
LINUS PAULING, LA FUNDACIÓN ROCKEFELLER Y EL NACIMIENTO DE LA MEDICINA MOLECULAR¹

FRANCISCO JAVIER SERRANO-BOSQUET

ABSTRACT. L. PAULING, THE ROCKEFELLER FOUNDATION
AND THE BIRTH OF MOLECULAR BIOLOGY

The development of medicine was made possible thanks to the advances produced in chemistry. Research on sickle-cell anemia by Linus Pauling and his team is a clear example. The understanding of this disease in molecular terms was made possible by the transference of knowledge, methodologies and tools from the chemical and biological disciplines. This paper analyzed the process under which molecular medicine was developed, the frameworks and guidelines that dictate its realization, and their epistemological and ontological implications. We also analyzed the work that Warren Weaver and Robert S. Morrison did in the Rockefeller Foundation, which turned essential in such process.

KEY WORDS. Sickle cell anemia, Experimental Biology Program, Rockefeller Foundation, history of medicine, Linus Pauling, molecular medicine, biological reductionism, methodological transferences.

INTRODUCCIÓN

Durante el primer cuarto del siglo XX, el desarrollo de la medicina estuvo fuertemente marcado por los avances que en ese momento se producían en el campo de la química. Tal y como señalara Linus Pauling, muchas de las investigaciones médicas llevadas entonces a cabo habían estado condicionadas por los desarrollos alcanzados en la química. Un ejemplo de ello lo encontramos en los estudios realizados sobre el uso de sustancias químicas en tratamientos médicos ². Muchos de los primeros trabajos fueron muy poco ortodoxos desde el punto de vista metodológico, propiciando que los avances y progresos fueran no sólo lentos sino oscuros. El escenario empezó a cambiar alrededor de 1950, cuando los químicos empezaron a considerar la posibilidad de hacer progresos en el desarrollo farmacológico y en la práctica clínica, así como con los avances en la comprensión de las bases moleculares de la actividad químico-terapéutica. Este cambio de

Escuela de Graduados en Educación, Humanidades y Ciencias Sociales, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México. / fjavierserrano@itesm.mx.

actitud e interés renovado no fue azaroso, sino posible y motivado por los significativos progresos alcanzados durante el segundo cuarto del siglo XX en el desarrollo de métodos de investigación como la cristalografía, el progreso de la química orgánica y los avances producidos en el descubrimiento de la estructura molecular de muchos compuestos orgánicos. Todos estos avances permitieron no sólo entender cómo los átomos se unen en moléculas como la penicilina ³, sino que hicieron posible un gran avance en el conocimiento de la estructura molecular de sustancias terapéuticas, bacterias, anticuerpos y virus, así como de distintas sustancias que encontramos en el cuerpo humano y la naturaleza de las fuerzas presentes en y entre dichas sustancias.

Muy pronto se vio que, para poder seguir avanzando, era necesario desarrollar investigaciones en torno a tres aspectos fundamentales:

- La estructura molecular detallada de sustancias químico-terapéuticas.
- La estructura molecular detallada de las principales sustancias y estructuras constituyentes de los organismos directamente implicados (bacterias, anticuerpos, virus) así como del mismo organismo humano.
- La naturaleza de las fuerzas implicadas en las interacciones intermoleculares entre las sustancias y los organismos (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949, pp. 543-548).

Ahora bien, el ritmo en los avances no era tan rápido como el esperado. Si el conocimiento de estructuras moleculares de sustancias inorgánicas parecía avanzar a buen ritmo, los resultados obtenidos en torno a la estructura de sustancias orgánicas aparecían de forma mucho más lenta. Las razones para ello eran múltiples. Para empezar, había un problema de tamaño. Comparadas con las moléculas inorgánicas, las moléculas biológicas —como la hemoglobina, la fibrina y otras proteínas— parecían auténticos gigantes. A ello había que sumar las dificultades que presentaba a los químicos la presencia de distintos tipos de enlaces y fuerzas inter e intramoleculares. El químico, familiarizado con el clásico enlace covalente, tenía ahora que habérselas, por ejemplo, con el enlace de hidrógeno que, a pesar de ser aproximadamente una décima parte más débil que el enlace covalente ordinario, constituía uno de los más importantes conectores intermoleculares simples de las moléculas de la vida.

1. EL PAPEL DE LAS PROTEÍNAS EN LA GÉNESIS DE LA NUEVA MEDICINA MOLECULAR

Aunque de manera lenta, las investigaciones llevadas a cabo en torno a las proteínas fueron dando sus frutos. Los resultados obtenidos resultaron ser claves tanto para el desarrollo de la biología molecular ⁴ como para la génesis de la medicina molecular, al aportar algunos de los fundamentos

empíricos, teóricos y metodológicos sobre los cuales ambas disciplinas empezarían a desarrollarse a un ritmo cada vez más acelerado.

Entre los trabajos entonces llevados a cabo destacan los realizados por Linus Pauling, Robert Corey y sus colaboradores en torno a la estructura cristalina de aminoácidos y pépticos simples⁵. A través de dichas investigaciones se pudo constatar el extraordinario papel que jugaba el enlace de hidrógeno en la configuración de la estructura de una cadena polipeptídica, así como en la formación de distintos enlaces entre las moléculas adyacentes. El valor de los conocimientos que poco a poco se iban obteniendo sobre las proteínas y las fuerzas que se daban entre las grandes moléculas era cada vez mayor; la configuración, el orden de los aminoácidos en una cadena polipeptídica, la naturaleza de las fuerzas entre átomos y otras moléculas, así como la naturaleza de las fuerzas que operan entre las distintas macromoléculas, se iban convirtiendo en las principales cuestiones a resolver.

Cabe señalar que a las dificultades ya apuntadas a la hora de estudiar la estructura de las proteínas —el gran tamaño de las moléculas biológicas y la presencia de distintas fuerzas— se venía a sumar ahora la desnaturalización de las proteínas, un fenómeno —la facilidad que las proteínas presentan para romperse o cambiar su estructura— que parecía difícil de salvar. Un poco de calor, la presencia de un ácido o alcaloide, así como la agitación mecánica, parecían alterar las propiedades y actividades de las proteínas y su estructura nativa.

Al final, los esfuerzos llevados a cabo en torno a la comprensión de las causas y naturaleza del proceso de desnaturalización dieron sus frutos más allá de lo esperado, ya que resultaron fundamentales para el posterior desarrollo de la biología y la medicina, especialmente en el campo de la inmunología, al abrir una nueva puerta a la comprensión de la estructura de las proteínas⁶. Los trabajos de Mortimer Anson y Alfred Mirsky (1929, pp. 121-132) permitieron saber que muchas proteínas desnaturalizadas por medio de un suave calentamiento, podían recobrar su forma y actividad original —como era el caso de la hemoglobina— si se volvían a enfriar correctamente. De otro modo, si la misma molécula era calentada de más o de forma rápida, parecía romperse y la desnaturalización producida resultaba irreversible. Estas relaciones entre estructura y función, destrucción y posibilidad de reconstrucción de formas y funciones, llamaron la atención de Linus Pauling, quien sugirió que los dos tipos de desnaturalización observados —uno reversible y otro irreversible— podían ser consecuencia de la presencia de dos tipos de enlaces químicos. El primero de ellos, relativamente débil, fácil de romper y reversible, y el segundo, un enlace fuerte, difícil de romper e imposible de reconstruir.

