marcadores) se encuentran cercanamente relacionados, no son enteramente sinónimos. Los evolucionistas tienden a usarlos en distintos contextos. Evidencia se utiliza al referirse a aquellas observaciones de las que se infiere el proceso de la evolución y por eso puede referirse al soporte empírico a favor de un mecanismo (sea la selección natural o la deriva génica); caracteres (*traits)* se usa sobre todo en el contexto de la sistemática, la filogenia y la taxonomía; y marcadores se usa en el contexto de la biología de poblaciones (evolución intraespecífica).

3 Mayr (1982), Dobzhansky (1975).

4 Kevles (1995a). Para un ejemplo biológico ver Ayala (1980), capítulo IV, y Mayr (1982). Las consecuencias de esta visión pueden verse en los actuales trabajos sociológicos en torno a los diversos proyectos genómicos nacionales, que han revelado las conexiones —por ejemplo raciales— con visiones que provienen de la primera mitad del siglo veinte.

5 Por ejemplo, Weiss (2010), Lipphardt (2012), Bangham (2015); para el caso específico de la ciencia racial y poblacional en México, ver López-Beltrán y García-Deister (2013) y Vargas (2015).

6 Ver Elzen (1986), Kay (1988) y Rasmussen (1993, 1999) para el desarrollo de estos instrumentos.
7 La literatura sobre el impacto de la Fundación Rockefeller en la molecularización de la biología es enorme. Ver por ejemplo Kohler (1991), y Kay (1993). Una visión crítica se encuentra en Abir-Am (1982).
8 Existe numerosa literatura al respecto. Ver la nota anterior, además de Yoxen (1982). Lily Kay (1993) describe con detalle cómo la Rockefeller no abandona los proyecto de "ingeniería social", sino que busca darle mayor fundamento científico en el estudio molecular de los "procesos vitales".
9 De Chadarevian (1996), Gaudilliere (1993).
10 De Chadarevian y Kamminga (1998), p. 1.
11 El ejemplo clásico de esta literatura es el libro de James D. Watson, *La doble hélice* (1968). Asimismo, cabe en esta literatura el multicitado libro del periodista Horace Judson de 1978*, The Eight Day of Creation*. La versión estándar, igualmente interesada de la historia de la biología molecular la proporcionó Gunther Stent en su ensayo "That was the molecular biology that was" (1968).
12 Abir-Am (1985, 1992), Kay (1988, 1993, 2000); De Chadarevian (1996, 2002); Rheinberger (1992a 1992b), Gaudilliere (1993, 1998).
13 Esto pudo verse con las historias apologéticas y la participación de los mismos personajes (James D. Watson) al arranque del Proyecto Genoma Humano. Los sociólogos e historiadores de la ciencia, sin embargo, se han encargado de reinterpretar y problematizar las versiones autobiográficas de estos personajes, haciendo ver la complejidad de estos eventos y criticando la idea de su "inevitabilidad" (ver por ejemplo Beatty 2000).
14 Kay (1993), Introducción. También ver Wright (1994).
15 Por ejemplo, ver los recuentos autobiográficos del naturalista Edward O. Wilson, quien recuerda cómo el Departamento de Biología de Harvard se vio complementamente alterado (y eventualmente dividido) tras la llegada de Watson y otros demás biólogos moleculares a finales de la década de 1960.
16 Ver Abir-Am (1985) y De Chadarevian (1996, 2002).
17 Al respecto de la objetividad y el valor de la cuantificación en la construcción de filogenias moleculares ver Suárez-Díaz y Anaya (2008). También ver Hagen (2003).
18 El concepto de economía moral fue aplicado por primera vez a la ciencia por Lorraine Daston (1995). Se refiere a aquellas normas sociales que regulan los intercambios de conocimiento y que van más allá de las reglas metodológicas. Por ejemplo, la economía moral de la ciencia regula los "regalos" de especímenes biológicos entre naturalis-

tas, a cambio del nombre asignado a una especie. El concepto apela a un sentido de justicia y honor entre científicos. Ver Páez (2016).

19 Ver Kay (1993). La ecología de sistemas se volvería "moderna" hasta el periodo de la Guerra Fría, y en íntima relación con las preocupaciones que asomarán en este libro, ver Bocking (1995) y Creager (2013).

20 Ver Abir-Am (1982) para una reconstrucción que problematiza los logros de la Rockefeller en la biología molecular. Para un ejemplo de estas tecnologías ver Kay (1988a). También Kohler (1982).

21 Zuckerkandl y Pauling 1965a. Sobre el papel de Zuckerkandl en los orígenes de la evolución molecular ver Morgan (1998), Dietrich (1998), Aronson (2002), Suárez-Díaz (2007), Sommer (2008), y Suárez-Díaz (en prensa) entre otros.

22 En otros trabajos he caracterizado esta posición como una concepción teórica de las disciplinas (Suárez-Díaz 1996, 2009). Dentro de la filosofía analítica de la ciencia esta concepción se asocia frecuentemente con el problema de la reducción teórica, en la cual la reducción es tratada de manera simultánea como reducción teórica y disciplinaria; por ejemplo, los autores hablan de "la reducción de la genética —mendeliana— a la biología molecular". Nagel (1961), o incluso Kitcher (1984) hablan indistintamente de la reducción entre teorías y entre disciplinas. Los estudios en la filosofía de la ciencia se han enfocado en la "integración de disciplinas" (ver el volumen especial de *Biology and Philosophy*, de julio de 1993).

23 La literatura influyente sobre el tema de las disciplinas científicas dentro del campo más amplio de los estudios históricos y sociales de la ciencia incluye a Wagner et al (1991), Messer-Davidow et al. (1993), Lenoir (1993). Los estudios de caso que han aportado un nuevo tipo de reconstrucción incluyen Kohler (1991), Nye (1993), Kay (1993), Nyhart (1995), Servos (1996), Suárez Díaz (1996, 2009).

24 Kohler (1991), Nyhart (1995).

25 Kohler 1981, p. 1.

26 Otro campo que por décadas se resistió a la integración de diversas prácticas, enfoques y teorías fue la biología evolutiva. Ver Smocovitis (1992).

27 El trabajo tanto paleontológico como de biología del desarrollo del grupo de Neil Shubin en la Universidad de Chicago es un excepcional contraejemplo. Ver Shubin (2008).

28 O su obvio correlato: la unidad de la ciencia es una ideología, históricamente producida, con fecha de inicio y de término (ver Hacking 1992; Galison y Stump 1996).

29 Ver Hacking (1992). La referencia clásica sobre el estilo experimental es Shapin y Schaffer (1985).

30 Star y Griesemer (1989). Hablar de "objetos frontera" puede ayudar a enfatizar los diferentes significados que se le adscribieron a cada uno de estos conceptos por diferentes tradiciones y en diferentes campos de investigación (pese a que Jim Griesemer se ha hecho él mismo consciente de las limitaciones del concepto al aplicarse a demasiadas cosas distintas). Sin embargo, no estoy tratando aquí con diferentes comunidades, como lo hacían originalmente Star y Griesemer, al hablar de los museos de historia natural (administradores, científicos, curadores, donadores, etc.), en el contexto de la presente reconstrucción todos los practicantes que lidiaban con el reloj molecular y las moléculas informacionales eran científicos.

31 Sin embargo, estos temas son tratados en una naciente literatura (Suárez-Díaz 2014a, Strick 2004; O'Malley 2016, respectivamente).

CAPÍTULO DOS

1 Mayr (1982). Para una crítica de esta visión ver Lipphardt (2012).

2 Por ejemplo, Comfort (2012).

3 Bangham (2015).

4 Ver el excelente artículo de John Beatty (1993) al respecto. También ver Muller-Willer (2005, 2008, 2010, 2014); Selser (2012), sobre la definición de la UNESCO en torno al concepto de "raza", y Farber (2015).

5 Este debate, que alcanzó su clímax en los años cincuenta con las preocupaciones sobre los efectos de la radiación atómica, giraba en torno a la cantidad de variabilidad genética presente en las poblaciones naturales. Dobzhansky (quien le da nombre a las dos posturas en 1955, en un simposio en Cold Spring Harbor) era el campeón de la posición balanceadora, mientras que Muller lo era de la postura clásica. Ver capítulos cuatro y seis, más adelante, para el impacto de este debate en los estudios de evolución molecular. Sobre este debate existe mucha literatura histórica: Beatty (1987, 1993); Paul (1987); Dietrich (1994, 2006).

6 Esto tuvo consecuencias importantes, para el nuevo poder político de los científicos, para la restructuración y el volumen de la ciencia, y para la reconstrucción de las comunidades científicas de Europa y Asia. Ver Forman (1987), Kevles (1995b), Krige (2006, 2008), Wang (2010, 2015b), Phalkey y Wang (2016), Gosh (2016).

7 Los datos más detallados se encuentran en Forman (1991), un artículo histórico fundamental para comprender este periodo.

8 Ver Wright (1994).

9 Por razones que van a ser claras a lo largo del libro, me centro sobre todo en los desarrollos que ocurrieron en estos dos países. Si bien el

Instituto Pasteur de Francia tuvo una gran importancia para el desarrollo de la biología molecular, prácticamente sus científicos no intervinieron en los desarrollos que se narran en este libro. El estudio de la variación de las poblaciones humanas es excepcional: se desarrolló en numerosos países de América, Europa y Asia.

10 Clarke (2010); Gaudilliere (2006).

11 Gabrielle Hecht (2011).

12 Por ejemplo, el libro reciente de Nathaniel Comfort (2012), o los trabajos clásicos de Diane Paul (1987) y John Beatty (1993) que analizan las visiones eugenésicas de Herman Muller y Theodosius Dobzhansky, respectivamente. Para el caso de Linus Pauling, e incluso de Emilé Zuckerkandl, ver Suárez-Díaz (en prensa a).

13 Piénsese en la intervención de la eugenesia en el tratamiento de problemas como la prostitución o el alcoholismo, que se consideraban caracteres heredables; o su efecto en el manejo de cuotas migratorias y la esterilización de mexicanos en California (Stern 2015).

14 Ver por ejemplo Mazumdar (1992); Kevles (1995b). Para América Latina ver Stepan (1991).

15 Existe una amplia literatura histórica que relaciona los cambios sociales, culturales y económicos con los particulares desarrollos y dirección de la ciencia en las primeras décadas del siglo veinte. Un trabajo clásico al respecto es el de Peter Forman (1971), en el que relaciona a la mecánica cuántica con la República de Weimar.

16 Kay (1993).

17 Ver De Chadarevian (1998), Marks (2012).

18 Nuttall era además hermano de Zelia Nuttal (1857-1933), reconocida antropóloga y arqueóloga que se especializó en las culturas prehispánicas. El Códice Nuttall, de origen mixteco, lleva su nombre.

19 Ver Strasser (2010a). También ver Hagen (2010) para el desarrollo de la serología de Nuttall a Landsteiner, Boyden (ver adelante) y Morris Goodman (capítulo seis).

20 Un anticuerpo, incluyendo las precipitinas en palabras de Nuttall, o coagulinas como se llaman hoy en día, es una molécula de inmunoglobulina con una secuencia aminoacídica específica, por la cual interacciona con el antígeno (llamado cuerpo-inmune o *immune-body* en ese momento) que induce su síntesis. La reacción es altamente específica, y el complejo de antígeno-anticuerpo que se forma (además de una molécula de complemento) precipita en presencia de un electrolito. Ver Nuttall (1904), p.14-15.

21 Nutall (1904), Preface.

22 Nuttall (1904); Strasser (2010a) p. 155.

23 Strasser 2015b, p. 187.

24 En torno a la construcción de la objetividad en las filogenias moleculares, ver Suárez-Díaz y Anaya (2008). También Hagen (2003) trata este punto en relación con la búsqueda de métodos cuantitativos en la taxonomía evolutiva por G. G. Simpson.
25 Ibid. P. 213. Strasser reporta que Nuttall midió un total de 586 especies.
26 Strasser ibid p. 156.
27 Mazundar (2002).
28 Ver Strasser (2010a).
29 Strasser, p. 160.
30 Sobre los afanes de Simpson para cuantificar la paleontología, ver Hagen (2003).
31 De Chadarevian (1998, 2002).
32 Ver el trabajo de Jenny Bangham al respecto (Bangham 2014).
33 Strasser (2010a), p. 167.
34 Boyden (1942), citado por Marks (2012), p. 165.
35 Hagen (2010), p. 705.
36 Para ejemplos de colecta de sangre y enfriamiento, ver Suárez-Díaz (2014) sobre los muestreos de Rubén Lisker en México; y el artículo en el mismo volumen de Joanna Radin (2014) sobre el desarrollo de los métodos de criogenia y la colección de sueros de la World Health Organization en la década de 1950.
37 Por ejemplo, Stepan (1991), Comfort (2012), Turda y Gillete (2014); sobre la antropología física, la serología y la genética ver Marks (1996, 2012), y el volumen especial de *Current Anthropology* de abril de 2012, S5; tambien Gannet y Griesemer (2004).
38 Ver Marks (2012). Como ha hecho ver Marks anteriormente (1996), los Hirszfeld tenían origen judío y no pretendían explícitamente elaborar clasificaciones raciales. Sin embargo fue imposible que su clasificación de las poblaciones no fuera incorporadas por la ciencia racial de las siguientes décadas.
39 Marks (1996, 2012).
40 Marks (2012), p. 163.
41 Citado por Bangham (2014), p. 75.
42 En México, por ejemplo, se iniciaron en los años treinta en el contexto de la "administración" de las poblaciones indígenas durante la posrevolución (ver Urías 2007 y Vargas 2016), y continuaron en los años cuarenta sobre todo con el trabajo del médico Mario Salazar Mallén y sus estudiantes, entre los cuales se encontró el genetista Rubén Lisker (Suárez Díaz 2014b).
43 Bangham (2014).
44 Entre los biólogos predomina la idea simplista de que tras la guerra los genetistas de poblaciones como Theodosius Dobzhansky descar-

taron el concepto de raza y privilegiaron el pensamiento poblacional. Sin embargo, Dobzhansky, como la mayoría de sus colegas genetistas y biólogos, consideraba que si bien el concepto de raza se refería a entidades naturales, era demasiado complejo para ser comprendido por el público en general. Respecto a las declaraciones sobre el concepto de raza de la UNESCO hay mucha literatura secundaria. Ver por ejemplo Muller-Wille (2005, 2010); Bangham (2015), Farber (2009, 2015).

45 Citado por Bangham (2014), p. 74.

46 Por ejemplo, en la década de 1960 proveyó de algunos antisueros a Rubén Lisker, genetista médico mexicano, quien lo conoció personalmente durante el Quinto Congreso Internacional de Genética Humana organizado por él y por Salvador Armendares en 1976 en la ciudad de México (ver Suárez-Díaz 2014). Sobre el trabajo de Mourant, ver Bangham 2014.

47 Mazumdar (1992) y Bangham "Blood, paper, and total human genetic diversity".

48 Por ejemplo, las "tarjetas Eldon", en las que las muestras sanguíneas se aplicaban directamente a una tarjeta impregnada de anticuerpos. El patrón de aglutinación se mostraba directamente en la tarjeta, que se podía almacenar como futura referencia de un registro original y permanente. Las tarjetas Eldon fueron muy controvertidas, y borraban la frontera entre el aspecto "wet" y el "dry" de la producción de datos.

49 Bangham "Blood, paper, and total human diversity" (http: //limn.it/blood-paper-and-total-human-genetic-diversity/ acceso 15 de diciembre de 2016).

50 Ver por ejemplo el volumen completo editado por Jenny Bangham y Soraya de Chadarevian (2014). Un texto clásico de esta historia es Gannett y Griesemer (2004).

51 Sobre la historia de la bioquímica, ver Kohler (1991), De Chadarevian (1996) y Santesmases (2005).

52 Creager (2013).

53 Christian Anfinsen, por ejemplo, definiría el estudio de la base molecular de la vida como un estudio sobre las moléculas involucradas en la herencia, descartando explícitamente a la bioquímica comparada (ver Anfinsen 1959, Suárez-Díaz en prensa a).

54 Suárez-Díaz (2016).

55 La historia de la microbiología y su inserción en la biología evolutiva ha sido tratado ampliamente por Jan Sapp (2005, 2009) y Maureen O'Malley (2016); O'Malley y Bouchard (2005).