Para probar sus ideas Pauling invitó a Mirsky a trabajar con él y, fruto del trabajo conjunto, en 1936 formularon una nueva teoría sobre la crista-

lización de las proteínas, su estructura nativa y proceso de desnaturalización (Mirsky & Pauling, 1936, pp. 439-447). Según dicha teoría, todas las proteínas estarían constituidas por secciones de aminoácidos que, unidos por fuertes enlaces (peptídicos) darían lugar a las cadenas polipeptídicas. Mientras, distintos enlaces de hidrógeno se formarían entre distintas secciones de la unidad lineal dotando a ésta de su estructura tridimensional final. De esa manera era posible entender cómo la cadena se podía enderezar y enrollar como un hilo suelto en una caja de costura. Así, siempre que la cadena permaneciera de una pieza —y bajo ciertas condiciones— los enlaces de hidrógeno podían primero romperse y luego volver a reformarse, con lo que recuperaría la proteína su forma y actividad original. Sin embargo, si se producía la desfragmentación de la cadena, es decir, si se rompían los enlaces fuertes entre los distintos aminoácidos que formaban la cadena, la desnaturalización de la proteína era irreversible.

Esta teoría fue fundamental en primer lugar para el desarrollo de la biología molecular ⁷ y, de la mano del mismo Pauling, para el nacimiento de la medicina molecular, cuyas primeras contribuciones impactaron en los ámbitos de la inmunología y la hematología.

2. EL NACIMIENTO DE LA MEDICINA MOLECULAR. LA ANEMIA FALCIFORME

Si bien cierto es que Linus Pauling había empezado a interesarse y estudiar la estructura de la hemoglobina en 1935 ⁸ (Pauling, 1970, pp. 988-1014), la base sobre la que empezó a levantarse la medicina molecular fueron los trabajos que, entre 1936 y 1939, llevó a cabo junto a Kart Landsteiner ⁹. La articulación de los conocimientos químicos y estructurales de uno, y los biológicos y médicos del otro, fueron fundamentales. El nacimiento oficial de la medicina molecular debemos situarlo en 1949 con la aparición en *Science* del artículo de Linus Pauling, Harvey Itano, Seymour Siger e Bert Well, "Sickle-cell anemia, a molecular disease" (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949). La aparición de este texto supuso un antes y un después no sólo en el ámbito de la medicina, sino también de la biología.

En este trabajo, Linus Pauling y sus colaboradores mostraban cómo las moléculas de hemoglobina de los pacientes con anemia presentaban una carga eléctrica distinta a la de personas sanas. En aquel momento ya se sabía que la hemoglobina de adultos y fetos era electroforéticamente distintas y que muchas enfermedades estaban relacionadas con la estructura alterada de las proteínas sanguíneas. ¿Por qué fue entonces tan importante y novedoso el artículo de Pauling? ¿Cuál fue su originalidad? Por un lado, era la primera vez que se demostraba que una enfermedad podía estar provocada por una alteración en la estructura molecular; por

otro, el hecho de que esta enfermedad fuera hereditaria —algo que se sabía desde hacía tiempo— permitía deducir que los genes determinaban la estructura de las proteínas.

El camino seguido hasta llegar a los descubrimientos vertidos en este artículo había sido largo. A principios de la década de 1940 ya se había observado gracias a la ayuda del microscopio cómo las células enfermas adquirían forma de hoz, e incluso se había distinguido entre células anémicas completamente falciformes de aquellas que tan solo presentaban ciertos rasgos. Se sabía, además, que los eritrocitos de las personas enfermas comenzaban su proceso degenerativo justo cuando bajaba la presión parcial de monóxido de oxígeno o de carbono. De hecho, las células enfermas aparecían con mayor frecuencia en las venas que en la sangre más oxigenada de las arterias. Se había observado también que en tales circunstancias la hemoglobina comenzaba a concentrarse en uno o varios puntos de la célula provocando el derrumbamiento de la membrana celular. Los eritrocitos se deformaban y se volvían absolutamente rígidos¹⁰. Además se había comprobado cómo, al agregar monóxido de oxígeno o de carbono, la célula recuperaba su forma original. Se hacía necesario por consiguiente distinguir entre dos formas de eritrocitas: la forma normal, sana —denominada *promeniscocyte*— y la forma *meniscocyte* de la célula enferma falciforme.

Pauling sabía que los glóbulos rojos eran esencialmente minúsculas bolsas con hemoglobina, por lo que parecía lógico pensar que esta proteína fuera la responsable de la enfermedad. Los experimentos realizados *ad hoc* empezaron a indicar que la anemia era resultado de cambios físicos acontecidos en la hemoglobina: las observaciones realizadas mostraban que la hemoglobina se concentraba, se plegaba y enrollaba de forma extraña en ciertas regiones de la célula. Por consiguiente, señaló Pauling, los científicos tenían una tarea pendiente: “debían conocer aquellos procesos implicados en el cambio de la estructura de la hemoglobina”. Es decir, tenían que descubrir la causa que producía ese plegamiento, la concentración de la hemoglobina en regiones específicas y la deformación de la célula. Era pertinente pensar —indicó Pauling— que una parte de la superficie alterada de la hemoglobina fuera complementaria de otra.

A partir de estas ideas, el químico de Portland comenzó a trabajar con Harvey Itano, con quien publicó en enero de 1949 un primer artículo que llevaba por título “A rapid diagnostic test for sickle cell anemia” (Itano & Pauling, 1949, pp. 66-68). En dicho artículo la anemia falciforme era definida como un “tipo de anemia hemolítica crónica congénita caracterizada hematológicamente por el desarrollo de eritrocitos con forma de avena u hoz¹¹” (Itano & Pauling, 1949, p. 66). El objetivo principal de este trabajo era desarrollar un método que permitiera de forma fácil y rápida diagnosticar la enfermedad. A finales de ese mismo año¹² apareció en *Science* el

artículo “Sickle cell anemia, a molecular disease” con el propósito, tal y como en el mismo se señala, de “examinar las características físicas y químicas de la hemoglobina de individuos cuyas células tienen rasgos falciformes y células anémicas, y compararlas con la hemoglobina de individuos normales para determinar si se pueden observar algunas diferencias significativas” (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949, p. 543).

Los trabajos experimentales demostraron —como ya adelantamos— que había una diferencia significativa en la movilidad electroforética entre la hemoglobina de individuos normales y la de aquellos que tenían anemia falciforme (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949, p. 544). Fue verificado, asimismo, que el *carbonmonoxyhemoglobin* de una célula con anemia falciforme se movía como ión positivo, mientras que el compuesto normal lo hacía como un ión negativo (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949, p. 544). ¿Cuál era la razón de esta diferencia? Las divergencias entre ambas hemoglobinas no se encontraban en el peso o en la forma, sino que había que buscarlas por otro lado. Los experimentos sugirieron que la diferencia podría estar o bien en el número o bien en el tipo de grupos ionizables que se encuentran en ambas hemoglobinas.