56 Florkin (1949).

57 Citado por Ross (2010), p. 6.
58 Ross (2010).
59 Florkin (1949), p. 11.
60 Hay una biografía de Oró escrita por Miquel Pairolí in 1996, pero sus contribuciones a la química prebiótica no han sido tratadas a detalle por los historiadores. Un obituario fue escrito por Brack, Ferris, Lazcano, Miller y Schopf en 2005. En memoria de Ponamperuma se editó un volumen completo del *Journal of the International Society for the Study of the Origin of Life*, 28(2), in abril de 1995. Ver también Strick (2004).
61 Respecto a la larga historia de la hemoglobina, existen cuantiosos trabajos. Un clásico es el de Edsall (1972), que narra la historia de la fisiología de la respiración y el establecimiento del efecto Bohr de la hemoglobina en las primeras décadas del siglo veinte. Una historia de la hemoglobina desde el punto de vista de las colecciones de proteínas anómalas es el de De Chadarevian (1998). Por su parte Kay (1993) y De Chadarevian (2002) también dedican amplios análisis a la importancia de la hemoglobina en la historia de la bioquímica y la biología molecular.
62 Sobre la importancia de la sangre en la historia de la medicina ver Weintraub (1988); sobre el simbolismo y su conexión con la medicina ver Pfieffer y Laws (2006).

CAPÍTULO TRES

1 Respecto al papel que jugó la Fundación Rockefeller en la transferencia de estas tecnologías de la química y la físicoquímica, al estudio de las bases moleculares de la vida, existe una gran polémica entre los historiadores de la ciencia. Ver Abir-Am (1982) para una postura crítica. También ver Servos (1991) y Kay (1993).
2 Staudinger recibió el Premio Nobel de Química en 1953 por estas conclusiones. Sobre el desarrollo de la química de coloides y las tecnologías que eventualmente condujeron al establecimiento del concepto de macromolécula ver Robert Olby (1974) y, sobre todo, el libro de John W. Servos sobre la historia de la físicoquímica (1991).
3 Para una detallada historia de esta transformación ver Kay (2000).
4 En los primeros quince años después de su publicación lo citaron, entre otros, Joshua Lederberg (biólogo molecular), David E. Kohne (co-descubridor del DNA satélite), Richard Dickerson (evolucionista molecular, especializado en la estructura terciaria del citocromo C), Morris Goodman y John Buetner-Janusch (antropólogos moleculares), Cyril Ponamperuma (exobiólogo), George G. Simpson, etc.

5 El uso del término "moléculas informacionales" se adoptó a lo largo de los años 1950 y 1960. Como veremos adelante, Emilé Zuckerkandl tuvo un papel importante en la adopción de este concepto en los estudios de evolución molecular, si bien él prefería el término "semántidas" para referirse a proteínas y ácidos nucleicos. Ver Suárez-Díaz (2007).

6 Anfinsen (1959), p. 9.

7 Para los datos biográficos de Anfinsen, ver Creager (2006).

8 A Anfinsen se le otorga el Premio Nobel por lo que él llamaba la hipótesis termodinámica de las proteínas; es decir, que a partir de la secuencia primaria una proteína se doblará y conformará en el arreglo tridimensional menos costoso energéticamente, dependiendo del medio celular (o experimental) en el que se encuentre.

9 Ver Creager (2006) y Suárez-Díaz (en prensa a).

10 Emilé Zuckerkandl y Linus Pauling no se refieren al trabajo de Anfinsen en sus trabajos cruciales de (1962 y (1965a). En comunicación personal, Walter Fitch en varias ocasiones mencionó a la autora la impresión de que estas ideas "estaban en el aire" (entrevista, UC Irvine, octubre de 1993). Más que estar en el aire, eran parte del conocimiento establecido sobre la estructura y función de las proteínas a fines de los cincuenta e inicios de los años sesenta.

11 Citado en Hagen (1999), p. 323.

12 La larga duración y las implicaciones del estudio de la hemoglobina (en la biología y evolución molecular, en la biofísica y la cristalografía y en la medicina) han llevado a la historiadora Soraya de Chadarevian a sostener que la molécula más importante del siglo veinte es la hemoglobina, no el DNA. De Chadarevian (1998, 2002).

13 El desarrollo temprano de la electroforesis por Arno Tiselius ha sido reconstruido en el marco de apoyo de la Fundación Rockefeller a Caltech, en Kay (1988).

14 En 1953 Sanger había secuenciado la primera proteína, la insulina de buey en Cambridge. Sobre el trabajo de Sanger y su inserción (o cambio de profesión) de la bioquímica a la nueva biología molecular ver De Chadarevian (1996, 2002). García Sancho (2010, 2012) ha elaborado una historia larga de la secuenciación de proteínas y ácidos nucleicos, con Sanger como uno de los focos de atención.

15 Pauling, et al. (1949). Una breve reconstrucción de este trabajo se encuentra en Strasser (1999, 2002). También ver Kay (1993) y De Chadarevian (1998). En 1908 el médico Archibald Garrod había caracterizado los "errores innatos del metabolismo", es decir, enfermedades hereditarias que afectan alguna ruta metabólica, como la alcaptonuria. Este fue definitivamente un antecedente importante del trabajo de Pauling.

16 Regresaremos a James V. Neel en el capítulo seis. Además de fundar el Departamento de Genética Humana de la Universidad de Michigan, Neel estuvo a cargo del estudios de los efectos genético de las bombas de Hiroshina y Nagasaki, la Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC). Sobre Neel y la ABCC ver Beatty (1987, 1993), Lindee (1992), Hamblim (2006). La polémica sobre los efectos de la radiación en la salud y en la herencia tuvo un impacto determinante sobre el desarrollo de la genética en la segunda mitad del siglo veinte. Ver De Chadarevian (2006).

17 Kay (1993 p. 259-261). Suárez-Díaz (en prensa a).

18 Como veremos a lo largo del libro, dos de las preocupaciones de la biomedicina más relevantes durante el periodo de la Guerra Fría fueron el efecto de las radiaciones atómicas (la lluvia radioactiva) en las poblaciones humanas y el cáncer; y la solución de problemas de salud pública en el llamado Tercer Mundo.

19 Strasser (1999, p. 1488).

20 Es importante reconocer que la anemia falciforme no la "descubrió" en los Estados Unidos el médico Samuel Cartwright en 1850 (nombrándola "dyasthesia Aethiopis"); ni su historia se remonta a los intentos de describirla por James Bryan Herrick en 1910. Su padecimiento ha sido experimentado por los pobladores de África, donde ha recibido diferentes nombres en las distintas lenguas: Cwechweechwe (en Ga), Nwiiwii (en Fante), Nuiduihui (en Ewe), Ahotutuo (en Akan), nombres que reflejan la onomatopeya del dolor durante las crisis. (Wailoo 2001, p. 5).

21 Los servicios de salud estuvieron segregados racialmente hasta bien entrada la década de 1970 en estados como Alabama, Mississippi y Tennessee; un enfermo afroamericano no podía ser atendido por médicos blancos ni en hospitales para blancos, y viceversa. Un enfoque de la anemia falciforme desde la medicina racial de este periodo se encuentra en la obra de Keith Wailoo (2001) y Alondra Nelson (2011).

22 De hecho, al día de hoy el hallazgo de Pauling ha permitido entender y explicar la enfermedad, pero ello no ha contribuido a desarrollar ninguna ayuda terapéutica. Ver Strasser (2002).

23 Vanevar Bush fue uno de los científicos que alcanzó mayor peso político en el desarrollo de la ciencia durante la guerra y después de ella. Investigador prestigiado del MIT, desarrolló las primeras computadoras analógicas y había fundado lo que eventualmente se llamó corporación Raytheon. Desde 1939 era presidente de la Carnegie Foundation, experiencia que le sirvió para administrar el esfuerzo científico de los Estados Unidos durante la guerra. El físico mexicano

Manuel Sandoval Vallarta colaboró muchos años con él durante su estadía en el MIT. Sobre Vanevar Bush, hay una amplia literatura. Ver Forman (1987) y Kevles (1995a).

24 El documento está disponible en varios idiomas en internet. Una evaluación crítica del impacto del reporte se encuentra en Greenberg (2001) capítulo 3).

25 Kay (1988).

26 Ver Chang (2009) para la historia de la electroforesis de zona, y adelante.

27 Ingram (1956).

28 Este tema lo volveremos a tocar en capítulos subsiguientes (cinco y seis), debido a su importancia en el desarrollo de buena parte de los estudios de evolución molecular.

29 Citado por Morgan 1998, p. 159.

30 Sobre el involucramiento de Pauling en el debate sobre los efectos genéticos de la radiación ver Paradowski (1991), Morgan (1998) y Hamblin (2007).

31 Ver Sturtevant (1954), Morgan (1998). Libby (1908-1980) había participado —como la gran mayoría de físicos de su generación— en el Proyecto Manhattan. Tras la guerra regresó a Chicago, donde desarrolló el método de datación con Carbono 14, muy utilizado en la arqueología. Sobre estos debates y Lewis Strauss, ver Beatty (1987), Hamblin (2007).

32 Teller desarrolló sus argumentos en su libro *Our Nuclear Future*, escrito con Albert L. Latter en 1958.

33 Si nos remitimos al campo de la historia de la evolución molecular, es el científico que más trabajos acumula en torno a su persona y contribuciones: Morgan (1998), Dietrich (1998), Aronson (2002), Suárez-Díaz (2007, 2009), Sommer (2008), Suárez-Díaz y García (2014).

34 Comunicación personal con la autora, entrevistas en Palo Alto, California, en octubre de 1993, octubre 1994, abril 1995; correspondencia por correo electrónico, octubre 2006. También ver Morgan (1998) y Suárez-Díaz (2007).

35 Como mencionamos en el capítulo anterior, el principal depósito o colección de hemoglobinas anormales se encontraba en Londres, en estrecha relación con el Laboratorio Cavendish de Cambridge. Esta colección, a cargo de Hermann Lehmann del St. Matheus Hospital, se había iniciado en el periodo de entreguerras con colectas en territorios de la colonia británica en África, y había continuado —como con las muestras de grupos sanguíneos durante la Primera Guerra Mundial— en los campos de refugiados y prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial. Ahí se encontraban representadas diferentes etnicidades y

nacionalidades. El estudio de esta colección se encuentra en De Chadarevian (1998).

36 Zuckerkandl, Jones y Pauling (1960) p. 1358.

37 En el contexto de la naciente evolución molecular la "homología" se refería a las moléculas que compartían una misma función y una estructura similar (es decir, prácticamente la definían como los evolucionistas organísmicos definían a las analogías). Esto ocasionó no sólo confusiones entre los dos tipos de evolucionistas, sino debates que se siguen librando en la práctica de la sistemática molecular (ver Suárez-Díaz y Anaya 2008).

38 Sobre Sanger, ver más adelante. También García Sancho (2010, 2012).

39 Zuckerkandl, Jones y Pauling (1960), p. 1349-1350. Esta traducción y todas las del libro son de la autora.

40 Ibid. p.1358.

41 ibid. p. 1358.

42 Existe mucha literatura sobre los orígenes de la bioquímica, por ejemplo Kohler (1991). En este apartado me apoyaré en la excelente reconstrucción histórica de García Sancho (2012).

43 García Sancho (2012, p. 25-27)

44 Trabajo que le valió su primer Premio Nobel a Sanger en 1958.

45 Como ya mencioné antes, Stein y Moore recibieron el Premio Nobel en compañía de Anfinsen en 1972.

46 Por ejemplo, su impacto en la biología molecular y la bioquímica ha sido estudiado por Creager (2002, 2006, 2009b, 2013), Santesmases (2006), Rheinberger (1992a, 1992b, 2001). Sobre su impacto en la medicina ver Krige (2006), Herrán y Roqué (2009); en la ecología, Bocking (2005), Creager (2013); en la agricultura Zachmann (2009, 2015), Hamblin (2015); en la oceanografía y meteorología Hamblin (2005, 2007).

47 Sobre el levantamiento de la prohibición y su papel como instrumentos políticos, ver Creager (2002, 2009), Krige (2006), y también Mateos y Suárez Díaz (2015a).

48 El tránsito de Sanger del Departamento de Bioquímica al Laboratorio del MRC bajo la dirección de Max Perutz ha sido tratado en detalle por Soraya de Chadarevian (1996, 2002) debido a que ilustra la transición de los bioquímicos hacia la nueva biología molecular. También ver García-Sancho (2012).

49 Suárez-Díaz (1996, 2009), Morgan (1998).

50 Comunicación personal con la autora, octubre 1993; correo electrónico, octubre 2005.

51 Morgan (1998), p. 163.

52 Zuckerkandl y Schroeder (1961), p. 985.

53 Ver Morgan (1998), p. 164.

54 El carácter fuertemente retórico de sus colaboraciones escritas se analiza en Suárez-Díaz (2007).
55 Citado por Morgan (1998), p. 165. Ver Zuckerkandl y Pauling (1962), p. 201.
56 Este tema es tratado en Suárez-Díaz (en prensa a).
57 Zuckerkandl y Pauling (1962), p. 211.
58 Ibid.
59 Paul (1987), Beatty (1987, 1993).
60 Margoliash (1963).
61 Benzer llevó a cabo el primer mapa genético de un bacteriófago a nivel de nucleótidos individuales.
62 En torno a la introducción de valores cuantitativos y específicamente estadísticos en las filogenias moleculares y la sistemática, ver Hagen (1999) y Suarez-Díaz y Anaya (2008).
63 Margoliash (1963), p. 677.
64 Sobre la postura radical de Margoliash, ver Aronson (2002).
63 Ver Kay (1993), para el contexto de la guerra en el cual estos investigadores consiguieron apoyo de la Fundación Rockefeller, con lo que no sólo evitaron ser reclutados, sino que contribuyeron a la conexión de la genética y la bioquímica.

CAPÍTULO CUATRO

1 Methot (2015) ofrece una detallada reconstrucción de los antecedentes de la transformación bacteriana que condujeron a los experimentos de 1944 (ver también Judson 1978). Sobre el experimento de la licuadora, ver Creager (2009b).
2 El modelo de replicación o duplicación semiconservativo, es decir, en donde cada par de moléculas "hijas" conserva una cadena "madre" u original, y una recién sintetizada, fue probado en los experimentos de Mathew Messelson y Frank Stahl en 1957. La serie experimental y un análisis del impacto estético y epistémico del experimento son tratados con detalle por Frederick L. Holmes (2001).
3 Este fue el primer departamento universitario que adoptó el nombre de "biología molecular". Doty fue responsable de la contratación de James D. Watson en Harvard; la fundación del departamento profundizó la división entre los nuevos biólogos y los biólogos "clásicos" del Departamento de Biología Comparada, episodio descrito por el entomólogo y naturalista Edward O. Wilson, en un célebre capítulo titulado "Molecular wars" (1994).
4 Ver, por ejemplo, Kohler (1991) y Santesmases (2005).

5 Doty es un personaje histórico que merece mayor atención de la que ha recibido hasta ahora, ya que no sólo desempeñó de manera intensa dos carreras simultáneas, como científico y como diplomático, sino que en ambas realizó contribuciones notables. Tras su participación en el proyecto Manhattan, Doty se volvió un activo pacifista, miembro de Pugwash y frecuente colaborador del *Bulletin of Atomic Scientists*; además, fue responsable de los primeros intercambios académicos entre científicos norteamericanos y soviéticos durante la Guerra Fría, y tuvo un papel destacado en la contratación de científicos soviéticos en Estados Unidos tras la caída del muro de Berlín en 1989. El Belfer Center forma parte de la conocida John F. Kennedy School of Government en Harvard.

6 Murmur (1960), Doty, et al. (1960).

7 Giacomoni (1993) narra con detalle el establecimiento de estos fenómenos; su incorporación en las técnicas de hibridación se detalla en Suárez-DÍaz (2001).

8 Suárez-Díaz (2001).

9 Rheinberger (1992 a y 1992b). Este aspecto es desarrollado a profundidad en Suárez-Díaz (2001, 2007b y 2013).

10 En esos años de la posguerra (la década de 1950) varios grupos del Reino Unido y los Estados Unidos, dedicados a lo que posteriormente se conoció como biología molecular, adoptaban el nombre de biofísica. Ver De Chadarevian (2002) para el grupo de Max Perutz y John Kendrew en Cambridge. Esta relación tiene que ver no sólo con el prestigio de la física en esta etapa, sino con los métodos que pretendía llevar al estudio de la biología. Bocking (2005), por ejemplo, menciona que el estudio de la ecología en el Laboratorio Nacional Oak Ridge en la década de 1950 se llamaba "física de la salud".