Sólo los grupos *carboxyl* en el *heme*, y el *carboxyl*, *imidazole*, *amino*, *oxhidrilo phenolic*, y los grupos del *guanidino* en el *globin*, eran los grupos capaces de formar los iones en el *carbonmonoxyhemoglobin*. A partir de estas pistas, poco a poco, los científicos pudieron dibujar el mecanismo mediante el cual la célula enferma podía adquirir la configuración falciforme. Los experimentos señalaban la región *globin* como el área que debía ser investigada. Se pudo observar que en dicha zona de la molécula enferma había una parte que no existía en la molécula normal. Esta región era —tal y como Pauling había sospechado tiempo atrás— complementaria a la misma zona de otra molécula¹³, de tal manera que las moléculas de hemoglobina comenzaran a unirse al bajar la presión parcial de monóxido de oxígeno o de carbono produciéndose, de ese modo, una alineación parcial de moléculas y provocando con ello el cambio de forma y la rigidez característica de la célula enferma.

Aunque algunos detalles de este proceso seguían siendo en algunas ocasiones meras conjeturas, el mecanismo propuesto era compatible con los experimentos y, lo más importante, por primera vez se hacía evidente que una enfermedad estaba provocada por una alteración en la estructura molecular. Ahora bien, ¿qué ocurría con la naturaleza hereditaria de este desorden hemático? Desde muy pronto se había intentado dar una base genética al problema de la anemia falciforme. Ejemplo de ello lo encontramos en los trabajos de Taliaferro y Huck, quienes habían sugerido la posible implicación de un gen dominante (Taliaferro & Huck, 1923, pp. 594-598). Desafortunadamente, la distinción entre la anemia falciforme y las células con rasgos falciformes no era entonces muy clara, a lo que había

que añadir que la literatura existente antes de 1949 sobre la naturaleza del mecanismo implicado seguía siendo muy confusa. Solamente James V. Neel había hecho varios experimentos poco antes de que Pauling y su equipo publicaran “Sickle-cell anemia, a molecular disease”. Las investigaciones de Neel (1949, pp. 64-66) indicaban que el gen responsable de la anemia debía presentarse de manera *heterocigótica*¹⁴ en individuos cuyas células presentaban rasgos falciformes y de manera *homocigótica*¹⁵ en aquellos individuos con la anemia.

Pauling señaló (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949, p. 547) que sus investigaciones habían arrojado las mismas conclusiones antes de que Neel publicara su artículo, adelantando así la posibilidad de identificar el gen responsable. La compatibilidad de los datos obtenidos con la hipótesis de los dos genes responsables del mecanismo resultaron de suma importancia, ya que revelaban en primer lugar que un cambio en una molécula proteínica estaba causado por un cambio en un gen implicado en su síntesis. En segundo lugar, de igual importancia, estos resultados abrían las puertas a la investigación de los eritrocitos de otras anemias hemolíticas con el fin de encontrar la presencia de otras hemoglobinas anormales. Consientes de ello, el artículo de 1949 concluía no sólo señalando tal posibilidad sino invitando a encontrarlas (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949, p. 548).

Esta nueva línea de investigación empezó a dar resultados muy pronto, ya que en apenas dos años se descubrieron dos nuevos tipos de hemoglobinas: la segunda hemoglobina anormal, la hemoglobina *c* (las letras *a* y *b* se aplicaron a la hemoglobina normal y a la responsable de la anemia falciforme respectivamente) descubierta por Itano y Neel (1950, pp. 613-617), y la hemoglobina *d* hallada por el primero de ellos (Itano, 1951, pp. 775-784). Tras estos descubrimientos algunos investigadores se dieron a la tarea de buscar las combinaciones posibles entre estas cuatro formas de hemoglobina (*a*, *b*, *c* y *d*) halladas. Mientras, otros científicos se dieron a la tarea de señalar cuáles eran las consecuencias, así como la enfermedad relacionada —si es que la había— con cada una de estas combinaciones. Las investigaciones indicaron finalmente la existencia de siete tipos de combinaciones genéticas:

Aa: individuos normales

Ab: individuos con rasgos falciformes

Bb: pacientes con anemia falciforme

Ac: individuos con hemoglobina anormal *c*

Bc: pacientes con un nuevo tipo de enfermedad, fruto ésta de la herencia de un alelo de la anemia falciforme y un alelo del segundo tipo de hemoglobina anormal, *c*.

Ad: portadores de la tercera hemoglobina anormal, *d*

Bd: pacientes con un segundo nuevo tipo de enfermedad, fruto ésta de la herencia de un alelo de la anemia falciforme y un alelo del tercer tipo de hemoglobina anormal, *d*.

En estos trabajos se puede observar cómo la medicina molecular era ya a comienzos de los años cincuenta una realidad. El progreso de esta nueva disciplina, que siempre fue paralela a la de la biología molecular, fue tan espectacular que sólo diez años después de la publicación de este artículo (Pauling, Itano, Singer, & Wells, 1949) Pauling confirmaba en una conferencia titulada “Molecular disease ¹⁶” el descubrimiento de veinte tipos diferentes de hemoglobinas humanas anormales asociadas a diversas enfermedades.

Todo ello permitió ver la naturaleza molecular de esas enfermedades y sospechar que muchas otras tuvieran una causa parecida. Linus Pauling llamó por ello la atención sobre la necesidad de aumentar los esfuerzos para entender la naturaleza molecular de estas y otras enfermedades, sobre todo teniendo en cuenta que “aproximadamente el dos por ciento de los niños recién nacidos tienen algún defecto físico o mental grave debido a la herencia de genes defectuosos. Muchos más sufren de defectos hereditarios menores ¹⁷” (Pauling, 1959, p. 4). De ahí su llamada de atención, convencido de que la comprensión de la estructura molecular de estas enfermedades podía arrojar luz para el desarrollo de terapias eficaces.

Ahora bien, ¿qué significaba todo esto? En primer lugar, parecía cerrarse el proceso de constitución de la medicina como ciencia natural aplicada (modelo biomédico) que —para muchos autores— había tenido como punto de partida el famoso *Flexner’s Report*. Un informe que si bien tenía como principal objetivo mejorar la enseñanza médica promoviendo el desarrollo de tres áreas —incremento de las ciencias básicas, desarrollo de una estructura institucional más adaptada a lo que las sociedades necesitaban e incorporación de elementos de enseñanza comunitaria, y el reconocimiento de las características sociales y personales de los estudiantes— tan solo vio incorporada e implementada la primera ¹⁸ (Brailovsky & Centeno, 2012, pp. 24-25). Una única incorporación que fue decisiva en el proceso de constitución científica de la medicina. Si la *clínica* (*clíniké techen*), valga como ejemplo, había sido entendida por Hipócrates como un arte, en el Medievo como una medicina de biblioteca y en la Ilustración como una medicina de hospitales, para la medicina positivista de inicios y mediados del siglo XX debía convertirse en una medicina de laboratorio. Es decir, al igual que ocurriera con la biología, la nueva medicina (y eso es precisamente lo que va a hacer la medicina molecular) debía incorporar los principales conocimientos, metodologías y explicaciones físico-químicas. Se trataba, por consiguiente, de llevar a cabo una transformación de la actividad médica a partir de una transferencia no sólo de conocimientos

y rutinas, sino también de presupuestos ontológicos y metodológicos desde las ciencias físicas a las ciencias biomédicas. Se esperaba con ello transformar —como ya adelantamos— tanto la investigación médica como la práctica clínica tanto desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.

¿Cómo llevar a cabo esta transferencia de conocimientos, metodologías e instrumentos? ¿Bajo qué marco o directrices? ¿Qué implicaciones epistemológicas y ontológicas arrastraba consigo? Clave fue en todo este proceso el papel que Warren Weaver¹⁹ y Robert S. Morison jugaron dentro de la Fundación Rockefeller.

3. LA ANEMIA FALCIFORME Y EL *EXPERIMENTAL BIOLOGY PROGRAM* DE LA FUNDACIÓN ROCKEFELLER

A lo largo de las páginas previas hemos visto cómo Linus Pauling y sus colaboradores fueron incorporando y desarrollando nuevas perspectivas y metodologías de investigación que, provenientes originalmente de la química y la biología, fueron haciendo posible estudiar la anemia falciforme en el nivel molecular. Sin embargo, no hemos señalado el marco general, el *Experimental Biology Program* de la Fundación Rockefeller, bajo el cual se llevaron a cabo las investigaciones²⁰.

Se trataba de un programa que, puesto en marcha y dirigido por Warren Weaver, tenía como principal objetivo aplicar las herramientas y técnicas de las ciencias físicas a la resolución de problemas de las ciencias biológicas. La idea central del programa era que, frente a la clásica imagen de los fenómenos vitales como hechos inaccesibles e inabarcables por medio de auténticas investigaciones científicas, todo fenómeno o problema biológico es un problema de complejidad organizada. Hay un orden inherente, profundo, detrás de todo fenómeno biológico que es posible conocer y controlar a partir de la aplicación de herramientas de las ciencias físicas²¹ (Weaver, 1959, p. 122). Los animales y las plantas vistos desde niveles macroscópicos de análisis presentan —reconoce Weaver— una complejidad y variedad tal, que parecen escapar a todo intento de unificación y simplificación. De ahí que sea necesario pasar de la universalidad de la célula a la universalidad total de la molécula y del átomo y alcanzar de ese modo un modelo de explicación en el nivel último de simplicidad y universalidad, de poder y control de procesos y variables. ¿Cómo hacerlo? Desarrollando nuevas herramientas que, procedentes de la física y la química, permitieran implementar nuevas formas de exploración, descripción y medida en biología y medicina²² (Weaver, 1959, p. 43).

Para tal fin Weaver se dio a la tarea de atraer la atención de jóvenes y prometedores científicos —como es el caso de Linus Pauling y sus colaboradores— que, procedentes de diferentes campos —principalmente físicos, químicos y médicos— pudieran trabajar en esa dirección. Los trabajos

e investigaciones que hemos estado viendo sobre la anemia falciforme son un excelente ejemplo en tanto vemos ahí a investigadores procedentes de diferentes campos (ingeniería química ²³, la medicina ²⁴, la biología celular ²⁵ y la bioquímica ²⁶) trabajando en la resolución de un problema médico bajo la línea marcada por Weaver. Línea caracterizada por el trabajo colaborativo y multidisciplinario, ya que se entendía que ésta era una de las principales condiciones para que fuera posible el desarrollo tanto de la biología como de la medicina molecular. De ahí que, si bien gran parte de las investigaciones sobre la anemia falciforme se desarrollaron bajo la línea de la *biología experimental* del programa ²⁷, hubiera siempre un gran contacto con los investigadores del *Virus Program* ²⁸. Se trataba, éste, de un programa estrechamente relacionado con el de biología experimental, sobre todo en sus etapas o sublíneas dedicadas al estudio de la naturaleza bioquímica, genética y estructural de las partículas constitutivas últimas de los virus ²⁹. A la luz de la naturaleza del mismo proyecto, de la iniciativa y los intereses personales de los mismos científicos, pero sobre todo del deseo y esfuerzo que Warren Weaver y Robert S. Morison siempre hicieron en ese sentido, es fácil comprender el *porqué* y el *cómo* de la tendencia de los investigadores de los programas de biología e inmunología de la Fundación Rockefeller a compartir información y a trabajar en proyectos comunes. Las palabras de Morison en su primer informe anual como vicepresidente del *Natural and Medical Sciences* son una muestra de ello:

Nuestra comprensión de la biología de los virus se enriquecerá en gran medida por los avances en el conocimiento de la estructura de proteínas y ácidos nucleicos. En años anteriores, la antigua División de Ciencias Exactas y Naturales de la Fundación contribuyó con una gran parte de sus fondos a los laboratorios que participaron en este tipo de estudios (...) La recientemente divulgación del fraccionamiento y recombinación del virus del mosaico del tabaco llevado a cabo independientemente el año pasado por dos laboratorios financiados por la Fundación, confirman la esperanza largamente sostenida de que los aspectos biológicos y médicos de las infecciones por virus encuentran explicación precisa, en última instancia, en términos físico-químicos (Morison, 1956, pag. 45).

4. REVISIÓN CRÍTICA

Llegados a este punto podemos advertir que la nueva medicina, bajo la cual fue abordada la anemia falciforme, es un claro ejemplo de medicina funcional, de una medicina caracterizada por el uso y aplicación de métodos experimentales procedentes principalmente de las ciencias físicas y químicas. Tomando prestadas las palabras con las que Gustavo Caponi definió la biología reduccionista contemporánea, podemos afirmar que esta nueva medicina se caracteriza por su tendencia a centrarse en el

estudio de “las causas próximas que, actuando a nivel del organismo individual, nos explican cómo los fenómenos vitales se encadenan e integran en la constitución de esas estructuras” (Caponi, 2004, p. 34).

Ello no significó, en principio, renunciar completamente a otras formas de explicación, principalmente a las evolucionistas, y el mismo Pauling y sus colaboradores hicieron usos de ellas. Ahora bien, debemos recordar cómo bajo esta perspectiva funcional muchos investigadores consideran e incluso explican los procesos evolutivos en términos moleculares. El mejor ejemplo de ello lo encontramos en la teoría del *reloj molecular evolutivo* del mismo Linus Pauling y Emile Zuckerkandl, una teoría evolutiva basada en el estudio de la evolución de una molécula en lugar de hacerlo en la evolución de una especie ³⁰ (Serrano-Bosquet, 2011, pp. 546-547).