11 El LTM fue uno de los laboratorios de física más significativos del periodo entre las dos guerras y la posguerra. Ver el artículo sobre Merle Tuve en el contexto de la Guerra Fría, de Jessica Wang (2012). Roy J. Britten recordaba también el ambiente en el que él y Bolton podían saltar del estudio de la transducción bacteriana a la evolución sin ningún problema (octubre de 1992 y 1993; entrevistas con la autora).

12 El obituario escrito por Davidson en honor de Britten es también un excelente recuento de las cualidades de Britten y del espíritu de libertad de finales de la década de los sesenta e inicios de los setenta (Davidson 2012).

13 Doty, et al. 1960, p. 475.

14 Poco después y hasta la década de los ochenta, se dieron fuertes debates en torno a lo que los evolucionistas organísmicos, y los nuevos

cladistas, consideraban un uso inadecuado del término "homología". El uso de las primeras técnicas moleculares en problemas de biología comparada (no podemos decir propiamente "problemas filogenéticos") buscaba dar una medida de las similitudes o de las diferencias entre dos moléculas informacionales; lo cual no es lo mismo que mostrar el origen común o ancestro de dos moléculas. Este asunto se ha resuelto relativamente con el uso intensivo de criterios estadísticos y la utilización de computadoras, si bien no ha dejado de haber polémica en estas definiciones (ver por ejemplo Fitch 2000). Para un análisis filosófico e histórico ver Suárez-Díaz y Anaya (2008).

15 Sibley y Ahlquist (1990). Ver apartado 4, abajo.

16 Doty et al (1960).

17 Carnegie Institution of Washington Yearbook. No. 65 (1966), p. 81.

18 Esta vuelta a la cultura experimental y material del laboratorio, por encima del interés de décadas previas en las teorías y conceptos científicos, tiene un punto de inicio en la obra de Ian Hacking (1983). En el caso de la biología, autores como Hans-Jörg Rheinberger (1992a y b) y Karin Knorr Cetina (2009) aportaron algunos de los temas y términos centrales que han permitido analizar la construcción de conocimiento en las tradiciones experimentales.

19 Ibid p. 80.

20 Waring y Britten (1966).

21 En los años siguientes Britten se mudó a Caltech para colaborar con Eric H. Davidson, quien había quedado impresionado por el descubrimiento de Britten. A partir de 1969 ambos se dedicaron a encontrar un mecanismo de regulación genética eucarionte que explicara los orígenes y función del DNA satélite. Ver Britten y Davidson (1969), y Britten (1984). Davidson es actualmente reconocido por sus ideas en torno a las redes genéticas regulatorias, aunque en los años 1970 él y Britten eran un par de "excéntricos". Para un análisis histórico de esos primeros modelos y de los que Britten y Davidson desarrollaron en la siguiente década, ver Suárez-Díaz y García (2014).

22 En 1983 Flavell fue parte del grupo que produjo la primera planta (tabaco) resultado de la ingeniería genética (se le introdujo un gen resistente a antibióticos proveniente de Agrobacterium).

23 Ver Suárez-Díaz (2001, 2013) para un análisis del papel de esta representación en la construcción del conocimiento experimental.

24 Britten y Kohne (1968), p. 161.

25 Hull (1988).

26 Este tema es tratado ampliamente en Suárez-Díaz (2001). También es tratado en Giacomoni (1993).

27 Una de las críticas más completas de la relevancia estadística de la hibridación de ácidos nucleicos probablemente es la de Felsenstein (1987). Ver abajo para más críticas.
28 Ver Springer y Britten (1990) para un recuento de los usos evolutivos de la hibridación. Britten se convirtió en uno de los más grandes defensores y promotores de la hibridación de ácidos nucleicos.
29 Un análisis de las contribuciones previas de Sibley como naturalista (ornitólogo) y su transición al uso de caracteres moleculares se encuentra en Hagen (1999), pp. 335-339.
30 Si las relaciones genéticas entre los tres géneros (Homo, Pan y Gorilla) son muy cercanas, cualquier técnica al azar podría ofrecer una relación de mayor cercanía entre cualquier par. La tricotomía establece que el origen los tres es simultáneo. La pregunta, sin embargo, continúa: ¿Son el gorila y el chimpancé más semejantes entre sí de lo que cada uno de ellos lo es con el hombre? O, por el contrario, ¿son el humano y el chimpancé más cercanos entre sí, evolutivamente hablando, que cualquiera de ellos con el gorila? Dar respuesta significaría la resolución de la tricotomía.
31 En Suárez-Díaz (2014a) afirmo que el escándalo de la tricotomía de los primates no afectó al trabajo filogenético de las aves, ya que muchos grupos nombrados y caracterizados por Ahlquist y Sibley continúan siendo aceptados al día de hoy. Sin embargo, tras revisar exhaustivamente la literatura en torno a la polémica sobre las técnicas de hibridación, mi visión es claramente distinta en este momento. La polémica ensombreció también el trabajo ornitológico.
32 Ver la detallada nota sobre la colaboración con Sibley, en Ahlquist (1999). También ver Hagen (1999) para las contrastantes posturas de Sibley y Mayr en torno a las moléculas y la sistematica.
33 Ver Ahlquist (1999).
34 Ahlquist (1999), p. 857.
35 Ibid.
36 El funcionamiento y confiabilidad del DNAlyzer es analizado, junto con muchos otros aspectos de la hibridación, por Springer y Britten (1993). Sin embargo fue fuertemente cuestionado su funcionamiento en Marks (1992).
37 La misma estrategia fue adoptada por Craig Venter en Celera para la secuenciación del genoma humano a finales de los 1990. Al igual que Venter, Ahlquist y Sibley fueron criticados por el carácter "masivo" de su enfoque experimental, sin embargo, éste ha sido relativamente exitoso para aportar respuestas rápidas (si bien no siempre precisas) frente a problemas de grandes dimensiones.
38 Ahlquist (1999), p. 858.

39 Ver la fuerte crítica de Robert J. O'Hara al respecto (1991).
40 Entre otros, la nueva filogenia fue severamente cuestionada por Cracraft (1987), y entusiastamente aceptada por Gould (1985). Debo algunos de estos señalamientos a mi colega ornitólogo el doctor Erick García Trejo.
41 Ibid.
42 Como ya señalé, mi actual interpretación de la relación entre ambas investigaciones difiere de la ofrecida en Suárez-Díaz 2014a, donde me concentré en el debate sobre la tricotomía de los primates. Sin embargo, el argumento de la baja calidad del análisis estadístico, y la ausencia de una estandarización experimental suficiente permiten concluir que el debate afectó todo su trabajo.
43 Como lo reconoce el propio Ahlquist (1999).
44 Sibley and Ahlquist (1984, 1987).
45 Felsenstein (1987).
46 Marks, Schmid y Sarich (1988).
47 Sarich, Schmid y Marks (1989).
48 Ibid.
49 Sibley, et al. (1990).
50 Caccone y Powell (1989), Ruvolo (1995).
51 Horgan (1989), Asimov (1991).
52 Comunicación personal de la autora con Jonathan Marks, correo electrónico mayo-junio de 2008, y entrevista octubre 2009.
53 Ahlquist (1999), p. 859.
54 Ibid, p. 858. Cabe señalar que calificar a *Scientific American* y la columna de Isaac Asimov en el *Herald Sun* como "periodismo de tabloides" estira notablemente la definición.
55 Ibid.

CAPÍTULO CINCO

1 Para el papel de la FR en la fundación de Caltech ver el excelente libro de Lily Kay (1993); y el igualmente influyente libro de De Chadarevian sobre su papel en la biología molecular británica (2002). El apoyo de la FR al grupo francés del Instituto Pasteur ha sido tratado en diferentes artículos por Jean-Paul Gaudilliere y Richard Burian. Sobre el desarrollo de la ultracentrífuga, ver Olzen (1986).
2 Abir-Am (1982, 1992); Yoxen (1982).
3 Warren Weaver, "Natural sciences-program and policy. Past program and proposed future program". April 11, 1933. Rockefeller Foundation (Digital Archives).

4 Kohler (1991), p. 275-277; Warren Weaver "Program and policy", 1933.
5 Kay (1988), p. 52.
6 Kay (1993).
7 En menor grado hemos mencionado también la cristalografía de rayos X.
8 En torno a la historia de las dos ultracentrífugas (la de Sverdberg y la de Beams y Pickels), ver el artículo de Elzen (1986).
9 Kay (1988), p. 57-58.
10 Por ejemplo, no sólo Landsteiner, que trabajaba con los componentes del suero, sino Edwin J. Cohn de la Universidad de Harvard (ver Creager 1998).
11 Kay (1988), p. 60.
12 Ibid. P. 64
13 ibid. P. 68.
14 Después de todo, los administradores de las Fundaciones pasaron a dirigir el esfuerzo científico y técnico durante la Segunda Guerra Mundial. Vanevar Bush, director de la Carnegie Institution, se hizo cargo de la importante US Office of Scientific Research and Development (OSRD), y por tanto del Proyecto Manhattan. Weaver, en cambio, se hizo cargo del Panel de Matemáticas Aplicadas de la misma OSRD. Existe una abundante literatura histórica en torno a esta transformación. Ver Forman (1987), Greenberg (2001).
15 En 1950, Tiselius definió por primera vez los dos tipos de electroforesis y el nombre de *zone electrophoresis* se adoptó en ese periodo. Kay(1988), Chiang (2009).
16 Chiang (2009), p. 499.
17 Por ejemplo Smithies (1995), Lewontin (1991), Gottlieb (1971), Avise (1974), Vesterberg (1989, 1993).
18 Smithies (1995), p. 1.
19 Chiang (2009), p. 501.
20 Ibid, p. 503. Para el desarrollo técnico de la electroforesis de zona me apoyo en la reconstrucción elaborada por este autor y en la literatura publicada de algunos de los actores involucrados.
21 Smithies (1995), p. 1-2.
22 Smithies (1995), p. 2
23 De hecho, en 2007 le fue otorgado el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus trabajos tanto en la electroforesis como en el desarrollo de técnicas de DNA transgénico.
24 Por ejemplo en el trabajo de Victor McKusick (Ver Lindee 2005); o la publicación de Harry Harris, *An Introduction to Human Biochemical Genetics*, así como en el desarrollo temprano de la farmacogenética con los trabajos de Carson y Motulsky (ver por ejemplo Suárez-Díaz 2014b).

25 Ver Avise (1974).
26 Vesteberg (1989), p. 3.
27 Gottlieb (1971).
28 Shaw (1965).
29 En torno al proyecto atómico de la URSS y la pérdida del monopolio atómico de los Estados Unidos ver Gordin (2009). Sobre Francia y el comercio africano de uranio, ver Hecht (2012).
30 Los soviéticos tuvieron el dudoso honor de detonar tres bombas de hidrógeno más potentes que la de los norteamericanos, siendo la *Tsar Bomba* la mayor de ellas, en octubre de 1961.
31 La intersección entre estas pruebas atómicas y sus consecuencias, con la historia colonial y el dominio territorial de las Islas Marshall por Estados Unidos ha sido estudiado por Lauren Hirshberg (2015). Sobre el episodio del *Lucky Dragon* y el debate en torno a los efectos de la lluvia atómica ha escrito Hamblin (2007), entre otros. Sobre la conexión colonial y poscolonial, ver también Hecht (2012). La primera prueba atómica francesa, por ejemplo, ocurrió en sus dominios del norte de África, en el desierto del Sahara.
32 Las consecuencias y debates científico-políticos que siguieron fueron muchos. Sir Joseph Rotblat, por ejemplo, quien trabajaba en el St. Bartholomew's Hospital de Londres (donde también trabajaba Hermann Lehman a quien ya mencionamos) calculó que la lluvia radiactiva había sido considerablemente mayor que la declarada por el gobierno de los Estados Unidos.
33 El filósofo e historiador John Beatty (1993) ha reconstruido críticamente la naturaleza de esta "colaboración", haciendo ver que los términos habían sido puestos por los estadounidenses, y que la colaboración en este caso pretendía más que nada distribuir la responsabilidad de los resultados.
34 John Beatty (1983, 1987, 1993) fue el primero en tratar históricamente el tema desde el punto de visita de un debate con connotaciones para una filosofía política de la ciencia; Susan Lindee (1992) ha trabajado a profundidad el tema científico y cultural de los estudios en Japón y la participación de Neel. Soraya De Chadarevian (2006), Karen Radder (2006), y Jacob Hamblin (2007) también se han referido a los estudios de la ABCC y a los subsiguientes realizados por la Atomic British Authority a través del Medical Research Council y de la National Science Foundation de los Estados Unidos. En torno a Masuo Kodani, ver Smocovitis (2011).
35 Respecto a la relación entre radiación atómica y mutaciones somáticas (y cáncer) ver Creager (2013, 2015).
36 Beatty (1987) y Lindee (2002).

37 Sobre la producción de una "coordinación" entre los informes de la NSF y el MRC, ver Hamblin (2007). También De Chadarevian (2006).
38 Sturtevant (1954).
39 Hamblin (2007) para un recuento detallado.
40 Ver Dietrich (2006).
41 Beatty (1987). Para la conexión entre la noción de carga genética de Muller y su visión de la eugenesia, ver el artículo clásico de Diane Paul (1987).
42 Con el nombre de "*mutation load*", Haldane (1937) articuló por primera vez la así llamada postura "clásica".
43 Beatty (1987).
44 Igual que Muller (y como vimos arriba Pauling), Dobzhansky estaba a favor de la eugenesia. Evidentemente, era una postura común y aceptable en esos años. La historiadora Alexandra Minna Stern sitúa en la confluencia de esas preocupaciones, el desarrollo de las pruebas de cariotipos y el cambio cultural hacia los pacientes (por ejemplo con Síndroma de Down) el nacimiento de la asesoría genética (*genetic counceling*). Ver el libro de Alexandra Minna Stern (2012). Sin embargo, el tipo de medidas eugenésicas que defendía Dobzhansky dependía de su postura balanceadora, y contrastaba con la eliminación de la diversidad genética que sostenía Muller. John Beatty (1993) ha descrito con amplitud el proyecto eugenésico de Dobshansky, haciendo ver que éste también se correspondía con su posición política liberal.
45 Ver la descripción detallada de esta situación en Lewontin (1991).
46 Shaw (1965); Lewontin (1991).
47 Ver Suárez-Díaz (2014b) para el caso de México; De Souza y Ventura (2014) para el caso de Brasil. Una visión del campo de los estudios de poblaciones humanas se encuentra en Bangham y De Chadarevian (2014) (introducción a un volumen dedicado al tema; también Lindee 2014).
48 Hubby y Lewontin (1966); Lewontin and Hubby (1966).
49 Para una discusión acerca del orden de prioridad de las distintas publicaciones ver Suárez Díaz (1996), y Suárez Díaz y Barahona (1996). Harris (1966) apareció primero en los *Proceedings of the Royal Society*, luego Johnson et al (1966), el grupo de Texas que apareció en los PNAS, y los dos artículos de Hubby y Lewontin que aparecieron en *Genetics* poco después, pese a haber sido entregados tiempo antes a la revista. Más aún, Johnson, Wilson Stone y sus colegas no publicaron hasta no haber visto el artículo del grupo de Chicago (de hecho, citaban a Lewontin y Hubby), y Hubby había trabajado en Texas antes de ir a Chicago. Esta situación molestó mucho a Lewontin, que a partir de

entonces no citaba el trabajo de Johnson, et al. en sus numerosos *reviews* sobre el estado del campo.

50 Ver Lewontin (1991) para una descripción de esos resultados.

51 Lewontin (1991), p. 658.

52 Ibid, p. 658.

53 Dietrich (2006).

54 Avise (1974).

55 Avise (1974), p. 465.

56 Ibid.

57 Ibid p. 469.

58 Hull (1988).

59 Ayala et al (1973); Ayala et al (1974).

60 Citado por Avise (1974), p. 471

61 Ver por ejemplo Cullather (2002, 2010) y Cueto (2007), para el contexto de anticomunismo en el cual se desarrollaron programas de desarrollo de construcción de presas, la Revolución Verde y la campaña de erradicación de la malaria en México.

62 Sobre el movimiento pacifista antinuclear, y el escaso papel que jugaron África, Latinoamérica y las regiones pobres de Asia, ver Wittner (1997).

63 Sobre la conexión entre política exterior estadounidense, desarrollo y salud pública ver Palmer y Cueto (2015), también Suárez-Díaz (en prensa b); para un periodo anterior, en el cual se gestaron estas políticas y las teorías del desarrollo ver el ensayo de Jessica Wang (2015a).

64 Carson, et al. (1956), p. 484.

65 Motulsky (1957). Ver también Suárez Díaz (2014b).

66 Ver Suárez-Díaz 2014b y (en prensa b). Asimismo, los reportes de la WHO sobre hemoglobinopatías.

67 Como ejemplo, Bangham 2014, De Souza y Ventura 2014 y Suárez-Díaz 2014b.

68 Ver Lipphardt 2012. Asimismo, ese número completo de *Current Anthropology* (2012, 5S) editado por Susan Lindee y Ricardo Ventura Santos contiene varios artículos importantes sobre la historia de la antropología física en el periodo.

69 Ver los artículos contenidos en la sección especial editada por Bangham y De Chadarevian (2014) sobre "Heredity and the Study of Human Populations after 1945". En especial los artículos de Alexandra Widmer (2014), Jenny Bangham (2014), Veronika Lipphardt (2014), De Souza y Ventura Santos (2014), Susanne Bauer (2014), Lisa Gannet (2014), Suárez-Díaz (2014b) y las conclusiones de Susan Lindee (2014).

70 Ver Suárez Díaz (2014b). Para el periodo de los cuarenta y el contexto político y médico del indigenismo que hizo posible esos estudios ver Suárez Díaz y Barahona (2013). También ver Urías (2007) y García Murcia (2013) sobre el papel de la antropología y el indigenismo en México.
71 En contraste con el caso de México (en el que la genética humana se desarrolló ligada a la medicina), Dobzhansky trabajó y colaboró efectivamente con los genetistas brasileños a partir de 1943 creando una "escuela de Drosophilistas". Posteriormente Salzano, que estudió en Michigan con Neel —figura central de la genética humana, como hemos visto— colaboró estrechamente en los intentos mundiales por medir la tasa de mutación basal en poblaciones humanas y en el desarrollo del International Biological Program de la ONU. Ventura Santos, Lindee y De Souza (2014), De Souza y Ventura Santos (2014).
72 Ver el trabajo de Joanna Radin (2014).

CAPÍTULO SEIS

1 http://web.archive.org/web/20070625062519/http://mendel.dartmouth.edu/molevol/interviews/goodman.html (entrevista de Joel Hagen a Morris Goodman del 28 de Julio de 2004; acceso 9 de junio, 2016).
2 Entrevista de Joel Hagen, ver nota anterior.
3 Hagen (2010), p. 707.
4 Goodman (1961).
5 Al parecer tanto Simpson como Washburn habían escuchado del artículo de Goodman publicado el año anterior, y de una conferencia que había impartido en la Academia de Ciencias de Nueva York ese año. Lo invitaron y le pidieron que sugiriera a alguien más, pues querían tener la perspectiva molecular bien representada en el evento de la Wenner Gren. Goodman sugirió a Emilé Zuckerkandl, quien también fue invitado. Ver capítulo siete para la polémica que siguió.
6 Entrevista, nota 304. Hagen (2010).
7 "Obituary, Gerhard Braunitzer, September 24, 1921-May 27, 1989". *Journal of Moleclar Evolution* (1989) 29: 548.

CAPÍTULO SIETE

1 Probablemente desde la sociología, el libro de Latour y Woolgar (1979) fue el que más contribuyó a comprender el proceso por el que oraciones y afirmaciones inconexas se van hilando para construir la realidad de los fenómenos en un artículo científico. El análisis de la retórica en

la ciencia se desarrolla en el trabajo de Alan Gross (1990), así como en la amplia literatura de los estudios culturales de la ciencia, por ejemplo los trabajos de Londa Schiebinger (2004) y Christina Brandt (2005). También es relevante para este tema el estudio pionero del papel cognitivo de las metáforas de George Lakoff y Mark Johnson (1980) y Lakoff (1987).

2 Al respecto ver el excelente libro de Michael Fortun (2008) sobre el valor de las acciones de deCODE, la compañía que promovió la venta del genoma de los islandeses.

3 Ver Aronson 2002.

4 Zuckerkandl y Pauling (1965ª, 1965b).

5 Morgan (1998), Suárez-Díaz (2007), Hagen (2010).

6 Comunicación personal con la autora, 5 de noviembre de 2005.

7 Ver Kay (2000) para el recuento más detallado de esta relación.

8 Crick (1958). Ver Hagen (1999).

9 Vogel, Bryson y Lampen (1963).

10 En Suárez-Díaz (2007) analicé el argumento, la situación retórica y las metáforas utilizadas para extender el concepto de "moléculas informacionales" al campo de la evolución.

11 Ver Hagen (1999) en torno al conflicto por la autoridad intelectual y el prestigio en este campo. También Suárez Díaz (2007).

12 Literalmente: "It prompted me to spell the 'tenants and aboutissants' of the field more broadly than I would probably had done, had the opposition not been present". Comunicación con la autora, 5 de noviembre de 2005.

13 En torno al desarrollo y adopción de la metáfora de la "información" biológica a partir de los desarrollos de la cibernética en la posguerra, ver el trabajo de Lily Kay (2000). Como recuerda Kay, antes de la metáfora de la información, la imagen prevaleciente para dar cuenta de los fenómenos era el de la "especificidad biológica", la cual correspondía con la función de las proteínas (enzimas).

14 Zuckerkandl y Pauling (1965 a), p. 359.

15 Ibid p. 360.

16 Ver Suárez-Díaz (2007) para un análisis crítico de la metáfora de la información en la biología evolutiva.

17 Comunicación personal con la autora, 5 de noviembre de 2005. Para otros desarrollos posteriores en la trayectoria de Zuckerkandl (su inmersión en los modelos de regulación genética evolutiva y en el desarrollo) ver Suárez-Díaz y García (2014).

18 Al respecto, Suárez-Díaz y Anaya (2008).

19 Wilson (1994). Los historiadores que han abordado estas disputas incluyen a Dietrich (1993, 1998), Suárez-Díaz (1996a, 2007, 2009), Hagen (1999, 2003), Morgan (1998), Aronson (2002), Sommer (2008).
20 Wilson (1994), capítulo 12.
21 Beatty (1994).
22 Hagen (1999).
23 Citado por Dietrich (1998), p. 85.
24 Morgan (1998).
25 "En cualquier caso, debido a la oposición de Schroeder al concepto de la evolución, nunca logré publicar el concepto de las secuencias homólogas, su aplicación a la evolución de las globinas y las proteínas en general, y de esta particular ilustración de la importancia de la duplicación de los genes en la evolución. Solamente pude incorporar esas ideas evolutivas en reflexiones posteriores" (Comunicación personal con la autora, 5 de noviembre de 2005).
26 Zuckerkandl y Pauling (1962).
27 El término "reloj molecular" (*molecular evolutionary clock* o *molecular clock*) apareció por primera vez en Zuckerkandl y Pauling 1965b, una colección de contribuciones a una segunda conferencia organizada en septiembre de 1964 también en la Universidad de Rutgers. En esta ocasión la reflexión sobre las moléculas informacionales se concentró en su evolución (ver Bryson y Vogel 1965, *Evolving Genes and Proteins*). Para una reconstrucción detallada de la historia del concepto del reloj molecular, ver Morgan (1998); también Dietrich (1994) y Suárez-Díaz (2007).
28 Si bien las oficinas centrales de la Wenner-Gren se localizan en Nueva York, la fundación adquirió el castillo de Burg Wartenstein, al sur de Viena en 1957. Este sitio para conferencias fue inaugurado (tras una intensa renovación) en 1958 con el evento que le dio nombre a la que continúa siendo la revista más prestigiosa del área, *Current Anthropology*. El castillo perteneció a la Wenner-Gren hasta 1980.
29 Ashley Montagu y Washburn adoptaron desde 1940 la nueva visión biológica poblacional de las razas humanas que Dobzhansky había desarrollado a partir de su trabajo con poblaciones naturales de *Drosophila*. En ésta, las especies eran colecciones "delimitadas" o "cerradas", pero las razas eran subespecies fluidas, cuyas frecuencias génicas y distribución geográfica las separaba a unas de otras. Posteriormente, las concepciones sobre la existencia de razas humanas de Montagu y Dobzhansky se distanciaron. Montagu la sustituyó por la noción de "grupos étnicos" y sostuvo que las razas eran un constructo social, mientras Dobzhansky y Washburn continuaron creyendo en la realidad biológica de las razas humanas, entendidas como poblaciones con

distintas frecuencias génicas. Sobre esta concepción Washburn desarrolló sus ideas de la anatomía funcional y la evolución del comportamiento humano (la idea, por ejemplo, del hombre cazador). Para la relación entre Dobzhansky y Montagu, ver Farber (2009, 2015); sobre la relación entre Montagu, Washburn y Dobzhansky, y su integración en la síntesis evolutiva, ver Smocovitis (2012). En torno al trabajo de Washburn y las implicaciones culturales y de género de sus teorías, ver Haraway (1989).

30 Zuckerkandl (1964); Goodman (1964).

31 Zuckerkandl (1964), p. 254.

32 Dietrich (1998), p. 95.

33 Todos los historiadores del estudio de la evolución molecular hemos llegado a la conclusión de que la inserción del debate en el ámbito de la evolución del ser humano y los primates potenció el enfrentamiento entre naturalistas y biólogos moleculares (Dietrich 1998, Morgan 1998, Hagen 1999, Suárez 2007, Sommer 2008). Más aún, en Suárez-Díaz-Anaya (2008) mostramos cómo la defensa y el lenguaje de los criterios "subjetivos" se insertó en la visión de naturalistas como G. G. Simpson en el marco de este debate, provocando el endurecimiento de los criterios "objetivos" y estadísticos de los nuevos filogenistas moleculares.

34 Para el contraste entre la visión subjetiva de la clasificación, basada en el juicio y la experiencia de Simpson, y la nueva visión que aspira a la objetividad en el establecimiento de filogenias, ver Suárez Díaz y Anaya (2008).

35 Zuckerkandl (1964), p. 258.

36 Ibid. p. 243.

37 Ibid. 260-261.

38 Zuckerkandl ya tenía una larga amistad con Dobzhansky, a quien conocía porque su suegro era el citogenetista C. W. Metz, quien los había presentado años atrás. La relación con Mayr era distinta. Lo había conocido en la estación biológica de Roscoff en la Bretaña francesa, como ya se señaló, y aunque tuvo interrupciones al final se convirtió en una amistad "en el sentido fuerte del término". Comunicación personal con la autora, 5 de noviembre de 2005.

39 Ver Hagen (1999), p. 331.

40 Ibid.

41 Zuckerkandl y Pauling (1965b); ver Morgan (1998).

42 Hagen (1999), 326.

43 Simpson (1964a, 1964b).

44 Simpson 1964a, p. 15.

45 Ibid p. 18. Este fue un asunto particularmente espinoso y que atacaron los cladistas.
46 Ibid. p. 25.
47 Simpson (1964b).
48 Simpson (1964b), p. 1536.
49 Ibid.
50 Ver Beatty (1990, 1994). También Smocovitis (1996) y Dietrich (1998).
51 Ver Beatty (1994). También Hagen (1999).
52 Beatty (1994).
53 Esta visión de Simpson es desarrollada a detalle por Aronson (2002).
54 Ver la excelente reconstrucción de Hagen (2003).
55 De Chadarevian (1998), Hagen (1999). Ambos autores iniciaron la crítica a una visión simplista, todavía muy difundida entre los científicos y los historiadores, según la cual el desarrollo de la biología moderna ha significado el crecimiento de la perspectiva experimental en detrimento de la historia natural. Esta tesis histórica fue formulada hace varias décadas en trabajos como los de William Coleman (sobre la biología del siglo diecinueve) y Garlan Allen (1975), sobre el siglo veinte.
56 Bruno Strasser ha reconstruido la historia del Atlas y la trayectoria de Margaret O. Dayhoff en varios artículos. Ver Strasser (2010b, 2011).
57 Strasser (2010b), p. 625.
58 Ver Hagen (1999, 2001). Dayhoff (1969).
59 Ibid. También ver Hagen (1999), p. 324, quien hace énfasis en que estos estudios de Sanger fueron los que impactaron a Crick. Ver nota 7 arriba.
60 Ibid. p. 628.
61 Strasser (2011), pp. 632-633.
62 Ver la detallada historia de estos desarrollos en Kay (2000), cap. 4.
63 Strasser (2010b).
64 Ibid. p. 636.
65 Sobre la introducción temprana de las computadoras en la biología ver Lenoir (1999) (en los Estados Unidos), y De Chadarevian 2002 (en la escuela cristalográfica británica).
66 Strasser (2010b), p. 643.
67 Strasser (2010b), p. 645.
68 Lenoir (1999), November (2012).
69 De Chadarevian (2002). La autora argumenta que las computadoras desarrolladas en los cincuenta en Cambridge Inglaterra, debieron mucho de su arquitectura a los problemas concretos que debían resolver físicos, economistas y cristalógrafos, en particular John Kendrew.

70 Strasser (2011), p. 640.
71 Las "tecnologías de papel" y "tecnologías de la escritura" son conceptos desarrollados para analizar las innovaciones introducidas en la administración de grandes colecciones de la historia natural en el siglo XVIII, especialmente en el trabajo de Carl Linneo. Ver Muller-Wille y Charmantier (2012a y 2012b).
72 Ver Hugues (1998).
73 Ver Wolfe (2002) y Strick (2004) sobre la historia del programa de exobiología en la NASA.
74 Zuckerkandl y Pauling (1965b). Según Strasser pueden haberse referido a la necesidad de minimizar el número de mutaciones en una topología, o a el reloj molecular (2010b), p. 647.
75 Por ejemplo Ayala (2011), Nei (2014), Suárez-Díaz (2014a).
76 Dayhoff, et al (1966), p. 1-2. Ver también Hagen (1999).
77 Comunicación personal con la autora, 8 de junio de 2008.
78 Fitch y Margoliash (1967).
79 Nei (2014).
80 Ayala (2011), p. 9-10.
81 Este tema es tratado ampliamente en Hagen (2001).
82 Ver Hagen (1999); y Suárez-Díaz y Anaya (2008).
83 Rohlf y Sokal (1962); ver Hagen (2001).
84 Ver por ejemplo, el trabajo clásico de Sneath y Sokal (1963). Para estas polémicas ver Hull (1988) y Hagen (1999); una mirada interna se encuentra en Felsenstein (2001).

CAPÍTULO OCHO

1 La excepción más notable a esta ausencia es la de los sociólogos y estructuralista franceses. El "Homo academicus" y el capital simbólico de Bordieu dependen en buena parte de la jerarquía de las disciplinas. Michael Foucault exploró la dualidad de poder y conocimiento en el marco de las disciplinas, y de ahí deriva la reflexión contemporánea de autores como Timothy Lenoir (1993).
2 En el marco del problema de la unificación de la ciencia, diversos autores defensores de la cientificidad de la biología se involucraron en el tema de la reducción de teorías. Así, la reducción de la genética mendeliana a la biología molecular ocupó por un tiempo a los filósofos (Hull 1974, Kitcher 1983; ver Martínez y Suárez 1998 para una revisión crítica de estos modelos). En esta concepción se identificaba a las teorías con las disciplinas. Para una crítica de la visión teórica o tradicional de las disciplinas, ver Suárez-Díaz (1996, 2009).