Ante esta aparente radicalización del discurso, del señalamiento por parte de Pauling y otros investigadores funcionalistas de la posibilidad y necesidad de que los fenómenos médicos (virales, moleculares, proteínicos o genéticos) sean definidos, caracterizados o explicados en virtud de componentes, términos o teorías físico-químicas, se hace necesario señalar la pertinencia de un cuestionamiento y análisis de dicha propuesta desde diferentes niveles. Unos análisis que, al menos —siguiendo de nuevo el modelo propuesto por Caponi (2004, pp. 35-36) a la hora de hablar del reduccionismo en biología— atiendan los planos o aspectos epistemológico o teórico ³¹, ontológico o constitutivo ³² y explicativo, metodológico o programático ³³ del reduccionismo al que parecen apuntar.

Hoy en día, pocos autores aceptarían un reduccionismo epistemológico (*nageliano*) que afirmara que las teorías o leyes experimentales formuladas en medicina tuvieran que ser consideradas casos especiales de teorías o leyes formuladas en los campos de la física o la química. Ante eso, y tras el abandono del vitalismo, ¿podemos negar que todo fenómeno o entidad biológico-médica es un compuesto complejo de fenómenos y entidades físico-químicas sometidas, en última instancia, a la legalidad física que rige sus componentes? El reduccionismo constitutivo u ontológico (“reduccionismo *razonable*” lo llama Dobzhansky), no parece dejar opción. Sin embargo, una cosa es decir que los fenómenos biomédicos están limitados por las leyes físicas y otra, muy diferente “es afirmar que todas las descripciones posibles y relevantes de los fenómenos biológicos [biomédicos] puedan ser traducidas a descripciones que puedan funcionar como *explananda* de explicaciones físico-químicas” (Caponi, 2004, p. 38). Por otro lado, cuando desde estas perspectivas funcionales, reduccionistas, se propone como meta, tal y como Francis Crick llegó a hacer, intentar “explicar toda la biología en términos de física y química” (Crick 1966, p. 10; Caponi, p. 39) ¿A qué se refieren exactamente? ¿Están hablando de una *explicabilidad en principio* o de una *explicabilidad en la práctica*? La cuestión no es baladí,

ya que una interpretación y otra guardan bajo sí imágenes muy diferentes y contrapuestas del grado de desarrollo actual y futuro de las ciencias físicas por un lado y de las ciencias de la vida por otro. Cuando se afirma —siguiendo el modelo argumentativo-explicativo de Caponi (2004, p. 39)— la mera *explicabilidad-en-principio*, la actual incapacidad de explicación de los fenómenos biomédicos en términos físico-químicos debe atribuirse a una limitación temporal, coyuntural, de la física. Si, por el contrario, lo que se sostiene es una *explicabilidad-en-la-práctica*, la incapacidad es debida a una limitación de las ciencias biológicas que, poco a poco, se podrá ir remediando.

No vamos a entrar, por ahora, en un análisis profundo de estas y otras cuestiones relacionadas. Dejamos abiertas las mismas para que sean desarrolladas con mayor profundidad en próximas investigaciones. Por el momento, advertimos que más allá de los resultados que estos análisis pudieran arrojar, de lo que no puede dudarse es del éxito de esta nueva medicina. Una nueva medicina que ofrecía no sólo originales respuestas a la definición de enfermedad, sino que aportaba y abría las puertas a inéditas formas y prácticas clínicas, diagnósticas y terapéuticas que rápidamente se extendieron y aplicaron en diversas áreas médicas. Se vieron beneficiadas así no sólo la virología o la hematología, sino también otras áreas y disciplinas, como los estudios de enfermedades mentales. De la mano del mismo Pauling, este nuevo tipo de investigación, diagnóstico y terapia fue aplicado al estudio de esos padecimientos ³⁴. El principio fundamental del que partía Pauling era simple. El cerebro tiene un entorno bioquímico óptimo y si la concentración molecular de algunos de los químicos presentes se perturba, pueden aparecer toda clase de perturbaciones psicológicas. Bajo dicha premisa, Pauling fue capaz en muy pocos años de mostrar cómo la niacina o vitamina B3 eran absolutamente críticas para un funcionamiento mental sano ³⁵.

Llegados a este punto podemos concluir, no sin antes reiterar —por ahora de manera explícita— la deuda que la biología y la medicina contemporánea tienen con Linus Pauling, un investigador que, desde sus primeros trabajos en el ámbito de la química, revolucionó y dio nuevas y sólidas bases teóricas, metodológicas y experimentales a ambas disciplinas; que fue dando a su vez pistas e introduciendo nuevos métodos de investigación que resultaron claves para la gestación y posterior desarrollo de las ciencias biomédicas del siglo XX. Hablar del nacimiento de la medicina molecular es hablar de la anemia falciforme y hablar del descubrimiento de las causas de la anemia falciforme es hablar de Linus Pauling. Debemos tener en cuenta también que el nacimiento y posterior desarrollo de la medicina molecular fue el resultado del gran esfuerzo realizado por muchos otros científicos provenientes de diversos ámbitos. Los conocimientos adquiridos y aportados, así como las distintas metodologías de

investigación desarrolladas en biología molecular, genética, medicina, química y bioquímica, entre otros, fueron bien organizados y sistematizados por un gran número de investigadores. Trabajos que, en último término, vendrían a coincidir en una visión reduccionista, materialista y mecanicista en la que las enfermedades y los fenómenos médicos podían ser definidos, caracterizados o explicados finalmente en virtud de sus componentes, es decir, en términos de las teorías físico-químicas. Con todo, así como la perspectiva positivista y reduccionista que inundaron la biología y la medicina de mediados del siglo XX se hizo patente en los trabajos de Pauling, sus limitaciones también se hicieron sentir en las propuestas del químico de Portland (Serrano-Bosquet, 2009, p. 300). De ahí que aquellas observaciones que desde la filosofía de la biología se han hecho a su visión reduccionista de los fenómenos biológicos deban ser igualmente extendidas a sus trabajos de medicina molecular. Esta es la nueva línea y propuesta que dejamos abierta para posteriores abordajes.

- 1 Una primera versión de este texto apareció publicada bajo el título "Linus Pauling: molecular disease and the origins of molecular biology" en González Recio, José Luis (2009b), *Philosophical Essays on Physics and Biology*, Hildesheim-Zürich-New York, Georg Olms. La actual versión, en donde se desarrollan las ideas allí entonces expuestas, describe el contexto de descubrimiento, el papel que jugó la Fundación Rockefeller en el estudio de la anemia falciforme y se incorpora una importante revisión crítica, ha sido posible gracias a los apoyos recibidos bajo el marco del proyecto de investigación número 168062 financiado por CONACYT y los diálogos académicos mantenidos con Gustavo Caponi, del Departamento de Filosofía de la Universidade Federal de Santa Catarina, en Brasil, durante la estancia de investigación realizada en esta institución en agosto de 2013.
- 2 A lo largo de la historia ha sido común el uso de distintas sustancias naturales o químicas para el tratamiento de diversas enfermedades. Ciertamente es que, durante mucho tiempo, la humanidad ha hecho uso de estas sustancias en rituales mágicos o religiosos e, incluso, las ha utilizado como veneno para las puntas de sus flechas y como cosméticos. Sin embargo, con el gradual declive de estos usos y la constatación de sus propiedades terapéuticas, los médicos empezaron a buscar evidencias de su efectividad y propiedades. Ejemplo de ello lo encontramos en la experimentación llevada a cabo durante el siglo XVIII por Priestley con su "mezcla de aire" y por Lavoisier con su "aire deflogistizado". Asimismo, durante este siglo se llevaron a cabo numerosos experimentos con bebidas carbonatadas con la esperanza de encontrar alguna forma eficaz y fácil de disolver las piedras de los riñones (Williams, Foye, & Lemke, 2002).
 Por su parte, el desarrollo de la experimentación química a finales del siglo XVIII y principios del XIX permitió el descubrimiento y utilización de nuevas drogas, como podemos comprobar en los trabajos de Antoine François en París. Ya en pleno siglo XIX encontramos ejemplos como el descubrimiento del hidrato de cloral en el laboratorio de Rudolf Buchheim (1869), del paraldehído descubierto por Wildenbusch en 1829 e introducido en la práctica clínica por Vincenzo Cervello en 1882 (López-Muñoz, Ucha-Udabe, & Alamo, 2005, pp. 329-343) o del ácido acetilsalicílico, sintetizado por primera vez en 1853 por Charles Frédéric Gerhardt y, posteriormente, en forma de sal, por Hermann Kolbe en 1859. La influencia de la química en la medicina ha sido, como podemos ver, constante. No obstante, para tener una idea más profunda y completa de la historia y desarrollo de la química médica en el siglo XX se recomienda ver la obra mencionada (Williams, Foye, & Lemke, 2002).
- 3 Para ello fueron fundamentales los trabajos realizados previamente por el mismo Linus Pauling en torno a la naturaleza del enlace químico. Para ver en qué consistieron dichos trabajos se recomienda ver sus trabajos: (1931), "The nature of the chemical bond. application of results obtained from the quantum mechanics and from theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules"; (1937), "The significance of structural chemistry" y (1939), "The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals": an introduction to modern structural chemistry. Para una visión más general de los fundamentos de la obra de Pauling en el ámbito de la química y sus repercusiones en los campos de la biología y la medicina se recomienda ver Serrano-Bosquet F. J., "Ciencia, realidad y método en la obra de Linus Pauling", 2009.

- 4 Para ver con un mayor detenimiento cómo se llevaron a cabo estos estudios y su influencia en el desarrollo mismo de la biología molecular se recomienda ver Serrano-Bosquet F. J., 2006.
- 5 Se recomienda ver, entre otros, los siguientes trabajos: Pauling & Corey (1950), "Two hydrogen-bonded spiral configurations of the polypeptide chain"; Pauling, Corey, & Branson (1951), "The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain" y Marsh, R., Branson, H., & Pauling, L. (1955), "An investigation of the structure of silk fibroin".
- 6 Se recomienda ver Serrano-Bosquet (2009), p. 354.
- 7 Para ver la influencia que esta teoría tuvo en desarrollo de la biología molecular, principalmente para la dilucidación de la estructura alfa de las proteínas y la doble hélice del ADN se recomienda ver: Pauling, L. (1948), "The nature of forces between large molecules of biological interest"; Crick, F., & Cochran, W. (1952), "Evidence for the Pauling-Corey alpha-helix in synthetic polypeptides"; Serrano-Bosquet (2006) y Serrano-Bosquet (2009).
- 8 Extraído de Serafini (1989, p. 62).
- 9 K. Landsteiner del Rockefeller *Institute for Medical Research* era ya entonces famoso por haber recibido en 1930 el Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento de los grupos sanguíneos. Para ver algo más sobre esta relación que condicionó el posterior desarrollo de la biología y la medicina molecular se recomienda ver Mead, C., & Hager, T. (edit.), 2001, *Linus Pauling: Scientist and Peacemaker*, pp. 89, 121, 138 y 170.
- 10 En muchas ocasiones esta rigidez era la responsable de las obstrucciones de los coágulos observados en los pacientes.
- 11 Traducción del autor.
- 12 Noviembre de 1949.
- 13 Este proceso sucede cuando baja la presión parcial del monóxido del oxígeno o de carbono, por lo que dicha zona debía estar cercana a un átomo del hierro.
- 14 Tener los dos genes diferentes para una característica.
- 15 Tener los dos genes idénticos para una característica.
- 16 Si bien esta conferencia fue impartida inicialmente en marzo de 1959, Pauling 1959, en octubre de ese mismo año fue publicada en forma de artículo: Pauling, "Molecular disease", 1959b.
- 17 Traducción del autor.
- 18 Este reporte —resultado de un estudio e investigación de dieciocho meses— constaba de dos partes. En la primera de ellas Flexner hace una exposición histórica y una descripción del estado de la educación médica en los Estados Unidos. En la segunda parte, se hace una descripción y evaluación más profunda de cada una de las escuelas médicas estudiadas. Su aparición fue un parteaguas en la historia de la educación médica.
- 19 Si bien pueden encontrar una aproximación más profunda a la figura de W. Weaver en los textos de Serrano-Bosquet (2009) y (2014), podemos adelantar que las principales contribuciones de Weaver se dieron bajo su dirección como presidente de la División de Ciencias Naturales de la Fundación Rockefeller. Un puesto por el que fue llamado por algunos historiadores como "el principal banquero de la ciencia estadounidense" (Hager, 1998, p. 58). Con el dinero de la Fundación puso en marcha universidades y marcó en buen grado el perfil de numerosas carreras e investigaciones. De hecho, fue él quien, en 1938, acuñó el término "biología molecular" y describió el campo que intentaba fundar como "visión molecular de la vida" (Claros, 2003, p. 170).

- Especialmente importante fue su participación durante la Gran Depresión al mantener muchos programas a flote, incluyendo algunos del Caltech.
- 20 Con objeto de no repetir aquí lo ya dicho en otras ocasiones, en las próximas páginas se lleva a cabo una breve presentación de las notas y características más importantes del *Experimental Biology Program* de la Fundación Rockefeller. Quienes estén interesados en conocer con más detalle en qué consistió dicho programa y cuál fue el papel que jugó Warren Weaver, se les recomienda revisar el texto de F.J. Serrano-Bosquet y G. Caponi (2014) "Warren Weaver: Valores cognitivos y perspectiva epistemológica del *Experimental Biology Program* de la Fundación Rockefeller". Asimismo, se recomienda la lectura del clásico trabajo de R.E. Kohler (1976) "The management of science: the experience of Warren Weaver and the Rockefeller Foundation Programme in Molecular Biology".
 - 21 Si el desarrollo de la ciencia —se dirá desde la Fundación Rockefeller— depende en buena medida de los desarrollos técnicos, tecnológicos y metodológicos desarrollados en física, la biología no podía ser una excepción. Máxime cuando no podemos sino reconocer que los fenómenos y problemas biológicos son tan difíciles e importantes —llega a reconocer Weaver (1959, p. 38)— que nos vemos obligados a utilizar todos los recursos de los que se dispongan. Ahora bien, en ese sentido hay que hacer notar que la influencia biología-física es mutua, se da en los dos sentidos. Esto se hace más evidente bajo dos rubros claves: separar y ver. Muchos de los desarrollos, señala Weaver, de técnicas físicas y químicas han ocurrido a partir de demandas de la biología. Ejemplo son los nuevos modelos de cromatógrafos y microscopios.
 - 22 Si cierto es que este camino señalado por Weaver fue desarrollado con mayor o menor éxito (según los proyectos concretos en los que nos fijemos) durante su dirección en la Fundación Rockefeller, ello no significa que la biología y la medicina molecular sean resultado ni un producto exclusivo de los proyectos impulsados o gestionados por esta institución. Ciertamente es que este programa constituyó por sí solo un hito dentro del punto de inflexión en la historia y desarrollo de la biología, la medicina y la agronomía, pero no el único.
 - 23 Linus Pauling.
 - 24 Harvey Akio Itano era un joven médico cuando empezó a trabajar con Pauling en este proyecto. Su objetivo era trabajar con éste y obtener el grado de doctor, de ahí que en muchas ocasiones se le presente o conozca como bioquímico y no como médico, que era cómo llegó y trabajó en este proyecto (Pauling, 1960).
 - 25 Seymour Jonathan Singer se incorporó al laboratorio de Linus Pauling en el Caltech en 1948 en calidad de investigador senior o becario postdoctoral para trabajar sobre la estructura de proteínas (Pauling, Letter from Linus Pauling to Robert Corey, 1948).
 - 26 Ibert Clifton Wells se licenció primero en química y estudió posteriormente en la Escuela de Medicina de la Universidad de St. Louis donde trabajó primero en el Departamento de Bioquímica con Edward Doisy —quien más tarde descubriera la vitamina K— y posteriormente con antibióticos. Fue tras su graduación cuando se incorporó al grupo de investigación de Linus Pauling sobre la anemia falciforme.
 - 27 Una buena forma de ver lo que realmente supuso (al menos en términos económicos) este proyecto, las áreas y disciplinas que se apoyaron y la interrelación de disciplinas y ámbitos que se tendió a favorecer, la encontra-

mos en el análisis de los montos y porcentajes de distribución de los apoyos económicos que se dieron durante la vida del programa. En ese sentido cabe señalar que entre 1932 y 1959 la Fundación Rockefeller asignó 88'348 093 de dólares en ayudas o apoyos al *Experimental Biology Program*. De éstos, el 52.9% fueron destinados a proyectos y programas relacionados directamente con biología experimental, el 32.4% a agricultura, el 5.5% a virología, el 4% a casos excepcionales y el 5.2% a gasto general (Weaver, 1959, p. 29). Como podemos observar, tres fueron los campos generales que se intentaron apoyar: biología experimental, agronomía y virología. Si queremos ser más minuciosos podremos ver que de los 48'947 152 dólares del programa invertidos en biología experimental el 22.7% fue destinado a investigaciones propiamente biológicas, el 21.8% fue otorgado a proyectos de biología y química, el 6.7% a biología y física, el 1% a biología y matemáticas y el 47.8% a soporte básico (Weaver, 1959, p. 32). Esto es muy importante, ya que como tendremos la oportunidad de ver es en este nivel de análisis en donde constatamos la estrecha relación entre los tres programas, sobre todo entre el propiamente biológico y el inmunológico.

- 28 En 1954 se llevó a cabo una reestructuración organizacional de la Fundación Rockefeller que supuso la desaparición de la División de Ciencias Naturales (hasta entonces dirigida por Warren Weaver quien, desde entonces hasta 1958, sería *Vice-President for the Natural and Medical Sciences*), y la creación del *Biological and Medical Research*. Con ello se intentaba —tal y como el mismo Robert S. Morison señalaba en su primer informe anual (Morison, 1956, p. 44)— responder al interés e intención de la Fundación de no distinguir arbitrariamente entre la genética humana y la genética de los animales inferiores.
- 29 La segunda rama del programa era de corte operativo. Tenía como objetivo coordinar los centros y estaciones de campo que la Fundación tenía en América del Sur (Trinidad y Brasil), África (Sudáfrica) y Asia (India) donde se trataban —normalmente con el apoyo de instituciones locales— problemas tanto regionales como comunes a las cinco estaciones.
- 30 Quienes estuvieran interesados en profundizar en estas ideas pueden consultar Serrano-Bosquet (2011, pp. 546-549); Morgan (1998, pp. 155-178) o bien revisar directamente los textos de Émile Zuckerkandl y Linus Pauling (1962), “Molecular disease, evolution, and genetic heterogeneity” y (1965), “Evolutionary divergence and convergence in proteins”.
- 31 Tomado originalmente de Ayala (1983, p. 12); Dobzhansky (1983, p. 485); Mayr (1988, p. 11).
- 32 Tomado originalmente de Ayala (1983, p. 10) y Mayr (1988, p. 10) respectivamente.
- 33 Tomado originalmente de Mayr (1988, p. 10); Ayala (1983, p. 11) y Dobzhansky (1983, p. 485) y Ayala (1983, p. 11) respectivamente.
- 34 Es justo reconocer, en ese sentido, que si cierto es que hoy en día pocos psiquiatras creen que las enfermedades mentales tienen un origen exclusivamente psicológico, hablar como lo hizo Pauling de la existencia de una relación entre desequilibrio químico, nutrición y enfermedad mental era algo poco ortodoxo en la década de 1960.
- 35 Se recomienda consultar a quienes quieran profundizar un poco más en estas ideas Serrano-Bosquet (2009, pp. 379-382) y Pauling (1968, p. 265).

BIBLIOGRAFÍA

- Anson, M., & Mirsky, A. (1929), "Protein coagulation and its reversal," *Journal of General Physiology* 13: 121-132.
- Ayala, F. (1983), "Introducción," en F. Ayala, & T. Dobzhansky, *Estudios sobre la filosofía de la biología*, Barcelona: Ariel, pp. 9-29.
- Brailovsky, C., & Centeno, A. (2012), "Algunas tendencias actuales en educación médica," *Revista de Docencia Universitaria* 10: 23-33.
- Büttner, J. (1994, 31-diciembre), "Clinical chemistry as scientific discipline: Historical perspectives," *Clinica Chimica Acta* 232(1-2): 1-9.
- Caponi, G. (julio-diciembre de 2004), "El reduccionismo en la biología contemporánea," *Signos Filosóficos* VI(12): 33-62.
- Claros, G. (Junio de 2003), Aproximación histórica a la biología molecular. *Panacea@ IV(12)*. Obtenido de http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n12_tribuna_GClaros.pdf
- Crick, F., & Cochran, W. (1952), "Evidence for the Pauling-Corey alpha-helix in synthetic polypeptides," *Nature* 169: 234-235.
- Dobzhansky, T. (1983), "Comentarios preliminares," en F. Ayala, & T. Dobzhansky, *Estudios sobre la filosofía de la biología*. Barcelona: Ariel, pp. 23-24.
- Hager, T. (1998), *Linus Pauling and the Chemistry of Life*. New York: Oxford University Press.
- Itano, H. (1951), "A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 37: 775-784.
- Itano, H., & Neel, J. (1950), "A new inherited abnormality of human hemoglobin," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 36: 613-617.
- Itano, H., & Pauling, L. (1949), "A rapid diagnostic test for sickle cell anemia," *Blood: The Journal of Hematology* IV(1): 66-68.
- Kohler, R. (1976), "The management of science: the experience of Warren Weaver and the Rockefeller Foundation Programme in Molecular Biology," *Mind* 14: 279-306.
- López-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R., & Alamo, C. (2005), "The history of barbiturates a century after their clinical introduction," *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 1(4): 329-343.
- Marsh, R., Branson, H., & Pauling, L. (1955), "An investigation of the structure of silk fibroin," *Biochimica Et Biophysica Acta* 16: 1-34.
- Mayr, E. (1988), *Towards a New Philosophy of Biology*. Cambridge: Harvard University Press.
- Mead, C., & Hager, T. (eds.) (2001), *Linus Pauling: Scientist and Peacemaker*. Corvallis, Oregon: Oregon State University Press.
- Mirsky, A., & Pauling, L. (1936), "On The structure of native, denatured, and coagulated proteins," *Proceedings of the National Academy of Science* 22(7): 439-447.
- Morgan, G. J. (1998), "Emile Zuckerkandl, Linus Pauling, and the molecular evolutionary clock, 1959-1965," *Journal of the History of Biology* 31: 155-178.
- Morinson, R. S. (1956), "Biological and medical research," in R. Foundation, *The Rockefeller Foundation, Annual Report 1955*, New York: Rockefeller Foundation, pp. 44-52.
- Neel, J. (1949), "The inheritance of sickle cell anemia," *Science*, 110 (2846), 64-66.
- Olby, R. (1974), *The Path to the Double Helix*. Londres: Macmillan.
- Pauling, L. (1931), "The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from theory of paramagnetic

- susceptibility to the structure of molecules," *Journal American Chemistry Society* 53: 1367-1400.
- Pauling, L. (1937), "The significance of structural chemistry," *George Fisher Baker Lectureship*. Ithaca, New York: Cornell University.
- Pauling, L. (1939), *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: an Introduction to Modern Structural Chemistry*. Ithaca, Nueva York: Cornell University Press.
- Pauling, L. (3 de March de 1948), "Letter from Linus Pauling to Robert Corey," Pasadena, California: Oregon State University.
- Pauling, L. (1948), "The nature of forces between large molecules of biological interest," *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain* 34: 181-187.
- Pauling, L. (1949), "Structural chemistry in relation to biology and medicine". Second Bicentennial Science Lecture of The City College Chemistry Alumni Association 1(1): 4-7. *Baskerville Chemical Journal* 1(1): 4-7.
- Pauling, L. (1959), "Molecular disease", *Science* 110(2865): 543-548.
- Pauling, L. (1960), "Interview with Linus Pauling," *Pauling's Interest in Sickle Cell Anemia*. (N. F. Canada, Entrevistador)
- Pauling, L. (1968), "Orthomolecular psychiatry: varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease," *Science* 160: 265-271.
- Pauling, L. (1970), "Fifty years of progress in structural chemistry and molecular biology," *Daedalus* 99: 988-1014.
- Pauling, L., & Campbell, D. (1942), "The manufacture of antibodies in vitro," *Journal of Experimental Medicine* 76: 211-220.
- Pauling, L., & Corey, R. (1950), "Two hydrogen-bonded spiral configurations of the polypeptide chain," *Journal of the American Chemical Society* 72: 5349.
- Pauling, L., Campbell, D., & Pressman, D. (1941), "Serological reactions with simple substances containing two or more haptenic groups," *Proceedings of the National Academy of Science* 27: 125-128.
- Pauling, L., Corey, R., & Branson, H. (1951), "The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain". *Proceedings of the National Academy of Science* 37: 205-210.
- Pauling, L., Itano, H. A., Singer, S. J., & Wells, I. C. (1949, 25-Noviembre). "Sickle cell anemia, a molecular disease," Adress to the American Ontopsychiatric Association, San Francisco March 29. <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/MMBBKW.pdf>.
- Pauling, L. (1959b), "Molecular disease", *American Journal of Ontopsychiatry* 29(4): 684-687.
- Pauling, L., Pressman, D., Campbell, D., Ikeda, C., & Ikawa, M. (1942), "The serological properties of simple substances. i. precipitation reactions between antibodies and substances containing two or more haptenic groups". *Journal of the American Chemical Society* 64: 2994-3003.
- Rosenfield, R. (ed.), (1999), *Biographies and Other Essays on the History of Clinical Chemistry*. (L. Rosenfeld, Ed.) Washington: American Association for Clinical Chemistry.
- Serafini, A. (1989), *Linus Pauling. A Man and his Science*. Lincoln (NE): Excel Press.
- Serrano-Bosquet, F. J. (2006), *Biología molecular. Cuestiones e implicaciones filosóficas*. México: Limusa.
- Serrano-Bosquet, F. J. (2009), *Ciencia, realidad y método en la obra de Linus Pauling*. <http://eprints.ucm.es/9746/>

- Serrano-Bosquet, F. J. (2009b), "Linus Pauling: molecular disease and the origins of molecular biology," in J. L. González Recio, *Philosophical Essays on Physics and Biology*. Hildesheim-Zürich-New York: Georg Olms, pp.151-157.
- Serrano-Bosquet, F. J. (2011), "El reduccionismo fisicalista en la obra biológica de Linus Pauling", *Thémata. Revista de Filosofía* 44.
- Serrano-Bosquet, F., & Caponi, G. (2014), "Warren Weaver: Valores cognitivos y perspectiva epistemológica del Experimental Biology Program de la Fundación Rockefeller," *Scientiae Studia* 12 (2),
- Taliaferro, W., & Huck, J. (1923), "The inheritance of sickle-cell anaemia in man," *Genetics* 8 (6): 594-598.
- Weaver, W. (1959), "A quarter century in the natural sciences," in R. Foundation, *Annual Report 1958*: 1-122.
- Williams, D. A., Foye, W. O., & Lemke, T. L. (2002), *Foyess Principles of Medical Chemistry*. (D. Troy, ed.) Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Zuckermandl, E., & Pauling, L. (1962), *Molecular Disease, Evolution and Genetic Heterogeneity*. NY: Academic Press.
- Zuckermandl, E., & Pauling, L. (1965), "Evolutionary divergence and convergence in proteins," in V. y. Bryson, *Evolving Genes and Proteins*. NY: Academic Press.