3 Hacking (1983, 1992), Lenoir (1993); también ver Galison y Stump (1996).
4 Como señalé antes, Lenoir desarrolla con numerosos ejemplos de las disciplinas biológicas las ideas originalmente planteadas por Michael Foucault en *Vigilar y castigar* en torno al carácter de las disciplinas. Lenoir (1993).
5 Smocovitis (1992).
6 Suárez-Díaz y Anaya (2008). También ver Hagen (2001, 2003).
7 Stephen Jay Gould caracterizó este extrapolacionismo del mecanismo de la selección natural como un "endurecimiento" de la síntesis evolutiva, que en sus orígenes había sido una teoría más plural en cuanto a los mecanismos aceptados. Gould (1983).
8 Lewontin (1974).
9 Ayala et al (1977), Ayala (1984). Francisco Ayala, entrevista con la autora, noviembre de 1993. Lewontin (1981), Provine (1986).
10 Kimura (1968), King y Jukes (1969). Michael Dietrich (1994) y la autora (1996a, Suárez y Barahona 1996b) ofrecieron una visión alternativa. En 2004, en el marco de un evento organizado por el Dibner Institute (Massachussets Institute of Technology) y el Marine Biology Laboratory, de Woods Hole, Mass., Lewontin y Will Provine discutieron las distintas versiones de la historia de la teoría neutral. Lewontin entusiastamente aceptó las versiones de Dietrich y Suárez-Díaz. Otro genetista que se sumó a nuestra interpretación fue Jim Crow (octubre de 1997, comunicación por email con la autora).
11 Wittner (1997) es un excelente recuento de la historia de los movimientos antinucleares. Estas protestas se dieron sobre todo en Inglaterra, Francia, norte de Europa, Estados Unidos y Japón. En América Latina hubo escasas protestas. Finalmente, en 1963 se aprobó el tratado parcial contra las pruebas atmosféricas. Gran Bretaña y la URSS, sin embargo, continuaron realizándolas. Mientras tanto se siguieron permitiendo las pruebas oceánicas y subterráneas.
12 Kimura (1968); Jing y Jukes (1969).
13 Steen (1996).
14 Steen (1996) cuenta que Kimura recordaba las enormes limitaciones materiales y económicas de esos días en el Instituto Nacional de Genética. Lindee (1992) y Beatty (1997) han escrito recuentos muy críticos de la naturaleza de la "colaboración" estadounidense-japonesa en la ABCC que ya revisamos en capítulos anteriores.
15 Steen (1996), p. 23. Crow (1995).
16 Provine (1986), p. 468.
17 Dietrich (1994).
18 Ver Suárez Díaz (1996) y Suárez y Barahona (1996).

19 Provine (1986), p. 469.
20 Sueoka (1961). Dietrich señala que también debía estar familiarizado con el trabajo similar de Ernst Freese, si bien lo cita hasta 1969. Dietrich (1994).
21 Al año siguiente Kimura y Ohta publicarían un artículo conjunto donde establecían que la variación intrapoblacional era una "fase" del cambio evolutivo, Kimura y Ohta (1969).
22 Kimura (1988), p. 5-6. Citado por Suárez y Barahona (1996).
23 Ibid.
24 Dietrich (1994), Suárez-Díaz (1996) Suárez y Barahona (1996).
25 Kimura (1969) y Kimura y Ohta (1969).
26 Ohta (1973). Sobre la apreciación de Ohta por Kimura ver Steen (1996). También ver Steen (1996).
27 Para más sobre el trabajo de Kimura y Ohta ver Suárez Díaz (1996, en prensa c) y Suárez y Barahona (1996); Steen 1996.
28 https://www.nig.ac.jp/nig/research/interviews/pioneers-in-genetics/tomoko-ohta
29 Ver Crow (2000), p. 955.
30 Ibid.
31 Jack L. King (1934-1983) p. 307. 1983 anónimo.
32 Crow (2000). También ver el obituario de la Universidad de California: http://www.berkeley.edu/news/media/releases/99legacy/11-10-1999.html
33 Citado en Suárez y Barahona 1996, p. 74; ver King y Jukes 1969.
34 Kimura 1969.
35 Zuckerkandl y Pauling (1965a). Citado por Suárez y Barahona (1996), p. 76.
36 Clarke (1970), Richmond (1970). También ver Dietrich (1994).
37 Dietrich (2006).
38 Crow (1972). La misma posición ha sostenido Francisco Ayala (comunicación personal, noviembre 1993).
39 Stebbins y Lewontin (1972).
40 Dietrich (2006).
41 Ohta y Kimura (1971).
42 Langley y Fitch (1974).
43 Gillespie (1984).
44 Ver http://hrst.mit.edu/hrs/evolution/public/kreitman.html
45 Citado por Dietrich (1998), p. 106.
46 Wilson y Sarich (1967).
47 Ver Dietrich (1998), p. 107.
48 Sarich y Wilson (1967), Wilson y Sarich (1969).
49 Citado por Dietrich (1998), p. 108.

50 Asimismo, en su primer número el editor señalaba que la revista publicaría artículos en los siguientes campos de investigación: a) evolución biogenética (moléculas prebióticas y sus interacciones); b) evolución de las macromoléculas informacionales (estructura primaria hasta cuaternarias); c) evolución de los mecanismos de control genético; d) evolución de los sistemas de enzimas y sus productos; e) evolución de sistemas macromoleculares (cromosomas, mitocondrias, membranas, etc.); f) aspectos evolutivos de la genética molecular de poblaciones.
51 Este argumento es desarrollado en detalle en Suárez Díaz y Anaya (2008).
52 Por ejemplo, cómo alinear dos proteínas o genes homólogos de distinta longitud; o cómo calcular el número de mutaciones en un mismo sitio, etc. Ver Suárez Díaz y Anaya (2008).
53 Ibid; también Dayhoff (1969).
54 Suárez Díaz (1996, 2007, 2009).
55 Comunicación personal con la autora; entrevista con E. Zuckerkandl, noviembre de 1993.
56 Nei (2014), p. 1330. En entrevista con Walter Fitch pude percibir que había un cierto malestar con las "formas aristocráticas" de Zuckerkandl; es decir, cuestiones de afinidad personal pudieron intervenir en la decisión de publicar un segundo journal (entrevista con W. Fitch Noviembre de 1993). Para datos biográficos de Zuckerkandl ver capitulo dos, y Morgan 1998; Suárez-Díaz (2007).
57 Nei (2014); Suárez Díaz (2009).
58 Nei (2014, p. 1330).
59 Más detalles acerca de la historia y crecimiento de la SMBE se encuentran en Nei (2014).

CONCLUSIONES

1 Hagen (2001).
2 Ver Suárez Díaz (2014b).
3 Sobre el desarrollo de tecnologías asociadas al PGH hay una enorme literatura secundaria. Ver por ejemplo Kating, Cambrosio and Limoges (199); García Sancho (2012); Gaudilliere y Rheinberger (2004).
4 Suárez Díaz (2011).
5 Los filósofos e historiadores de la biología han comenzado a darse cuenta de ello, incorporando un cuestionamiento a nuestras nociones de individualidad, especie y evolución a partir del amplio rango de los procariontes. El énfasis en el estudio de los "macrorganismos" (hongos, plantas y animales) ha sido calificado como provinciano y

antropocéntrico. Ver Dupré y O'Malley (2007) y los demás artículos incluidos en el volumen editado por O'Malley y Dupré (2007).

6 Schwartz y Dayhoff (1978)

7 Woese 1987; ver O'Malley y Boucher (2005).

8 Al respecto ver los distintos libros de Jan Sapp (2003, 2009).

9 Sapp (2003).

10 O'Malley y Bouchard (2005), O'Malley, et al. (2010, 2011).

11 Ibid p. 189.

12 Sapp (2003), p. 228.

13 Sapp (2003) refiere con detalle las aportaciones de distintos científicos a este debate. Ver Doolittle (1999, 2005). Mi colega Arturo Becerra, sin embargo, ha llamado mi atención a las más recientes búsquedas por el origen de las células eucariontes, que apoyan —de forma polémica— la existencia de dos únicos dominios primarios de la vida (en lugar de tres como en los trabajos de Woese): Archaea y Bacteria; ver Williams, et al. (2016).

14 Sapp (2003).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abir-Am, Pnina. 1982. "The discourse of physical power and biological knowledge in the 1930s: a reappraisal of the rockefeller foundation's-policy'in molecular biology". *Social Studies of Science*, 12(3): 341-382.

Abir-Am Pnina. 1985. "Themes, genres and orders of legitimation in the consolidation of new scientific disciplines: deconstructing the historiography of molecular biology". *History of Science*, 23:1-29:73-117.

Abir-Am Pnina. 1992. "The politics of macromolecules: Molecular biologists, biochemists, and rhetoric". *Osiris,* 17:164-191.

Ahlquist Jon. 1999. "Charles G. Sibley: A commentary on 30 years of collaboration". *The Auk*, 116(3): 856-860.

Allen, Garland E. 1975. *Life Science in the Twentieth Century*. John Wiley: New York.

Anfinsen, Christian B. 1959. *The Molecular Basis of Evolution*, New York: John Wiley and Sons.

Aronson, Jay D. 2002. "Molecules and monkeys: George Gaylord Simpson and the challenge of molecular evolution". *History and Philosophy of the Life Sciences*, 24: 441-465.

Avise, John C. 1974. "Systematic value of electrophoretic data". *Systematic Zoology*, 23465-481.

Avise, John C. 2004. *Molecular Markers, Natural History and Evolution.* 2nd edition. Sunderlan Mass: Sinauer Assoc.

Ayala, F. J., Gilpin, M. E., & Ehrenfeld, J. G. 1973. "Competition between species: theoretical models and experimental tests". *Theoretical Population Biology*, *4*(3): 331-356.

Ayala, F. J., Tracey, M. L., Barr, L. G., McDonald, J. F., & Pérez-Salas, S. 1974. "Genetic variation in natural populations of five *Drosophila* species and the hypothesis of the selective neutrality of protein polymorphisms". *Genetics*, *77*(2): 343-384.

Ayala, Francisco J. 1980. *Origen y evolución del hombre* Madrid: Alianza Editorial.

Ayala, Francisco José, Andrey Rzhetsky, 1998. "Origin of the metazoan phyla: molecular clocks confirm paleontological estimates". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95.2 (1998): 606-611.

Ayala, Francisco J. 2011. "Walter Monroe Fitch 1929-2011. A biographical memoir". *National Academy of Sciences*. Washington D C.

Bangham, Jenny. 2014. "Blood groups and human groups: Collecting and calibrating genetic data after World War Two". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences. Part C.* (47): 74-86.

Bangham, Jenny. 2015. "What is race? UNESCO, mass communication and human genetics in the early 1950s". *History of the Human Sciences*, 28(5): 80-107.

Bangham, Jenny. "Blood, paper, and total human diversity". Limn blog at: B http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:vovrkecVXcJ:scholar.google.com/+jenny+bangham+unesco&hl=es&as_sdt=0,5

Bangham, J. and de Chadarevian, S. 2014. "Human heredity after 1945: Moving populations centre stage". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *47*: pp. 45-49.

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

Beatty, John. 1987. "Weighing the risks: stalemate in the classical-balance controversy". *Journal of the History of Biology*, 20(3): 289-319.

Beatty, John, 1990. "Evolutionary anti-reductionism: historical reflections". *Biology and Philosophy*, 5: 199-210.

Beatty, John. 1993. "Scientific collaboration, internationalism, and diplomacy: the case of the atomic bomb casualty commission". *Journal of the History of Biology*, 26(2): 205-231.

Beatty, John. 1994. "The proximate/ultimate distinction in the multiple careers of Ernst Mayr". *Biology and Philosophy*, 9: 333-356.

Beatty, John. 2000. "Origins of the US Human Genome Project: changing relationships between genetics and national security". *Controlling our Destinies: Historical, Philosophical, Ethical, and Theological Perspectives on the Human Genome Project* P. R. Sloan (ed.). Notre Dame Press, p. 141.

Bocking, Stephan. 2005. "Ecosystems, ecologists, and the atom: environmental research at Oak Ridge National Laboratory". *Journal of the History of Biology*, 28(1): 1-47.

Bostanci, Adam. 2004. "Sequencing human genomes". In: Rheinberger, H. J., and Gaudilliere, J. P. (eds), *The Mapping Cultures of 20th Century Genetics*, New York: Routledge, p. 158.

Boyd, William C. 1963. "Genetics and the human race". *Science*, 140: 1057-1063.

Brandt, Christina. 2005. "Genetic code, text, and scripture: Metaphors and narration in German molecular biology". *Science in Context*, 18(04): 629-648.

Britten, Roy J. and Kohne, David. 1968. "Repeated sequences in DNA". *Science* 161(3841): 529-540

Bryson, Vernon y Vogel, Henry. 1965. *Evolving Genes and Proteins*. Rutgers University Press: New York.

Buettner-Janusch, John. 1962. "Biochemical genetics of the primates Hemoglobins and Transferrins". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 102: 235-248.

Burke, Adrianne. 2002. "GenBank turns 20". www.genomeweb/Genbank-turns-20.

Burian, R.M. 1993. "Technique, task definition, and the transition from genetics to molecular genetics: Aspects of the work on protein synthesis in the laboratories of J. Monod and P. Zamecnik". *Journal of the History of Biology*, *26*(3): 387-407.

Caccone, A. and Powell, J.R. 1989. "DNA divergence among hominoids". *Evolution*: 925-942.

Carson, P. E., Flanagan, C. L., Ickes, C. E. & Alving, A. S. 1956. "Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes". *Science*, 124 (3220):484-485.

Cavalli-Sforza Luigi L. and Edwards, Scott V. 1967. "Phylogenetic analysis: models and estimation procedures". *Evolution*, 21(3): 550-570.

Ceruzzi, P. E. 1998. *A History of Modern Computing*. Cambridge: MIT Press, 2nd edition.

Chiang, Howard H. H. 2009. "The laboratory technology of discrete molecular separation: the historical development of gel electrophoresis and the material epistemology of biomolecular science, 1945-1970". *Journal of the History of Biology*, 42(3): 495-527.

Clarke, A.E. 2010. *Biomedicalization*. John Wiley & Sons, Ltd.

Clarke, B., 1970. "Selective constraints on amino-acid substitutions during the evolution of proteins". Nature 228(5267): 159-160.

Collins, Harry M., & Pinch, Trevor. 1998. *The Golem: What you should Know about Science*. Cambridge: Cambridge University Press.

Comfort, Nathaniel. 2012. *The Science of Human Perfection*. New Haven: Yale University Press.

Cook-Degan, R. 1994. *The Gene Wars: Science, Politics and the Human Genome*. New York: Norton.

Cracraft, Joel L. 1987. "DNA Hybridization and avian phylogenetics". In: Hecht, M. R., B. W. and G. T. Prance (eds.). New York: Plenum, pp. 47-96.

Creager, A.N. 1998. "Biotechnology and blood: Edwin Cohn's plasma fractionation project, 1940–1953". *Private Science: Biotechnology and the Rise of the Molecular Sciences*, pp. 39-62.

Creager, Angela N.H. 2002. "Tracing the politics of changing postwar research practices: the export of 'American' radioisotopes to European biologists". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *33*(3): 367-388.

Creager, Angela N. H. 2006. "Nuclear energy in the service of biomedicine: The US Atomic Energy Commission's radioisotope program, 1946–1950". *Journal of the History of Biology*, *39*(4): 649-684.

Creager, Angela N. H. 2007. "Anfinsen Christian, B." *New Dictionary of Scientific Biography*. New York: Charles Scribners and Sons, pp. 76-82.

Creager, Angela N. H. 2008. "From serology to sequencing: Commentary on *Making Sequences Matter*". Unpublished paper presented at "Making Sequences Matter" Conference. Yale University, June 2008.

Creager, Angela H. H. 2009a. "Radioisotopes as political instruments, 1946-1953". *Dynamis* 29: 219-240.

Creager, Angela N. H. 2009b. "Phosphorus-32 in the phage group: radioisotopes as historical tracers of molecular biology". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *40*(1): 29-42.

Creager, Angela N. H. 2013. *Life Atomic: A History of Radioisotopes in Science and Medicine*. The University of Chicago Press, Chicago.

Creager, Anegla N. H. y Santesmases, Maríajesús. 2006. "Radiobiology in the atomic age: Changing research practices and policies in comparative perspective". *Journal of the History of Biology*, 39(4): 637-647.

Crow, James, F. 1995. "Motoo Kimura (1924-1994)". *Genetics,* 140 (1): 1-5.

Crow, James F. 2008, "Motoo Kimura and the rise of Neutralism". In: Harman Oren and Dietrich Michael (eds.). *Rebels, Maverick and Heretics in Biology*. New York: Yale University, pp. 265-280.

Cullather, N. 2002. "Damming Afghanistan: modernization in a buffer State". *The Journal of American History*, 89(2): 512-537.

Cullather, N. 2010. *The Hungry World: America's Cold War Battle against Poverty in Asia*. Harvard: Harvard University Press.

Cueto, M. 2007. *Cold War, Deadly Fevers: Malaria Eradication in Mexico, 1955-1975.* USA: Woodrow Wilson Center Press, The Johns Hopkins University Press.

Cueto, M. and Palmer, S. 2015. *Medicine and Public Health in Latin America: A History*. Cambridge: Cambridge University Press.

Daston, L. 1995. "The moral economy of science". *Osiris*, 10: 2-24.

Darden, L., & Maull, N. 1977. "Interfield theories". *Philosophy of Science*: 43-64.

Davidson, E. H. 2012. "Roy J. Britten, 1919–2012: Our early years at Caltech". *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 109(17): 6358–6359.?

De Chadarevian, Soraya. 1996. "Sequences, conformation, information: Biochemists and molecular biologists in the 1950s". *Journal of the History of Biology*, 29: 361-386.

De Chadarevian, Soraya. 1998. "Following molecules: Hemoglobin between the clinic and the laboratory". In S. de Chadarevian & H. Kamminga (eds.), pp. 171-201.

De Chadarevian, Soraya. 1999. "Protein sequencing and the making of molecular genetics". *Trends in Biochemical Sciences*, 24: 203-6.

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

De Chadarevian, Soraya. 2004. "Mapping the worms genome: tools, networks, patronage". In: Gaudilliere, Jean-Paul and Rheinberger, Hans Jörg (eds.). *From Molecular Genetics to Genomics. The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*. New York: Routledge, pp. 95-109.

De Chadarevian, Soraya. 2006. "Mice and the reactor: the "genetics experiment" in 1950's Britain", *Journal of the History of Biology*, 39: 707-35.

De Chadarevian Soraya and Kammimga Harmke.1998 (eds.) *Molecularizing Biology and Medicine. New Practices and Alliances 1910-1970s.* Sydney: Harwood Academic Publishers.

Dickerman, A. W. 1991. "Among-run artifacts in DNA hybridization". *Systematic Zoology*, 40(4): 494-499.

Dietrich, Michael R. 1994. "The origins of the neutral theory of molecular evolution". *Journal of the History of Biology* 27(1): 21-59.

Dietrich, Michael. 1996. "Montecarlo experiments and the defense of diffusion models in molecular population genetics". *Biology and Philosophy*, 11(3): 339-356.

Dietrich, Michael R. 1998. "Paradox and persuasion: negotiating the place of molecular evolution within evolutionary biology". *Journal of the History of Biology*, 31: 85-111.

Dietrich, Michael. 2006. "From Mendel to molecules: a brief history of evolutionary genetics". In: *Evolutionary Genetics: Concepts and Case Studies*. Charles W. Fox and Jason B. Wolf, Eds. New York: Oxford University Press.

Dietrich, Michael. 2008. "Modeling molecular evolution: DNA and the rise of nucleotide substitution models". Unpublished paper presented at the "Making Sequence Matter" Conference, Yale University.

Dietrich, Michael and Suárez-Díaz, Edna (forthcoming), "History of molecular evolution", In: Smocovitis, V. B (ed.), *Encyclopedia of Evolutionary Biology*. New York: Elsevier Press.

Dobzhansky, Theodosius. 1975. "Evolution and man's self-image". In: *The Quest for Man.* London: Phaidon, p. 195.

Doolittle, W. Ford. 1999. "Phylogenetic classification and the universal tree". *Science*, 284(5423): 2124-212.

Doolittle, W. Ford. 2005. "If the tree of life fell, would it make a sound?". In J. Sapp (ed.). *Microbial Phylogeny and Evolution. Concepts and Controversies.* Oxford: Oxford University Press, pp. 119-133.

Doty, P., Marmur, J., Eigner, J. and Schildkraut, C. 1960. "Strand separation and specific recombination in deoxyribonucleic acids: Physical chemical studies". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *46*(4): 461-476.

Dupré, John, and Maureen A. O'Malley. 2007."Metagenomics and biological ontology". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 38 (4): 834-846.

Eaton, William. A. 2003. "Linus Pauling and sickle cell disease". *Biophysical Chemistry*, 100: 109-116.

Edsall, John T. 1972, "Blood and Hemoglobin: the evolution of knowledge of functional adaptation in a biochemical system. Part 1: The adaptation of chemical structure to function in hemoglobin". *Journal of the History of Biology*, 5(2): 205-257.

Edwards, Paul N. 1997. *The Closed World. Computers and Politics of Discourse in Cold War America.* Cambridge: MIT Press.

Elzen, Boelie. 1986. "Two ultracentrifuges; a comparative study of the social construction of artifacts". *Social Studies of Science*, 16: 621-662.

Escobar, Alberto. 1994. *Encountering Development: The Making and Unmaking of the Third World*. Princeton: Princeton University Press.

Farber, Paul. 2009. "Changes in scientific opinion on race mixing: the impact of the modern synthesis". In: *Race and Science: Scientific Challenges to Racism in Modern America*. Paul Farber and Hamilton Cravens, eds. Corvallis: Oregon State University Press, pp. 130-151.

Farber, P.L. 2015. "Dobzhansky and Montagu's debate on race: the aftermath". *Journal of the History of Biology* 49(4): 1-15.

Felsenstein, Joseph. 1987. "Estimation of hominoid phylogeny from a DNA hybridization data set". *Journal of Molecular Evolution*, 26: 123-131.

Felsenstein, Joseph. 2001. "The troubled growth of statistical phylogenetics". *Systematic Biology*, 50(4): 465-467.

Fitch, Walter M., and Margoliash, Emanuel. 1967. "Construction of phylogenetic trees". *Science* 155(3760): 279-284.

Fitch, Walter M. and Margoliash, Emanuel. 1968. "The construction of phylogenetic trees. II. How well do they reflect past history?" *Brookhaven Symposium of Biology,* 21: 217.

Fitch, Walter M. 2000. "Homology, a personal view on some of the problems". *Trends in Genetics,* 16(5): 227-231.

Florkin, Marcel. 1949. *Biochemical Evolution*. New York: Academic Press.

Forman, P. 1971. "Weimar culture, causality, and quantum theory, 1918-1927: Adaptation by German physicists and mathematicians to a hostile intellectual environment". *Historical Studies in the Physical Sciences*, *3*: 1-115.

Forman, P. 1987. "Behind quantum electronics: National security as basis for physical research in the United States, 1940-1960". *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 18(1): 149-229.

Fortun, Michael. 2008. *Promising Genomics: Iceland and deCODE Genetics in a World of Speculation*. California: Univ of California Press.

Fuller, Steve. 1989. *Philosophy of Science and its Discontents*. Westview Press.

Galison Peter and Stump, David J. 1996. *The Disunity of Science. Boundaries, Contexts and Power*. Stanford: Stanford University Press

Gannett, Lisa. and Griesemer, James. 2004. "Classical genetics and the geography of genes", In: Gaudillière, Jean-Paul, and Hans-Jörg Rheinberger, eds. *Classical Genetic Research and its Legacy: The Mapping Cultures of Twentieth-Century Genetics*. NY: Routledge, pp. 57-88.

Garcia-Sancho, Miguel. 2010. "A new insight into Sanger's development of sequencing: from proteins to DNA, 1943-1977". *Journal of the History of Biology*, 43(2): 265-263.

Garcia-Sancho Miguel. 2011. "From metaphor to practices: the introduction of information engineers into the first DNA sequence database". *History and Philosophy of the Life Sciences*, 33(1): 71-104.

Garcia-Sancho, Miguel. 2012. *Biology, Computing, and the History of Molecular Sequencing. From Proteins to DNA, 1945-2000*. London: Palgrave MacMillan.

Gaudillière, J. P. 1993. "Molecular biology in the French tradition? Redefining local traditions and disciplinary patterns". *Journal of the History of Biology*, *26*(3): 473-498.

Gaudilliere, J. P. 1998. "The molecularization of cancer etiology in the postwar United States: Instruments, politics and management". In:

De Chadarevian Soraya y Kamminga Harmke, *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances, 1920s to 1970s*, pp.129-134.

Gaudilliere, Jean-Paul. 2006. *La medicine et les sciences. XIX -XX siècles.* Paris: La Découverte.

Giacomoni, Dario. 1993. "The origin of DNA:RNA Hybridization". *Journal of the History of Biology*, 26: 189-197.

Gaudilliere, Jean-Paul y Hans-Jörg Rheinberger, eds. 2004. *Classical Genetic Research and its Legacy: The Mapping Cultures of Twentieth-Century Genetics*. New York: Routledge.

Giacomoni, Dario. 1993. "The origin of DNA:RNA hybridization". *Journal of the History of Biology*, 26: 189-197.

Gillespie, John H. 1984. "The status of the neutral theory: the neutral theory of molecular evolution." *Science*, 224(4650): 732-3

Goertzel, George and Goertzel, Ben. 1995. *Linus Pauling: A Life in Science and Politics*. New York: Basic Books.

Goodman, Morris. 1960. "On the emergence of intraspecific differences in the protein antigens of human beings". *The American Naturalist*, 94(875): 153-166

Goodman, Morris. 1962. "Immunochemistry of the primates and primate evolution". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 102: 219-234.

Goodman, Morris. 1964. "Man's place in the phylogeny of the primates as reflected in serum proteins". In: Washburn, S.L. (ed.), *Classification and Human Evolution*. London: Methuen and Co., pp. 204-234.

Goodman, Morris. 1996. "Epilogue: A personal account of the origins of a new paradigm". *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 5(1): 269-285.

Gordin, Michael. 2009. *Red Cloud at Dawn: Truman, Stalin, and the End of the Atomic Monopoly*. Farrar, Straus and Giroux: New York.

Ghosh, Arubnah. 2016. "Accepting difference, seeking common ground: Sino-Indian statistical exchanges 1951–1959". *BJHS Themes*, 1: 61-82.

Gottlieb, L. D. 1971. "Gel electrophoresis: new approach to the study of evolution". *BioScience*, 21(18): 939-944.

Gould, Stephen Jay. 1983. "The hardening of the modern synthesis". In: Green, Marjorie (ed.). *Dimensions of Darwinism.* Cambridge: Cambridge University Press.

Gould, S. J., & Lewontin, R. C. 1979. "The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critique of the adaptationist programme". *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 205(1161): 581-598.

Greenberg, Daniel S. 2001. *Science, Money and Politics, Political Triumph and Ethical Erosion.* Chicago: The University of Chicago Press.

Gross Alan G. 1990. *The Rhetoric of Science.* Cambridge, Mass: Harvard University Press.

Hacking, I. 1983. *Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science,* vol. 5, no. 1. Cambridge: Cambridge University Press.

Hacking Ian. 1992, "'Style' for historians and philosophers". *Studies in the History and Philosophy of Science*, 23(1): 1.20.

Hagen, Joel. 1999. "Naturalists, molecular biologists, and the challenges of molecular evolution". *Journal of the History of Biology*, 32: 321-341.

Hagen, Joel. 2001. "The introduction of computers into systematic research in the United States during the 1960s". *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 32: 291-314.

Hagen, Joel. 2003. "The statistical frame of mind in systematic biology from quantitative zoology to biometry". *Journal of the History of Biology*, 36: 353-384.

Hagen, Joel. 2010. "Waiting for sequences: Morris Goodman, immunodiffusion experiments, and the origins of molecular anthropology". *Journal of the History of Biology*, 43(4): 697-725.

Hager, Thomas. 2011. *Force of Nature: The Life of Linus Pauling*. New York: Norton.

Haldane, J.B.S. 1937. "The effect of variation on fitness". *American Naturalist* 12: 337-349.

Hamblin, J. D. 2005. *Oceanographers and the Cold War: Disciples of Marine Science*. Washington: University of Washington Press.

Hamblin, Jacob D. 2007. "'A dispassionate and objective effort': negotiating the first study on the biological effects of atomic radiation". *Journal of the History of Biology*, 40: 147-177.

Hamblin, Jacob D. 2008. *Poison in the Well: Radioactive Waste in the Oceans at the Dawn of the Nuclear Age*. NY: Rutgers University Press.

Haraway, Donna, J. 1989. *Primate Visions: Gender, Race, and Nature in the World of Modern Science*. NY: Psychology Press.

Harris, Harry. 1966. "Enzyme polymorphisms in man". *Proceedings of the Royal Society of London, Series B.* Vol. 164(995): 298-310.

Harris, Harry. 1971. "Polymorphism and protein evolution. The neutral mutation random-drift hypothesis". *Journal of Medical Genetics*, 8: 446-452.

Hecht, Gabrielle. 2011. *Entangled Geographies. Empire and Technopolitics in the Global Cold War.* Cambridge: MIT Press.

Hecht, Gabrielle. 2012. *Being Nuclear. Africans and the Global Uramium Trade.* Cambridge: MIT Press.

Herran, Nestor y Roqué, Xavier. 2009. "Tracers of modern technoscience". *Dynamis*, *29*: 123-130.

Hilgartner, Stephen. 2004. "Making maps and making social order: governing American genome centers, 1988-1993". In: Gaudilliere, Jean-

Paul and Rheinberger, Hans Jörg (eds.). *From Molecular Genetics to Genomics. The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*. New York: Routledge, pp. 113-1.

Hirshberg, Laura. 2015. "Navigating sovereignty under a Cold War military industrial colonial complex: US military empire and Marshallese decolonization". *History and Technology*, *31*(3): 259-274.

Holmes, Frederick L. 2001. Meselson, Stahl and the replication of DNA: A history of the 'Most Beautiful Experiment of Biology'. New Haven: Yale University Press.

Hubby, John L. and Lewontin Richard C. 1966. "A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations I. The number of alleles at different loci in *Drosophila pseudoobscura*". *Genetics*, 54: 577-594.

Hughes, T.P. 1998. *Rescuing Prometheus*. New York: Pantheon Books.

Hull, David L. 1988. *Science as a Progress. An Evolutionary Account of the Social and Conceptual Development of Science.* Chicago: ChUP.

Ingram, Vernon M. 1956. "A specific chemical difference between globins of normal and sickle-cell anemia hemoglobins". *Nature*, 178: 792-794.

Johnson F.M., Knapi C.G., Richardson R.H., Wheeler M.R. and Stine W.S. 1966. "An analysis of polymorphisms among lsozyme loci in dark and light *Drosophila ananassae* strains from American and Western Samoa". *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 56: 119-125.

Judson, Horace F. 1978. *The Eighth Day of Creation*. New York: Norton.

Jukes, Thomas H. 1966. *Molecules and Evolution*. New York: Columbia University Press.

Jukes, Thomas H., and Cantor, Charles R. 1969. "Evolution of protein molecules". In: H.N. Munro (ed). *Mammalian Protein Metabolism* (Vol. 3). New York and London: Academic Press, pp. 21-132.

Kay, Lily E. 1988. "Laboratory technology and biological knowledge: the Tiselius electrophoresis apparatus, 1930-1945". *History and Philosophy of the Life Sciences*, 10: 51-72.

Kay, Lily E. 1993. *The Molecular Vision of Life*. Cambridge: MIT Press.

Kay, Lily. 2000. *Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*. Stanford: Stanford University Press.

Keating, Peter, Limoges Camille and Alberto Cambrosio. 1999. "The automated laboratory". In: Fortun Michael and Mendelsohn Everett (eds.). *The Practices of Human Genetics*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, pp. 125-142.

Kevles, Daniel. 1995a. *The Physicists. The History of a Scientific Community in Modern America*. Cambridge: Harvard University Press.

Kevles Daniel, 1995b. *In the Name of Eugenic. Genetics and the Uses of Human Heredity.* Cambridge: Harvard University Press.

Kimura, Motoo. 1968. "Evolutionary rate at the molecular level". *Nature* 217: 624-626.

Kimura, Motoo. 1969. "The rate of molecular evolution considered from the standpoint of population genetics". *PNAS* 63: 1181-1188.

Kimura, M. and Ohta, T. 1971. "Protein polymorphism as a phase in molecular evolution". *Nature* 229: 467-469.

Kimura, Motoo and Ohta, Tomoko. 1971. "On the rate of molecular evolution". *Journal of Molecular Evolution*, *1*(1): 1-17.

King, J. and Jukes, T. 1969. "Non-darwinian evolution". *Science* 164: 788-798.

Kitcher, Philip. 1984. "1953 and all that. A tale of two sciences". *The Philosophical Review*, *93*(3): 335-373.

Knorr-Cetina K. 2009. *Epistemic Cultures: How the Sciences Make Knowledge*. NY: Harvard University Press.

Kohler, Robert E. 1991. *Partners in Science. Foundations and Natural Scientists 1900-1945.* Chicago: The University of Chicago Press.

Krige, John. 2006a. "Atoms for peace, scientific internationalism, and scientific intelligence". *Osiris*, *21*(1): 161-181.

Krige, John. 2006b. *American Hegemony and the Postwar Reconstruction of Europe.* Cambridge: MIT Press.

Krige, John. 2010. "Building the arsenal of knowledge." *Centaurus* 52(4): 280-296.

Krige, John, Angelina Long Callahan, and Ashok Maharaj. 2013. *NASA in the World: Fifty Years of International Collaboration in Space*. New York: Palgrave Macmillan.

Lakoff, George. 1987. *Women, Fire, and Dangerous Things. What Categories Reveal About the Mind.* Chicago: The University of Chicago Press.

Lakoff George y Johnson Mark. 1980. *Metaphors We Live By*. Chicago: The University of Chicago Press.

Langley, C.H. and Fitch, Walter. M. 1974. "An examination of the constancy of the rate of molecular evolution". *Journal of Molecular Evolution*, *3*(3): 161-177.

Latour, Bruno y Woolgar, Steve. 1979. *Laboratory Life: The Social Construction of Scientific Facts*. Beverly Hills: Sage.

Laudan, Larry. 1986. *Science and Values: The Aims of Science and their Role in Scientific Debate*. Univ of California Press.

Lenoir, Timothy. 1993. "The discipline of nature and the nature of disciplines". In: Messer-Davidow E., Shumway, D. R. y Silvan, D. J. (eds). 1993. *Knowledges. Historical and Critical Studies of Disciplinarity*. Charlottesville: University Press of Virginia, pp. 70-102.

Lenoir, Timothy. 1999. "Shaping biomedicine as an information science". *Proceedings of the 1998 conference on the History and Heritage of Science*

Information Systems. Bowden, M. E., Hahn, T. B. and R. V. Williams (eds.). ASIS Monographic Series. Medford, N. J.: Information Today, Inc. pp. 27-45.

Leonelli, Sabina. 2012a. "Making sense of data-driven research in the biological and biomedical sciences". *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43(1): 1-3.

Leonelli, Sabina. 2012b. "When humans are the exception: cross-species databases at the interface of clinical and biological research". *Social Studies of Science*, 42(2): 214-236.

Leonelli, Sabina. 2014. "What difference does quantity make? On the epistemology of big data in biology". *Big Data and Society*. April-June: 1-11.

Lewontin, Richard C. 1974. *The Genetic Basis of Evolutionary Change.* NY: Columbia University Press.

Lewontin, Richard C. 1991. "Twenty-Five years ago in genetics: Electrophoresis in the development of evolutionary genetics: milestone or millstone?" *Genetics*, 128: 657-662.

Lewontin, Richard C. and Hubby, John L. 1966. "A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II. Amount of variation and degree of heterozygosity in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*". *Genetics*, *54*(2): 595.

Lindee, Susan. 1992. "What is a mutation? Identifying heritable change in the offspring of survivors at Hiroshima and Nagasaki". *Journal of the History of Biology*, 25(29): 231-255.

Lindee, Susan. 2005. *Moments of Truth in Genetic Medicine.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

Lindee, S. 2014. "Scaling up: human genetics as a Cold War network". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *47*: 185-190.

Lipphardt Veronika. 2012. "Isolates and crosses in human population genetics; or a contextualization of German race science". *Current Anthropology*, *53*(S5): S69-S82.

López-Beltrán, Carlos y García Deister, Vivette.G. 2013. "Aproximaciones científicas al mestizo mexicano". *Hist. Ciênc. Saúde-Manguinhos*, *20*(2): 391-410.

Margoliash, Emanuel. 1963. "Primary structure and evolution of cytochrome C". *Proceedings of the National Academy of Science,* 50(4): 672-679.

Marks, Jonathan. 1996. "The legacy of serological studies in American Physical Anthropology". *History and Philosophy of the Life Sciences,* 18: 345-362.

Marks, Jonathan. 2002. *What it Means to be 98% Chimpanzee. Apes, People and their Genes.* LA: University of California Press.

Marks, Jonathan. 2008. "Myths of molecular anthropology". Unpublished paper for the Making Sequence Matter Conference, Yale University, June 20-21, 2008.

Marks Jonathan. 2012. "The origins of anthropological genetics". *Current Anthropology*, 53(S5): 161-172.

Marks, Jonathan, Schmid Carl W., and Sarich, Vincent, M. 1988. "DNA hybridization as a guide to phylogeny: relations of the Hominidae". *Journal of Human Evolution*, 18: 165-166.

Martínez, Sergio y Suárez-Díaz Edna. 2008. *Ciencia y tecnología en sociedad. El cambio tecnológico con miras a una sociedad democrática*. México: Limusa/UNAM.

Mateos, Gisela and Suárez-Díaz E. 2015. "Clouds, airplanes, trucks and people: carrying radioisotopes to and across Mexico". *Dynamis,* 35(2): 279-305.

Mayr, E. 1982. *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution, and Inheritance*. Cambridge: Harvard University Press.

Mazumdar, Pauline. 1992. *Eugenics, Human Genetics and Human Failings: The Eugenics Society, its Sources and its Critics in Britain*. London: Routledge.

Mazumdar, Pauline. 2002. *Species and Specificity. An Interpretation of the History of Immunology*. Cambridge: Cambridge University Press.

McDonald, J. F., & Ayala, F. J. 1978. "Genetic and biochemical basis of enzyme activity variation in natural populations. I. Alcohol dehydrogenase in *Drosophila melanogaster*". *Genetics*, *89*(2): 371-388.

Messer-Davidow E., Shumway, D. R. y Silvan, D. J. (eds). 1993. *Knowledges. Historical and Critical Studies of Disciplinarity*. Charlottesville: University Press of Virginia.

Méthot, P. O. 2015. "Bacterial transformation and the origins of epidemics in the interwar period: the epidemiological significance of Fred Griffith's 'transforming experiment'". *Journal of the History of Biology* 49(3): 1-48.

Morgan, Gregory J. 1998. "Emile Zuckerkandl, Linus Pauling and the molecular evolutionary clock, 1959-1965". *Journal of the History of Biology*, 31: 155-178.

Motulsky, A. 1957. "Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics". *Journal of the American Medical Association, 165*(7): 835-836.

Mourant, A. 1954. *The Distribution of the Human Blood Groups.* Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Müller-Wille, Staffan. 2005. "Race and ethnicity: human diversity and the UNESCO statement on race (1950–51)". UNESCO, Sixty Years of UNESCO's History: *Proceedings of the International Symposium in Paris.*

Müller-Wille, Staffan. 2008. "History redoubled: The synthesis of facts in Linnaean natural history," in *Philosophies of Technology: Francis Bacon and his Contemporaries*, edited by G. Engel,N. Karafyllis, R. Nanni and C. Zittel, 2008, Leiden: Brill (= Vol. 11/1+2, Intersections: Yearbook for Early Modern Studies, edited by K. Enenkel), pp. 516–538.

Müller-Wille, Staffan, 2010. "Claude Lévi-Strauss on race, history and genetics". *BioSocieties*, *5*(3): 330-347.

Muller-Wille, Staffan. 2014. "Race and history: comments from an epistemological point of view". *Science, Technology & Human Values*.

Müller-Wille, S. and Charmantier, I. 2012a. "Natural history and information overload: The case of Linnaeus". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *43*(1): 4-15.

Müller-Wille, S. and Charmantier, I. 2012b. "Lists as research technologies". *Isis; an international review devoted to the history of science and its cultural influences*, *103*(4): 743.

Müller-Wille Staffan and Rheinberger Hans Jörg. 2012. *A Cultural History of Heredity*. Chicago: The University of Chicago Press.

Nagel, E. 1961. *The Structure of Science*. New York, Routledge.

Nei, M. 2005. "Selectionism and neutralism in molecular evolution". *Molecular Biology and Evolution*, *22*(12): 2318-2342.

Nei, M. 2014. "My memory of Walter Fitch (1929–2011) and starting molecular biology and evolution". *Molecular Biology and Evolution*, 31(6): 1329-1332.

Nelson, Alondra. 2011. *Body and Soul. The Black Panther Party and the Fight against Medical Discrimination.* Minneapolis: University of Minnesota Press.

November, Joseph. 2012. *Biomedical Computing. Digitalizing Life in the United States*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

Nuttal, George H. F. 1904. *Blood Immunity and Blood Relationship.* Cambridge: Cambridge University Press.

Nye, Mary J. 1993." National styles? French and English chemistry in the nineteenth and early twentieth centuries". *Osiris*, 8: 30-49.

Nye, Mary J. 2011. *Michael Polanyi and his Generation: Origins of the Social Construction of Science*. Chicago: University of Chicago Press.

Nyhart, Lynn. K. 1995. *Biology takes Form: Animal Morphology and the German Universities, 1800-1900*. Chicago: University of Chicago Press.

O'Hara, Robert, J. 1991. "Review of *Phylogeny and Classification of Birds: A Study of Molecular Biology". The Auk*, 108(4):990-994.

Ohta, Tomoko. 1973. "Slightly deleterious mutant substitutions in evolution". *Nature*, 246(5428): 96-98.

Olby, Robert. 1974. *The Path to the Double Helix*. Seattle: University of Washington Press.

O'Malley, Maureen 2016. "Histories of molecules: reconciling the past". *Studies in History and Philosophy of Science, Part A*, 55: 69-83.

O'Malley, Maureen A. and Boucher, Y. 2005. "Paradigm change in evolutionary microbiology". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36: 183-208.

O'Malley, Maureen A., and John Dupré. 2007. "Towards a philosophy of microbiology." *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 38(4): 775-779.

O'Malley, Maureen and Koonin E. V. 2011. "How stands the tree of life a century and a half after *The Origin*?" *Biology Direct*, 6:32.

O'Malley Maureen, Martin William, and John Dupré. 2010. ""The tree of life: introduction to an evolutionary debate". *Biology and Philosophy*, 25(4): 441-453.

Páez, Adreissa. 2016. "La economía mirmecológica entre Harvard y La Habana a principios del siglo veinte". En: Mateos Gisela y Suárez-Díaz Edna (eds.). *Aproximaciones a lo local y lo global: América Latina en la historia de la ciencia contemporánea.* CdMX: Centro de Estudios Filosóficos, Políticos y Sociales Vicente Lombardo Toledano, pp. 55-78.

Pairolí, Miquel. 1996. *Joan Oró*. Barcelona: Fundacio Catalana par a la Recerca.

Paradowsky, Robert. 1991. "Chronology". In: Fumiyaku Miyazaki (ed.). *Linus Pauling: a Man of Intellect and Action*. Tokyo: Cosmos Japan International, pp. 186-211.

Paul, Diane B. 1987. "Our load of mutations' revisited". *Journal of the History of Biology*, 20(3): 321-335.

Pauling, Linus., Itano, Harvey A., Singer, S.J. and Wells, I.C. 1949. "Sickle cell anemia". *Science*, 110: 543-8.

Pfieffer, Noemi. & Laws, S. 2006. "'Its only a blood test': What people know and think about venipuncture and blood". *Science and Medicine*, 62: 3011-3022.

Phalkey, Jahnavi y Wang, Zuoyue. 2016. " Planning for science and technology in China and India". *BJHS Themes*, 1: 83-113.

Pickstone, John. 1993. "Ways of knowing. Towards a historical sociology of science, technology and medicine". *British Journal for the History of Science*, 26: 433-458.

Porter, T. M. 1992. "Quantification and the accounting ideal in science". *Social Studies of Science*, 22(4): 633-651.

Powell, J. R. 1994. "Molecular techniques in population genetics: a brief history". In: Schierwater, B., Streit B, Wagner G. P. and De Salle R

(eds.). *Molecular Ecology and Evolution. Approaches and Applications*. Verlag Birkhauser; Bazel, pp. 131-156.

Provine, William B. 1986. *Sewall Wright and Evolutionary Biology*. Chicago. The University of Chicago Press.

Provine, William B. 1990. "The neutral theory of molecular evolution in historical perspective". In: N. Takahata and J. Crow, (eds). *Population Biology of Genes and Molecules*. Tokyo: Baifukan, pp. 17-31.

Rader, Karen,. 2006. "Alexander Hollaender's postwar vision for biology: Oak Ridge and beyond" *J. Hist. Biol*. 39: 685-706.

Radin, Joanna. 2014. "Unfolding epidemiological stories: How the WHO made frozen blood into a flexible resource for the future". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *47*: 62-73.

Rasmussen, Nicholas. 1993. "Facts, artifacts, and mesosomes: Practicing epistemology with the electron microscope". *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *24*(2): 227-265.

Rasmussen, Nicholas. 1999. *Picture Control: The Electron Microscope and the Transformation of Biology in America, 1940-1960*. Palo Alto: Stanford University Press

Rheinberger, H. J. 1992a. "Experiment, difference, and writing: I. Tracing protein synthesis". *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *23*(2): 305-331.

Rheinberger, H. J. 1992b. "Experiment, difference, and writing: II. The laboratory production of transfer RNA". *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *23*(3): 389-422.

Rheinberger, H. J. 2001. *Putting Isotopes to Work: Liquid Scintillation Counters, 1950–1970* (pp. 143-174). Springer Netherlands.

Richmond, R.C., 1970. "Non-Darwinian evolution: a critique". *Nature*, *225*: 1025-1028.

Ross, Sage. 2008-2010. "Proteins and evolution before molecular evolution" Paper presented at the *Making Sequences Matter* Conference, Yale University, June 2008 (unpublished thesis chapter, 2010 version).

Santesmases, María de Jesús. 2005. *Severo Ochoa. De músculos a proteínas.* Madrid: Editorial Síntesis.

Santesmases, María de Jesús. 2006. "Peace propaganda and biomedical experimentation: Influential uses of radioisotopes in endocrinology and molecular genetics in Spain (1947–1971)". *Journal of the History of Biology*, *39*(4): 765-794.

Sapp, Jan. 2003. *Genesis: the Evolution of Biology*. Oxford: Oxford University Press.

Sapp, Jan (ed.). 2005. *Microbial Phylogeny and Evolution. Concepts and Controversies.* Oxford: Oxford University Press.

Sapp, Jan. 2009. *The New Foundations of Evolution. On the Tree of Life.* Oxford. Oxford University Press.

Sarich, Vincent M. and Wilson Alan C. 1967. "Immunological time-scale for hominoid evolution". *Science* 158: 1200-1203.

Sarich, Vincent, Schmid Carl W., and Marks Jonathan. 1988. "DNA Hybridization as a guide to phylogeny: A critical analysis". *Cladistics*, 5:3-32.

Schmid, Carl W. and Marks Jonathan. 1990. "DNA Hybridization as a guide into phylogeny: physical and chemical limits". *Journal of Molecular Evolution*, 30: 237-246.

Servos, John W. 1996. *Physical Chemistry from Ostwald to Pauling: The Making of a Science in America*. Princeton: Princeton University Press.

Shapin, Steven, Simon Schaffer, and Thomas Hobbes. 1985. *Leviathan and the Air-Pump*. Princeton: Princeton University Press.

Shaw, Charles R. 1965. "Electrophoretic variation in enzymes". *Science*, *149*(3687): 936-943.

Shubin, Neil. 2008. *Your Inner Fish: A Journey into the 3.5-Billion-Year History of the Human Body*. NY: Vintage.

Sibley, Charles G. and Ahlquist, Jon E. 1984. "The phylogeny of the hominoid primates, as indicated by DNA-DNA hybridization". *Journal of Molecular Evolution*, 20: 2-15.

Sibley, Charles G. and Ahlquist, Jon E. 1987. "DNA hybridization evidence of a hominoid phylogeny; evidence from an expanded data set". *Journal of Molecular Evolution,* 26: 99-121.

Sibley, Charles G. and Jon E. Ahlquist. 1990. *Phylogeny and Classification of Birds: A Study in Molecular Evolution.* New Haven: Yale University Press.

Sibley, Charles G., Comstock, John A. and Ahlquist, Jon E. 1990. "DNA hybridization evidence of hominoid phylogeny: a reanalysis of the data". *Journal of Molecular Evolution*, 30: 202-236.

Simpson, George Gaylord. 1964a. "The meaning of taxonomic statements". In: S.L. Washburn (Ed.), *Classification and Human Evolution.* London: Methuen and Co. Ltd., pp. 1-31.

Simpson, Gorge Gaylord. 1964b. *Organisms and Molecules in Evolution*. NY: Bobbs-Merrill.

Sivasundaran, Sujit. 2010. "Sciences on the global: on methods, questions, and theory". *ISIS* 101(1): 146-158.

Smith, Temple F. 1990. "The history of the genetic sequence databases", *Genomics*, 6: 701-707.

Smithies, Oliver. 1995. "Early days of electrophoresis", *Genetics*, 139: 1-4.

Smocovitis, V. Betty. 1992. "Unifying biology: The evolutionary synthesis and evolutionary biology". *Journal of the History of Biology*, *25*(1): 1-65.

Smocovitis, V. Betty. 2011. "Genetics behind barbed wire: Masuo Kodani, émigré geneticists, and wartime genetics research at Manzanar relocation center". *Genetics*, *187*(2): 357-366.

Smocovitis, V. Betty. 2012. "Humanizing evolution". *Current Anthropology*, *53*(S5): S108-S125.

Sommer, Marianne. 2008. "History in the gene: Negotiations between molecular and organismal anthropology". *Journal of the History of Biology*, 41(3).

Sommer, Marianne. 2012. ''Human evolution across the disciplines: spotlights on American anthropology and genetics''. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 34: 211–236.

Souza Sebastiao, Vanderlei and Ventura Santos, Ricardo. 2014. "The emergence of human population genetics and narratives on the formation of the Brazilian nation (1950-1960)". *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences*, 47: 97-108.

Springer, M.S. and Britten, R.J. 1993. "Phylogenetic relationships of reverse transcriptase and RNase H sequences and aspects of genome structure in the gypsy group of retrotransposons". *Molecular Biology and Evolution 10*(6): 1370-1379.

Star, Susan Leigh and Griesemer, James R. 1989. "Institutional ecology, translations' and boundary objects: Amateurs and professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39". *Social Studies of Science*, *19*(3): 387-420.

Stebbins, G.Ledyard and Lewontin, Richard C. 1972. "Comparative evolution at the levels of molecules, organisms, and populations". *Proceedings of the Sixth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics* 5: 23-42.

Steen, Tomoko Y. 1996. "Always an eccentric? A brief biography of Motoo Kimura". *Journal of Genetics*, *75*(1): 19-25.

Stephenson, Marjory. 1930/1949. *Bacterial Metabolism.* London: Longmans, Green and Co.

Stent, G. S. 1968. "That was the molecular biology that was". *Science*, *160*(3826): 390-395.

Stent, Gunther S. and Richard Calendar. 1974. *Molecular Genetics: An Introductory Narrative.* NY: W. H. Freeman.

Stern, Alexandra M. 2013. *Telling Genes. The Story of Genetic Counceling in America.* Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Stern, Alexandra, M. 2015. *Eugenic Nation. Faults and Frontiers of Better Breeding in Modern America.* Berkeley: Berkeley University Press.

Stepan, Nancy L. 1991. *The Hour of Eugenics: Race, Class and Nation in Latin America*. Ithaca, New York: Cornell University Press.

Stevens, Hallam. 2013. *Life out of Sequence. A Data-Driven History of Informatics*. Chicago: The University of Chicago Press.

Strasser, Bruno J. 1999. "Sickle cell anemia, a molecular disease". *Science*, 286(5444): 1488-1490.

Strasser, Bruno J. 2002. "Linus Pauling's 'molecular diseases': Between history and memory". *American Journal of Medical Genetics* 115(2): 83-93.

Strasser, Bruno J. 2010a. "Laboratories, museums, and the comparative perspective: Alan A. Boyden's quest for objectivity in serological taxonomy, 1924-1962", *Historical Studies in the Natural Sciences*, 40(2): 149.182.

Strasser, Bruno J. 2010b. "Collecting, comparing, and computing sequences: the making of Margaret O. Dayhoff's 'Atlas of Protein Sequence and Structure', 1954-1965". *Journal of the History of Biology*, 43: 623-660.

Strasser, Bruno J. 2011. "The experimenter's museum: Genbank, natural history and the moral economies of biomedicine". *Isis*, 102(1): 60-96.

Štrbánová, S. 2016. *Holding Hands with Bacteria*. Berlin Heidelberg: Springer.

Strick, James. 2004. "Creating a cosmic discipline: the crystallization and consolidation of exobiology". *Journal of the History of Biology*, 37(1): 131-180.

Sturtevant, Alfred H. 1954. "Social implications of the genetics of man". *Science*, 120 (3115): 405-407.

Suárez-Díaz Edna. 1996. "El origen de disciplinas como integración de tradiciones: el caso de la evolución molecular". Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias, UNAM. México.

Suárez-Díaz, Edna. 2001. "Satellite-DNA: a case study for the evolution of experimental techniques". *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences*, 32(1): 31-57.

Suárez-Díaz, Edna. 2007a. "The rhetoric of informational molecules. Authority and promises in the early days of molecular evolution". *Science in Context*, 20(4): 649-677.

Suárez-Díaz, Edna. 2007b. "Models and diagrams as thinking tools: the case of satellite-DNA", *History and Philosophy of the Life Sciences*, (29): 177-192.

Suárez-Díaz, Edna. 2009. "Molecular evolution: concepts and the origin of disciplines". *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences* (special issue on Disciplinary histories and the history of disciplines: the challenge of molecular biology, edited by S. de Chadarevian and H. J. Rheinberger), 40(1): 43-53.

Suárez-Díaz, Edna. 2010, "Making room for new faces. Evolution and the growth of bioinformatics". Special issue on Writing Genomics, in *History and Philosophy of the Life Sciences*, 32(1): 65-89.

Suárez-Díaz Edna. 2013. "Variation, differential reproduction and oscillation. The evolution of nucleic acid hybridization". *History and Philosophy of the Life Sciences*, 35: 39-44.

Suárez-Díaz, Edna. 2014a. "The long and winding road of molecular data in phylogenetic analysis". *Journal of the History of Biology*, 47(3): 443-478.

Suárez-Díaz, Edna, 2014b. "Indigenous populations in Mexico: Medical genetics and cultural anthropology in the work of Ruben Lisker in the 1960s". Special section on Making Human Heredity, edited by Soraya de Chadarevian and Jenny Bangham. *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences*, 47: 108-117.

Suárez-Díaz Edna. 2016. "Molecular evolution in historical perspective". *Journal of Molecular Evolution,* 83: 204-213.

Suárez-Díaz, Edna (en prensa a), "The molecular basis of evolution and disease: a Cold War Alliance". In Special issue on Revisiting the Modern Synthesis, edited by Jean Gayon and Philippe Huneman. *Journal of the History of Biology.* Publicado en línea (on-line first), 28 de marzo, 2017. DOI: 10, 1007/s 10739-017-9479-6.

Suárez-Díaz, Edna (en prensa b). "Blood diseases in the backyard". Special issue on Populations of Cognition, edited by Edna Suárez-Díaz, Vivette García-Deister and Emily Vasquez. *Perspectives on Science.*

Suárez-Díaz, Edna (en prensa c). "Molecular evolution", In: Dietrich, Michael, Borrello Mark y Harman Oren (eds.). *The Historiography of Biology.* Berlin: Springer Verlag.

Suárez-Díaz, E. y Anaya-Muñoz Víctor. 2008. "History, objectivity and the construction of molecular phylogenies". *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences*, 38: 451-468.

Suárez, Edna y Barahona, Ana. 1996. "The experimental roots of the Neutral Theory of Molecular Evolution". *History and Philosophy of the Life Sciences,* 18: 55-81.

Suárez-Díaz Edna y Barahona Ana, 2013. "Postwar and post-revolution: medical genetics and social anthropology in Mexico (1945-1970)". In: Gausemeier, Bernd, Müller-Wille Staffan, and Ramsden Edmund (eds.). *Human Heredity in the Twentieth Century.* Studies for the Society for the Social History of Medicine. London: Pickering & Chatto.

Sueoka, N. 1961. "Variation and heterogeneity of base composition of deoxyribonucleic acids: a compilation of old and new data". *Journal of Molecular Biology*, *3*(1): 31-IN15.

Toulmin, Stephen. 1972. *Human Knowledge*. NY: Princeton University Press.

Toulmin, Stephen. 1973. *Human Understanding, Vol. I: The Collective Use and Evolution of Concepts.* NY: Princeton University Press & Clarendon Press.

Turda, Marius y Gillete Aron. 2014. *Latin Eugenics in Comparative Perspective*. Londres: Bloomsbury Academic.

Urias, B. 2007. *Historias secretas del racismo en México (1920-1950)*. México: Tusquets Editores.

Ventura Santos, Ricardo, Lindee Susan and Sebastião de Souza, V. 2014. "Varieties of the primitive: Human biological diversity studies in Cold War Brazil (1962–1970)". *American Anthropologist*, *116*(4): 723-735.

Vesterberg, Olof. 1989. "History of electrophoretic methods". *Journal of Chromatography*, 480: 3-19.

Verterberg, Olof. 1993. "A short history of electrophoretic methods". *Electrophoresis*, 14: 1243-1249.

Vogel, Henry J., Bryson, Vernon and Lampen, J.O. 1963. *Informational Macromolecules*. NY: Academic Press.

Wang, Jessica. 2012. "Physics, emotion, and the scientific self: Merle Tuve's Cold War". *Historical Studies in the Natural Sciences*, 42(5): 341-388.

Wang, Jessica. 2015a. "Colonial crossings: social science, social knowledge, and American power from the nineteenth century to the Cold War". In: *Cold War Science and the Transatlantic Circulation of Knowledge*. NY: Brill, pp. 184-213.

Wang, Zuoyue. 2010. "Transnational science during the Cold War: The case of Chinese/American scientists". *Isis* 101 (2): 367-377.

Wang, Zuoyue. 2015b. "The Chinese developmental state during the Cold War: the making of the 1956 twelve-year science and technology plan". *History and Technology*, *31*(3): 180-205.

Waring, M. and Britten, R.J. 1966. "Nucleotide sequence repetition: a rapidly reassociating fraction of mouse DNA". *Science*, *154*(3750): 791-794.

Wailoo, Keith. 1999. *Drawing Blood. Technology and Disease Identity in Twentieth-Century America*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Wailoo, Keith. 2001. *Dying in the City of Blues. Sickle Cell Anemia and the Politics of Race and Health*. Chapel Hill: University of North Carolina Press.

Watson, James D. 1968. *The Double Helix: A Personal Account of the Structure of DNA*. New York: Mentor Book.

Weiss, Sheila Faith. 2010. *The Nazi Symbiosis: Human Genetics and Politics in the Third Reich*. Chicago: University of Chicago Press:

Werman, S. D., Springer, M. S., & Britten, R. J. 1990. "Nucleic acids I: DNA-DNA hybridization". *Molecular Systematics*, 204-249.

Widmer, Alexandra. 2014. "Making blood 'Melanesian': Fieldwork and isolating techniques in genetic epidemiology (1963–1976)". *Studies in*

History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences, 47: 118-129.

Williams, Tom A., Foster, Peter G., Cox, Cymon J., Embley, Martin. 2016. "An archaeal origin of eukaryotes supports only two primary domains of life". *Review* / doi: 10.1038/nature12779.

Wilson, Edward O. 1994. *Naturalist*. Washington D. C.: Island Press/ Shearwater Books.

Wilson, Alen C. and Sarich, Vincent M. 1969. "A molecular time–scale for human evolution". *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, (63): 1088-1093.

Wittner, L. 1997. *Resisting the Bomb. A History of the World Nuclear Disarmament Movement*, vols. I-III. Palo Alto: Stanford University Press.

Wright, Susan. 1994. *Molecular Politics: Developing American and British Regulatory Policy for Genetic Engineering, 1972-1982*. Chicago: University of Chicago Press.

Woese, C.R. 1987. "Bacterial evolution". *Microbiological Reviews*, *51*(2): 221.

Woese, C.R., Magrum, L.J. and Fox, G.E. 1978. "Archaebacteria". *Journal of Molecular Evolution*, *11*(3): 245-252.

Wolfe, Audra J. 2002. "Germs in space". *Isis*, *93*(2): 183-205.

Yoxen, E. 1982. "Giving life a new meaning: the rise of the molecular biology establishment". In: *Scientific Establishments and Hierarchies*. Netherlands: Springer Verlag, pp. 123-143.

Zachmann, Karin. 2011. "Atoms for peace and radiation for safety—how to build trust in irradiated foods in Cold War Europe and beyond". *History and Technology*, *27*(1): 65-90.

Zuckerkandl, Emilé. 1964. "Perspectives in molecular anthropology". In: Washburn, S.L. (ed.), *Classification and Human Evolution.* London: Methuen and Co., pp. 243-272.

Zuckerkandl, Emilé, and Pauling, Linus. 1962. "Molecular disease, evolution and genic heterogeneity". In: Kasha, M., Pullman, B., (eds.), *Horizons in Biochemistry: Albert Szent-Györyi Dedicatory Volume*. New York: Academic Press, pp. 189-225.

Zuckerkandl, Emile and Pauling, Linus. 1965a. "Molecules as documents of evolutionary history". *Journal of Theoretical Biology*, 8: 357-366.

Zuckerkandl, Emilé and Pauling, Linus. 1965b. "Evolutionary divergence and convergence in proteins". In: *Evolving Genes and Proteins*. Edited by Vernon Bryson and Henry Vogel. New York: Academic Press, pp. 97-166..

ÚLTIMOS TÍTULOS DE LA COLECCIÓN ESLABONES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA

LA IDEA DEL PALEOLÍTICO
Aura Ponce de León

MODULARIDAD COGNITIVA Y ESPECIALIZACIÓN CEREBRAL
Paola Hernández Chávez

CULTURA Y EVOLUCIÓN
Raúl Gutiérrez Lombardo
Jorge Martínez Contreras
Aura Ponce de León
COORDINADORES

NATURALEZA, CIENCIA Y SOCIEDAD
CUARENTA AÑOS DE PENSAMIENTO CRÍTICO-INTERDISCIPLINARIO EN LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNAM
Fabrizzio Guerrero Mc Manus
Eduardo Vizcaya Xilotl
Octavio Valadez Blanco
EDITORES

APROXIMACIONES A LO LOCAL Y LO GLOBAL: AMÉRICA LATINA EN LA HISTORIA DE LA CIENCIA CONTEMPORÁNEA
Gisela Mateos
Edna Suárez
COMPILADORAS

COGNICIÓN: ESTUDIOS MULTIDISCIPLINARIOS
Paola Hernandez Chávez
Jonatan García Campos
Miriam Romo Pimentel
EDITORES

LA CONCIENCIA DE LA CIENCIA
UN JUEGO COMPLEJO
Alexandres S.F. de Pomposo

EL JANO DE LA MORFOLOGÍA
DE LA HOMOLOGÍA A LA HOMOPLASIA, HISTORIA, DEBATES Y EVOLUCIÓN
Carlos Ochoa
Ana Barahona

LA FILOSOFÍA DESDE LA CIENCIA
Raúl Gutiérrez Lombardo
José Sanmartín Esplugues
EDITORES

EL EXCESO DE EXCLUIR A LA RAZÓN
REFLEXIONES PARA UNA HISTORIA DE LA FILOSOFÍA DE LA CIENCIA
José Sanmartín Esplugues

Secuenciadores automáticos de alto rendimiento, bases de datos de ácidos nucleicos y proteínas, así como programas estadísticos y bioinformáticos son sólo algunas de las herramientas típicas del trabajo de la biología evolutiva contemporánea. En los últimos cincuenta años, nuevas formas de investigar la evolución de los seres vivos cavaron su lugar en un campo que antes dominaban la teoría matemática de la genética de poblaciones, la paleontología, y las disciplinas de la historia natural. Debates y colaboraciones, no libres de conflictos profesionales, resultaron en la consolidación del campo de la *evolución molecular* a inicios de la década de 1970.

Esta importante transformación disciplinaria fue resultado de un proceso más amplio en la historia social de la ciencia en la segunda mitad del siglo veinte: la *molecularización* de las ciencias de la vida, resultado de nuevas alianzas entre la ciencia, la industria y los gobiernos. Desde una perspectiva que enfatiza el carácter heterogéneo y diverso de la ciencia, *Evolución y moléculas* reconstruye la historia de nuestra representación actual de los patrones y las causas de la evolución biológica, echando mano de documentos y publicaciones originales, entrevistas de la autora con los actores principales, y el análisis crítico de la literatura sobre la ciencia en este periodo.

SEP

SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN PÚBLICA

ESLABONES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA