
Emile Zuckerkandl: Arquitecto de la evolución molecular

Edna M.^a Suárez D.

Arbor CLVIII, 623-624 (Noviembre-Diciembre), 301-328 pp.

Se introduce la figura de Zuckerkandl como pionero en los estudios de evolución molecular al tiempo que se hace un repaso histórico de las aportaciones más significativas de su obra.

Introducción

Los constructores de puentes han jugado un papel especialmente importante en la historia de la Biología. En el siglo XIX la Teoría de la Evolución por selección natural de Darwin tuvo la virtud de relacionar campos del conocimiento que hasta entonces habían sido distantes. Biogeografía, Embriología, Paleontología, Morfología y Sistemática se enlazaron no sólo como disciplinas que aportaban evidencia a favor de la teoría darwiniana, sino como generadoras de los nuevos problemas a resolver. Casi un siglo después, se le reconoce a un pequeño grupo de biólogos (Theodosius Dobzhansky, Ernst Mayr y George Gaylord Simpson) la labor de *arquitectos* de la nueva Teoría Sintética de la Evolución, en la cual se integraron la Biología Evolutiva y la Genética Clásica y de Poblaciones¹. La importancia de este tipo de práctica científica «integradora», poco común entre los científicos pero característica de los *arquitectos*, no puede sobreestimarse.

A primera vista parece extraño clasificar a Emile Zuckerkandl como miembro del reducido grupo de constructores de puentes en la Biología. Bioquímico convertido a la Biología Evolutiva y conocido por su hipótesis del reloj molecular (nombrada así en 1965), Zuckerkandl ha sido un

defensor del estudio de la Evolución *a nivel molecular*. *Ello podría bastar* para situarlo en el bando de los biólogos especialistas. Sin embargo, un análisis de la labor de Zuckerkandl en el periodo de formación de la Evolución Molecular², nos revela una imagen muy distinta. El objetivo de este artículo consiste en reflexionar en la labor constructora de Emile Zuckerkandl en la constitución de la Evolución Molecular. Dicha labor puede entenderse como su capacidad para incorporar diferentes tipos de prácticas científicas y de resultados experimentales y teóricos en una concepción compleja de los procesos evolutivos a nivel molecular. Ahora bien, como en el caso de otros *arquitectos* de la biología, esto requirió que Zuckerkandl llevara también a cabo una labor «socializadora», tanto para dar a conocer sus puntos de vista, como para que los miembros de la naciente comunidad de evolucionistas moleculares contaron con canales de comunicación propios y adecuados.

Los proyectos de investigación generados por la utilización de las técnicas moleculares en los problemas de la evolución comenzaron a ser abordados por un buen número de grupos de investigación en la década de los sesenta. Encontramos, por ejemplo, grupos de genetistas de poblaciones (entre otros, James Crow, Motoo Kimura, Richard Lewontin y Jack L. King), de bioquímicos (Emanuel Margoliash, Walter Fitch y el propio Zuckerkandl), de biofísicos (Ellis T. Bolton y Roy Britten) y de investigadores del origen de la vida (Leslie Orgel y Thomas H. Jukes). La diversidad de orígenes se reflejaba en el uso de técnicas experimentales distintas pero también en la búsqueda de distintos tipos de explicación para los fenómenos de la Evolución Molecular. En ese contexto, las diferentes hipótesis propuestas por Zuckerkandl, así como su desarrollo de conceptos clave en el estudio de la Evolución Molecular, constituyeron puntos de unión y de debate que han marcado la historia de esta disciplina.

El lugar correcto en el momento preciso

La metáfora de los *arquitectos constructores* de puentes es especialmente útil en el caso de la Biología, una ciencia diversa y heterogénea que escapa a los esquemas simplistas de la estructura de la ciencia. La diversidad de objetivos y de explicaciones que caben en la Biología seguramente es responsable de que la figura del arquitecto tenga tal importancia. La metáfora ha sido utilizada para referirse a aquellos que han participado tanto en la construcción de puentes institucionales y sociales, como de puentes que podríamos llamar *conceptuales*³. Sería

erróneo, sin embargo, pensar en esas dos dimensiones de la construcción de puentes como si se tratara de aspectos separados en la vida de los arquitectos de la Biología. Quienes han sido reconocidos como tales (tanto por sus colegas como por las reconstrucciones históricas posteriores), se distinguen por su capacidad para delimitar y orientar la investigación alrededor de un grupo de problemas y de prácticas científicas, pero ello solo es posible gracias a la edificación de instituciones adecuadas a la investigación de tales problemas. La historia de la ciencia, hasta hace poco tiempo indiferente a los casos de proyectos fracasados, ha comenzado a darnos unos cuantos ejemplos en los que la creación de instituciones sin proyectos científicos suficientemente articulados, y viceversa, de proyectos sin una articulación institucional, están destinados a desaparecer (por ejemplo, Smocovitis 1992 y 1994, Lenoir 1993).

La construcción de puentes en Biología en ocasiones resulta en la constitución de nuevas disciplinas científicas que integran prácticas y resultados hasta entonces dispersos. En su estudio sobre la naturaleza de las disciplinas, Timothy Lenoir (1993) ha señalado la conveniencia de distinguir los *proyectos institucionales*, de los *proyectos de investigación* científica, destacando que la relación entre ambas dimensiones es fundamental para el éxito de una disciplina. En trabajos anteriores he propuesto que esta idea de Lenoir puede desarrollarse si pensamos en el *dominio* de problemas que investiga una disciplina como el punto de engranaje de esos dos proyectos, el institucional y el de investigación (Suárez 1995, 1996). Más aún, como también ha señalado Lenoir (1993), la construcción de dicho engranaje generalmente se concentra en la labor de uno o unos cuantos personajes situados en una coyuntura histórica favorable⁴.

Emile Zuckerkandl, sin duda, es uno de esos personajes. Nacido en Viena el 4 de julio de 1922, Zuckerkandl fué educado en el seno de una familia en la que prevalecía un ambiente profundamente intelectual. Varios de sus familiares eran académicos en instituciones de investigación austríacas. Su familia migró a Francia un poco antes de la Segunda Guerra Mundial, y el joven Zuckerkandl estudió durante un año Biología en la Sorbonne, después de la guerra. Posteriormente realizó sus estudios de maestría en la Universidad de Illinois, de donde regresó a París para sus estudios de doctorado. Poco después obtuvo un trabajo en el Laboratorio Marino de Roscoff, en Bretaña, en donde llevó a cabo investigación bioquímica sobre la fisiología de los ciclos de muda en cangrejos. Zuckerkandl, sin embargo, tenía la firme intención de regresar a los Estados Unidos, y en 1957 consiguió una

entrevista en París con Linus Pauling. Pauling quedó favorablemente impresionado, recomendándolo para una beca postdoctoral en química bajo su dirección. En septiembre de 1959 Zuckerkandl y su esposa llegaron al Instituto Tecnológico de California (CalTech).

La cercanía de Pauling y el impulso que éste iba a dar a la carrera de Zuckerkandl constituye un elemento importante para entender la trayectoria de este último. Tres años antes, en 1954, Pauling había recibido el premio Nobel de Química, pero su notoriedad no era reciente. A partir de los años treinta su investigación en torno a la estructura molecular de compuestos con importancia biológica había sido ampliamente apoyada tanto por la directiva del CalTech como por la Fundación Rockefeller (Abir-Am 1982). Siendo aún muy joven, Pauling había convencido al administrador para cuestiones de Biología Experimental de la Fundación Rockefeller, Warren Weaver, de que apoyara su ambicioso proyecto de análisis de estructura molecular en CalTech (Abir-Am 1982, Kay 1993). Desde entonces, Pauling había mostrado amplias dotes de organizador y recaudador de fondos para la investigación. Durante los años de la guerra el laboratorio de Pauling fué uno de los pocos que se vio favorecido con apoyo financiero del gobierno de los Estados Unidos, gracias a su capacidad política para resaltar la importancia de sus estudios sobre hemoglobina en la aceleración de la curación de heridos, problema que en ese momento era evidentemente apremiante (Kay 1993). Pese a que Pauling no fue capaz de producir los resultados que había prometido durante la guerra, la mayoría de sus colaboradores pudo permanecer fuera de reclutamiento, dado que se consideraba que la labor que desempeñaban en CalTech era cuestión de seguridad nacional.

Cuando Zuckerkandl se incorporó al equipo de Linus Pauling se encontró en una posición privilegiada en la comunidad de los nuevos biólogos moleculares. Si bien Zuckerkandl había propuesto en París un proyecto de investigación sobre hemocianina y oxidasas, al llegar a CalTech Pauling le sugirió trabajar en la comparación de hemoglobinas provenientes de diversas especies. Zuckerkandl debía trabajar en colaboración con Richard T. Jones, un estudiante de doctorado, en el laboratorio de Walter Schroeder en CalTech.

En un trabajo reciente, Greg Morgan ha detallado el papel de Linus Pauling al reorientar los intereses de Zuckerkandl hacia lo que posteriormente sería la Evolución Molecular. Para Pauling, los problemas de la Evolución Molecular habían adquirido importancia gracias a su adopción de una postura política cada vez más sensible y activa después de la Segunda Guerra Mundial. El efecto de las radiaciones en el

incremento de las tasas de mutación, así como la caracterización y posible cura de «enfermedades moleculares» (término acuñado por Pauling), como la anemia falciforme, eran objetivos que concordaban con los estudios comparativos de la hemoglobina. En los años que siguieron, el desarrollo de la hipótesis del reloj molecular se vio alimentada por la cercana colaboración entre ambos (Morgan, ms).

La cuestión de la influencia de Pauling en Zuckerkandl no es banal. En primer lugar, resulta interesante la opinión de algunos pioneros de la Evolución Molecular al respecto⁵; en segundo lugar, la relación con Pauling colocaría a Zuckerkandl en un lugar inigualable para el debate y la comunicación con los protagonistas de la Biología Evolutiva y Molecular. La impresión común en 1965, cuando Zuckerkandl defendió sus puntos de vista ante un comité de evolucionistas y bautizó a la hipótesis del reloj molecular, era que si bien él actuaba como portavoz de uno de los miembros más poderosos de la comunidad de biólogos moleculares, por sí mismo era un excelente defensor de los nuevos puntos de vista. La evidencia histórica, sin embargo, indica también una relación intelectual estrecha entre Zuckerkandl y Pauling (Morgan, ms). Varios años más tarde Pauling era incapaz de recordar (como suele ocurrir en colaboraciones estrechas) quién de los dos era autor de la idea del «reloj molecular».

La estrecha colaboración de Pauling y Zuckerkandl no afecta ni la originalidad del segundo, ni su papel como arquitecto de la Evolución Molecular. Por un lado, existen sobradas evidencias de su capacidad para proponer y clarificar conceptos integradores, a las que me referiré más adelante. Y por otro, en cuanto a su labor de arquitecto, la cercanía de Zuckerkandl con Pauling no pudo sino abrirle un gran número de puertas.

Una de esas puertas, que como veremos iba a ser de gran importancia, le permitió contar, en los años de una dura competencia por determinar las secuencias de aminoácidos de las proteínas, con la secuencia de los 30 aminoácidos terminales de la cadena beta de la hemoglobina humana, traída desde el laboratorio de Gerhard Braunitzer, del Instituto Max Planck en Munich, por Max Delbrück, quien también trabajaba en CalTech.

Los frutos de la comparación molecular

La idea de comparar «caracteres moleculares» con el objetivo de establecer relaciones filogenéticas se inició con la bioquímica de la

primera mitad del siglo XX. Los caracteres bioquímicos se sumaron a los caracteres de todo tipo (anatómicos, embriológicos, paleontológicos, biogeográficos, etcétera) en la construcción de clasificaciones biológicas cuyo objetivo era determinar las relaciones evolutivas entre diferentes taxa. La robustez de esas clasificaciones dependía del número e independencia de los tipos de evidencia (caracteres) utilizados. Si bien existían algunos taxa problemáticos, las clasificaciones biológicas constituían objetos científicos que cada vez incorporaban una mayor cantidad de información. Así pues, la Sistemática y la Taxonomía, ligadas a la Biología Evolutiva, se caracterizaban por su enfoque interdisciplinario y anti-reduccionista. Es en ese contexto en donde deben ubicarse los primeros intentos por utilizar caracteres bioquímicos; éstos eran una evidencia más en la construcción de clasificaciones.

Dentro de esos primeros estudios, destacan los que utilizaban caracteres inmunológicos. Los resultados de las reacciones serológicas entre dos especies permitían medir la afinidad inmunológica de éstas, habiéndose mostrado muy pronto (Nuttall 1904) que ésta era proporcional a la relación filogenética (o tiempo de divergencia) entre las especies. La proporción entre afinidad inmunológica y tiempo de divergencia de dos especies podía obtenerse calibrando estos resultados con los obtenidos por procedimientos paleontológicos y embriológicos (ver Nuttall 1904, Anfinsen 1959, Sarich y Wilson 1967a). Estas técnicas, sin embargo, tenían dos restricciones muy importantes: una era su aplicabilidad exclusiva a las especies con sistema inmune (los mamíferos), y otra era la dificultad (compartida por otros métodos y técnicas) para cuantificar la reacción de afinidad serológica entre dos especies.

Ahora bien, la utilización de información molecular antes de 1960 no se restringió al uso de técnicas serológicas. A partir de la publicación de la teoría de Oparin en 1924, la evolución del metabolismo formó parte de los estudios sobre el origen de la vida. Algunos bioquímicos elaboraron comparaciones de las vías metabólicas conocidas en diversos grupos de organismos, buscando encontrar el patrón filogenético por el cual se había originado la diversidad bioquímica de los organismos actuales (por ejemplo Florkin 1949, Jukes 1966). Estos estudios de Bioquímica Evolutiva, sin embargo, se enfrentaban a dificultades similares a las que enfrentaba la taxonomía organísmica. Por un lado, la reconstrucción de la historia de una vía metabólica implica la reconstrucción filogenética de muchos caracteres, y por otro, las variaciones metabólicas en ocasiones reflejaban convergencias adaptativas.

Como señalé antes, al llegar Zuckerkandl a CalTech, Pauling le sugirió comparar proteínas homólogas, en este caso hemoglobinas, para

estudiar los procesos evolutivos a nivel molecular (Zuckerkandl, abril 1995, comunicación personal). En el laboratorio de Pauling se habían investigado, en diferentes etapas, diversos aspectos de la estructura y la función de las hemoglobinas (ver Kay 1993), pero aún en 1960 no se tenía la secuencia completa de ninguna de estas proteínas. Varios grupos de investigación (el de Braunitzer en Munich, el de Schroeder en CalTech, el de Lyman Craig en el Instituto de Rockefeller de Nueva York, y el de Ingram y Vogel), se encontraban determinando las secuencias de diferentes cadenas de la hemoglobina humana y de caballo, pero los métodos eran aún muy laboriosos y las hemoglobinas bastante más complejas que la mayoría de las proteínas ⁶.

Ante esta situación, Pauling había propuesto que Zuckerkandl y su estudiante Jones utilizaran una técnica más eficiente, si bien menos informativa y menos confiable. Esta técnica era conocida como «fingerprinting» de proteínas, y consistía en un análisis de los patrones de péptidos o «huellas» características de cada proteína en un espacio de dos dimensiones. Las huellas o manchas se obtienen mediante la hidrólisis (ruptura) parcial de la proteína con tripsina, seguida de electroforesis o cromatografía en papel (cromatografía en dos dimensiones), procedimiento que separa los diferentes péptidos en los que ha sido hidrolizada la proteína. Cada péptido forma una mancha característica en tamaño, forma y posición en la superficie de papel y, por tanto, cada proteína se caracteriza por un patrón único de huellas. La comparación entre diferentes proteínas se efectuaba simplemente superponiendo unos patrones de huellas sobre otros.

Con la técnica de «fingerprinting» el grupo de CalTech pudo hacer comparaciones de la hemoglobina obtenida de diferentes primates (gorila, chimpancé, orangután, mono rhesus), de otros mamíferos, de varias especies de peces y de equinodermos. La técnica no proporcionaba información inequívoca ⁷, pero sí permitía apreciar una tendencia a un mayor parecido global entre los patrones de las proteínas de especies cercanas (Zuckerkandl et al 1960). Los experimentos de Zuckerkandl, pues, tan solo confirmaban la potencialidad de las comparaciones de moléculas informacionales.

Poco después, con la secuencia de una parte importante de la cadena beta de la hemoglobina humana, que como señalé fué traída de Alemania por Delbrück, así como con los datos de la cadena alfa con que se contaba en 1960 en el laboratorio de Schroeder, Zuckerkandl pudo por primera vez realizar una comparación cuantitativa de las diferencias y similitudes entre las dos cadenas. La conclusión a la que llegó fué sorprendente: ambas moléculas debían proceder de un mismo ancestro,

un gen que en algún momento de la historia se habría duplicado. Posteriormente, la evolución independiente de las dos cadenas había dado lugar a las divergencias en la secuencia de sus aminoácidos (o estructura primaria). En 1961, Zuckerkandl y Schroeder publicaron los resultados de su trabajo de secuenciación de la hemoglobina de gorila, y sostuvieron que la diferencia entre las cadenas alfa de humano y gorila era de dos aminoácidos, mientras que las diferencias entre las cadenas beta era de un solo aminoácido (Zuckerkandl y Schroeder 1961).

En esos años (1961-1965) diferentes grupos de bioquímicos comenzaron a publicar otras secuencias parciales y finalmente secuencias completas de diferentes proteínas. Este auge se debía al desarrollo de variantes de la técnica de secuenciación de Sanger, como el llamado método substractivo de Edman, muy utilizado por los primeros taxónomos moleculares. El método de Edman no solamente hizo más eficiente y menos costosa la secuenciación de proteínas, sino que pronto condujo a la automatización de todo el procedimiento⁸. La información sobre diversos caracteres moleculares se fué acumulando y se publicaron los primeros «atlas» o «bancos de datos» (ver, por ej. Dayhoff 1966, reeditado en 1969).

En ese esfuerzo destacaron los proyectos que reunían secuencias de proteínas homólogas como el citocromo c y las globinas. En 1963 se contaba con las secuencias parciales o totales de unas 16 globinas, entre ellas las cadenas alfa, beta, gama, y delta de la hemoglobina humana. Asimismo, el citocromo c de varias especies era secuenciado por el grupo de Emanuel Margoliash (1963, Margoliash y Smith 1965). A diferencia de los grupos que trabajaban secuenciando globinas, cuyas preocupaciones estaban lejanas de los problemas evolutivos, Margoliash era un conocido bioquímico que había enfocado sus intereses hacia el estudio de la evolución de las proteínas. Su trabajo buscaba adecuarse a las necesidades del nuevo enfoque molecular, y por ello secuenciaba los citocromo c de diferentes taxa representativos de la diversidad biológica. La información reunida por su grupo fue, por ello, la más adecuada para elaborar (junto con Walter Fitch en 1967) el primer árbol filogenético molecular.

Sin embargo, la primera aplicación polémica de los resultados de la comparación molecular fué el cálculo de los tiempos de divergencia entre especies, llevado a cabo por Pauling y Zuckerkandl en un artículo que se publicó en 1962 como parte de un volumen dedicado al bioquímico Albert Szent-Györgyi. Ésta constituyó la presentación de la hipótesis del reloj molecular, si bien aún sin ese nombre. En los años siguientes,

esta idea sería considerada como una consecuencia natural del uso de los datos moleculares entre los bioquímicos y biólogos moleculares interesados en la Evolución. Bioquímicos como Margoliash y Smith (1965) o como Sarich y Wilson (1967, 1967a), así como biofísicos que medían la proporción de hibridación de ácidos nucleicos como Ellis T. Bolton y Roy Britten (Carnegie Institution of Washington Yearbook 1962-63, 63-64), parecen haber llegado de manera independiente al mismo uso de los datos moleculares. El problema es que todos ellos asumían, para llevar a cabo sus cálculos, una tasa de sustitución molecular aproximadamente *constante* a lo largo de la evolución. La constancia de las tasas de evolución molecular, implícita por el momento en los métodos de cálculos de divergencias, sería el punto central de los debates entre evolucionistas organísmicos y moleculares que culminó con la conformación de una nueva disciplina, la Evolución Molecular.

En 1961, sin embargo, los representantes más conspicuos de esa manera de calcular divergencias, que le darían su forma definitiva cuatro años después, eran Zuckerkandl y Pauling. Así lo entendían los *arquitectos* de una generación anterior, Ernst Mayr, George G. Simpson y Theodosius Dobzhansky, quienes iban a iniciar en esos años una amplia cruzada por defender sus territorios frente al avance de la Biología Molecular. No es casual, pues, que Zuckerkandl haya jugado un papel central como arquitecto de una nueva generación que, en última instancia, pudo construir un territorio propio para los estudios de la Evolución Molecular.

Evolución en los 60's: organísmicos *versus* moleculares

Al iniciar la década de los sesenta, el poder y el prestigio de los biólogos moleculares había llegado a su clímax. Algunos de sus protagonistas recuerdan ésta como la etapa de la consolidación académica (Stent 1968). Otros, los biólogos «organísmicos», se refieren a ella como una etapa sumamente difícil y conflictiva (por ej. Wilson 1994). La actitud de biólogos moleculares como James D. Watson, quien a su llegada a Harvard inició una abierta campaña de desprestigio contra la Biología «organísmica» (bautizada así en esos años para diferenciarla de la otra, la «molecular»), comenzaba a tener repercusiones no sólo en el ámbito académico sino también en la repartición de fondos para la investigación. Ernst Mayr se quejaba de la disminución del apoyo de la Fundación Rockefeller a la Biología Evolutiva y la Sistemática, por no considerarlos campos «glamorosos» (Mayr 1963, Greene 1994).

En diferentes foros Mayr, Simpson y Dobzhansky comenzaron una intensa defensa de los enfoques «tradicionales» de la biología. Para estos biólogos, los éxitos del estudio molecular de los procesos orgánicos eran innegables, pero éste no era argumento suficiente para declarar innecesarios los estudios de organismos. La Biología era una ciencia compleja y ambos enfoques, molecular y organísmico, eran complementarios, no excluyentes. El estudio adecuado y completo de los seres vivos requería de los dos enfoques, y es en ese sentido que Mayr populariza la distinción entre *Biología de causas últimas* y *Biología de causas próximas* (1961), mientras que Dobzhansky defendía la validez tanto del enfoque «cartesiano» como del enfoque «darwiniano» y anunciaba que «en Biología nada tiene sentido sino es a la luz de la Teoría de la Evolución» (1964).

En ese contexto la amenaza representada por la Biología Molecular se vio encarnada en la propuesta de Zuckerkandl y Pauling de medir los tiempos de divergencia utilizando exclusivamente datos moleculares y asumiendo una tasa constante de evolución molecular⁹. Ello no sólo relegaba a un segundo plano los estudios de la Biología Comparada (por ejemplo, los estudios paleontológicos), sino que implicaba un claro reto a la Teoría Sintética de la Evolución (reto que, al menos en esos años, no era suficientemente claro para los nuevos evolucionistas moleculares). En efecto, a partir de sus datos y cálculos moleculares, Zuckerkandl y Pauling habían llegado a la conclusión de que el tiempo de divergencia entre el gorila y el ser humano coincidía con el obtenido por métodos «tradicionales», pero poco después Sarich y Wilson propondrían un ancestro común mucho más reciente, utilizando sus datos de afinidad inmunológica (Sarich y Wilson, 1967) y desechando las conclusiones de los paleontólogos. G. G. Simpson fué particularmente sensible a este reto, y en varias ocasiones, aún antes de la publicación de Sarich y Wilson (especialmente en un Congreso celebrado en Brujas en el verano de 1964) criticó la idea de que pudieran inferirse relaciones filogenéticas y establecerse tiempos de divergencia utilizando «un solo carácter» (Simpson 1964).

En el Comité de Evolucionistas que se reunió en el Congreso de Brujas celebrado en 1964, Zuckerkandl defendió la idea, recientemente publicada por él y por Pauling, de la naturaleza «especial» de los caracteres moleculares (Zuckerkandl y Pauling 1965b). Con ello, Zuckerkandl hizo explícita una idea que ya entonces era propiedad común de los evolucionistas *moleculares: la idea de moléculas informacionales o semántidas*.

La idea de «moléculas informacionales» parece haber sido expresada de manera informal por Francis Crick a finales de los años cincuenta.

Anfinsen (1959) fué el primero en considerar a las proteínas, y en especial a su estructura (no sus afinidades serológicas), como caracteres taxonómicos de gran valor dado su carácter de productos génicos. Sin embargo, la idea de que ácidos nucleicos y proteínas tuvieran un valor especial para los estudios evolutivos fué presentada por primera vez de manera sistemática en 1964, en un artículo de Emile Zuckerkandl y Linus Pauling publicado en ruso y reimpresso al año siguiente en inglés (Zuckerkandl y Pauling, 1965b)¹⁰. El artículo de Zuckerkandl y Pauling enumeraba sistemáticamente las (posibles) ventajas de trabajar con ese tipo de moléculas y planteaba un programa empírico a desarrollar en los próximos años. Para ello propusieron clasificar a las moléculas orgánicas en tres grupos, de acuerdo al grado en el que reflejaban la información específica contenida en ellas: semántidas, epistemántidas y asemántidas¹¹.

El punto central era que el paso de las semántidas a las epistemántidas y a las asemántidas implica la pérdida de información biológica¹². Esto es lo que explica, de acuerdo a Zuckerkandl y Pauling, que la evolución de las epistemántidas (por ejemplo, la evolución de los carotenoides) requiera de confirmación independiente de otras ramas de la Biología. El mismo argumento se aplicaba con mayor razón a los caracteres morfológicos que usaban los taxónomos tradicionales, mucho más «distantes» aún de las moléculas informacionales o semántidas.

Pero existían más argumentos a favor de la utilización de las semántidas como caracteres evolutivos. Uno de ellos era que las epistemántidas y los caracteres morfológicos son caracteres poligénicos y, por tanto, la información evolutiva que se obtenía no provenía de un solo linaje reproductivo, como sí podría ocurrir, al menos *en principio* (decían los autores), si se comparaban genes y proteínas. Otra de las «ventajas» era que debido al carácter discreto de las mutaciones a nivel molecular (cambios en la secuencia y número de nucleótidos y/o aminoácidos), parecía «natural» y aparentemente sencilla la aplicación de criterios de comparación cuantitativos y uniformes.

Simpson (1964) contrató cada uno de los argumentos de Zuckerkandl. En primer término, el lugar de acción de la selección natural era el organismo y su medio ambiente, no los genes ni otras moléculas. Por lo tanto, el nivel al que había que estudiar la evolución era el nivel morfológico. En segundo lugar, Simpson consideraba que una proteína (y no un sitio aminoacídico) era *un* carácter, argumentando en contra de que se llevaran a cabo inferencias filogenéticas sobre la evidencia de un solo carácter. Los argumentos de Simpson no bastaron

para impedir que en los años siguientes (a partir de 1968), la idea de la superioridad de las moléculas informacionales para llevar a cabo reconstrucciones filogenéticas ocupara un papel central en la retórica de los evolucionistas moleculares.

Ahora bien, pese a la discusión acerca de cuáles eran los mejores caracteres para estudiar la Evolución, y si este estudio podía realizarse con base en unos cuantos de ellos, el problema más serio que veían los evolucionistas organísmicos tenía que ver con la supuesta constancia de la tasa de evolución molecular. Al asumir que la tasa de evolución es aproximadamente *constante*, Zuckerkandl y Pauling estaban dejando a un lado el modo de acción de la selección natural. En un proceso evolutivo dirigido por la selección, dado que las presiones ambientales sobre los organismos cambian con el tiempo, no habría razón para que la tasa de evolución se mantuviera constante en los diferentes linajes.

De 1961 a 1964 Zuckerkandl tuvo oportunidad de discutir en varias ocasiones con Mayr y Simpson. Es importante mencionar que en esos años (e incluso hoy en día) Zuckerkandl no pretendía que la hipótesis del reloj molecular fuera incompatible con la acción de la selección natural. Su postura al respecto refleja, más bien, su afán de construir un espacio relativamente autónomo, pero no excluyente, para la Biología organísmica y la molecular. En este sentido su espíritu de constructor de puentes era sensible a los llamados de Mayr, Simpson y Dobzhansky, quienes intentaban por todos los medios evitar la confrontación. Sin embargo, la postura de Zuckerkandl en torno a los mecanismos de la evolución molecular era el resultado de una visión más compleja, y en última instancia *más integradora*, de los avances de la Biología en los últimos años. Zuckerkandl fue capaz de construir —en el más clásico sentido, «darwiniano»— una visión de los procesos evolutivos a partir de sus estudios de los patrones de la evolución molecular.

El reloj molecular y los mecanismos de la evolución

Con las primeras secuencias completas de proteínas, se pudieron realizar los primeros estudios comparativos. Al principio éstos no tenían por objeto la construcción de clasificaciones biológicas. Su objetivo se limitaba a mostrar la aplicabilidad y la potencialidad de las técnicas moleculares para la obtención de resultados con relevancia evolutiva. Varios grupos intentaron, por ejemplo, descubrir algún patrón de sustitución de aminoácidos que pudiera explicarse a la luz de la Teoría

de la Evolución (Zuckerkandl, Jone y Pauling 1960, Ingram 1961, 1963, Zuckerkandl 1963, 1965a y Margoliash y Smith 1965). En estos trabajos era común, por ejemplo, tratar de detectar «sitios», en las secuencias de aminoácidos, que presentaran una mayor tasa de variabilidad o, por el contrario, «sitios» que permanecieran sin cambios a través de los linajes con el objetivo de detectar «patrones» en la evolución molecular. Ese era el tipo de generalizaciones que podían elaborarse, pues el escaso número de secuencias conocidas impedía realizar lo que ahora se llaman filogenias moleculares.

Los trabajos más influyentes de esa etapa se publicaron en 1965 en las memorias del Simposio sobre «Evolving Genes and Proteins» (Bryson and Vogel eds., 1965) organizado por Henry Vogel en Rutgers University, Nueva York, en septiembre del año anterior. En ese Congreso se reunieron los primeros taxónomos moleculares y, representando a la Biología evolutiva organísmica, Ernst Mayr. G. G. Simpson, no pudo asistir pero, como mencioné, había tenido oportunidad de discutir con Zuckerkandl unos meses antes, en el Congreso de Brujas. Lo distintivo de la reunión de Rutgers fue que la mayoría de los asistentes reconocían el concepto y la importancia de las *moléculas informacionales*. Presentaron, además, una buena cantidad de evidencias sobre la estructura y los patrones de cambio de estas moléculas, que habían acumulado en los años previos.

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

A inicios de la década de los sesenta, la noción de *mecanismos moleculares de la evolución* se enfrentaba al escepticismo de dos comunidades científicas antagónicas: la de los biólogos organísmicos y la de los bioquímicos. Para los primeros, el nivel causal de la evolución se localizaba en los organismos individuales y por tanto los caracteres más apropiados para estudiar los mecanismos evolutivos eran aquellos que se encontraban «distantes» (G. G. Simpson) del nivel de los genes. Para los segundos, el concepto de mecanismo era aplicable solamente a procesos de «corta duración», esto es, procesos físico-químicos en que la causalidad es «inmediata». La respuesta a ambos grupos exigía

una redefinición de la idea de «mecanismo evolutivo», que debía legitimar el nivel molecular como un nivel causal apropiado para el estudio de la evolución biológica. El resultado, sin embargo, trajo consigo otras consecuencias: condujo a la idea de que existían mecanismos evolutivos *específicos del nivel molecular* y distintos de los que actuaban a nivel de los organismos. Con la Teoría Neutral esta idea pasó a ser parte central de la constitución de la Evolución Molecular, aunque también del debate entre neutralistas y seleccionistas.

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

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

La noción de «mecanismos de la evolución molecular» se convirtió en la base sobre la cual Zuckerkandl caracterizó por primera vez a la nueva disciplina, que él llamó «química paleogenética». Esta no se restringía a la elaboración de clasificaciones filogenéticas. Su objeto consistía en el estudio de «los modos de transformación macromolecular

retenidos por la evolución, los tipos de cambio en el contenido de su información, las consecuencias de estos cambios en la función molecular y en el organismo como un todo, y la historia evolutiva vista desde estas perspectivas» (*ibid.* p. 99).

En 1965 Zuckerkandl contaba con las secuencias de 16 cadenas polipeptídicas de globinas, que le habían proporcionado diferentes grupos de investigación (Zuckerkandl 1987, Zuckerkandl y Pauling 1965b). Una de las características más notorias que surgían al comparar esas secuencias era la existencia de sitios invariantes, esto es, sitios en los que no había ocurrido una sustitución aminoacídica en ninguna de las cadenas homólogas a pesar de que los linajes a los cuales pertenecían se hubieran separado hacía muchos millones de años. Este hecho había sido documentado por otros grupos de investigación en proteínas como el citocromo c (por ejemplo, Margoliash 1963). El número de sitios invariantes en las globinas era de 11 aminoácidos (un 8% de la cadena total). Este número había venido decreciendo conforme se conocían nuevas secuencias, pero Zuckerkandl sostenía que no llegaría a cero. Al menos la histidina (His) llamada «proximal» y la His «distal» parecían ser necesarias para mantener en su sitio al grupo hemo, el cual contenía al átomo de hierro que era esencial para la función de las globinas ¹³.

Para llegar a esa conclusión Zuckerkandl se apoyaba en dos tipos de datos. Unos eran los estudios de estructura terciaria de Perutz y Kendrew, que habían mostrado que esas dos histidinas eran los residuos más importantes en el mantenimiento del grupo hemo. Otros, eran los estudios clínicos moleculares, que a pesar de haber descrito una amplia colección de globinas mutantes no habían encontrado moléculas funcionales en las que estas histidinas hubieran sido substituidas. Estos últimos datos provenían de estudios epidemiológicos y de patología ¹⁴. Zuckerkandl concluyó que las presiones de selección sobre estos dos aminoácidos eran bastante más fuertes que sobre el resto de los aminoácidos.

Más aún, la comparación de secuencias hacía ver que *la mayoría de los aminoácidos podían ser substituidos sin que se alterara la función de la proteína*. Los pocos residuos invariantes parecían estar relacionados con la estabilización de la estructura terciaria de la proteína. Así pues, Zuckerkandl concluyó que lo que se asociaba a la función de una proteína y que, por tanto, era seleccionado, era la estructura terciaria, no la estructura primaria de la proteína ¹⁵. Varios aminoácidos podían ocupar un mismo sitio sin alterar la función de la proteína, aunque había ciertas restricciones: los aminoácidos invariantes y al-

gunos otros aminoácidos que parecían intercambiarse por otros funcionalmente equivalentes. Sin embargo, no era posible asociar una sola propiedad o función (tamaño, carga, capacidad de formar puentes de hidrógeno, etc.) a un aminoácido; en lugar de ello, cada aminoácido parecía poder cumplir varias funciones. Los 20 aminoácidos formaban una red de propiedades que se sobrelapaban, y ésta era la base del cambio extensivo en las secuencias de aminoácidos que ocurren sin que se produzca un cambio en las características fundamentales de la estructura terciaria y la función de una proteína.

Este mecanismo de *variabilidad estructural y conservación de la función*, también llamado de *restricciones funcionales*, permitía explicar la diferencia entre las tasas de cambio de las globinas y del citocromo c. El número de residuos invariantes en el citocromo c era mayor (en ese momento se calculaba que un 50% de ellos lo eran) y, por ello, su tasa de evolución era menor a la de las globinas. No había razón para pensar en una tasa de mutación mayor en las globinas. La estabilidad de la estructura del citocromo c en diferentes linajes debía explicarse, más bien, en términos de los requerimientos funcionales más restrictivos de esta proteína que se traducían en una mayor conservación de su estructura a lo largo de la evolución de linajes muy distantes (ver Dickerson 1971, 1971a, Margoliash et al 1971).

El mecanismo de las restricciones funcionales era compatible con el mecanismo de la selección natural. Sin embargo, Zuckerkandl proporcionaba datos y argumentos que apuntaban en otra dirección, en especial el reconocimiento de que, aunque improbables, era necesario pensar en la existencia de mutaciones *neutras* en algunas regiones poco restrictivas de algunas proteínas. Aunque Zuckerkandl y Pauling (1965) eran muy cautelosos al abordar este aspecto, sus argumentos, que aludían a una enorme flexibilidad estructural a nivel molecular, se convirtieron poco después en argumentos centrales de la Teoría Neutral. Pese a que la intención de Zuckerkandl y Pauling era presentar una visión compleja de la acción de la selección natural a nivel molecular, su artículo se convirtió en uno de los elementos más importantes en las dos versiones de la Teoría Neutral (Kimura 1968 y King y Jukes 1969).

El neutralismo y la hipótesis del reloj molecular

Las observaciones de la evolución a nivel organizmico y el carácter impredecible de la evolución orgánica eran argumentos poderosos de

Mayr y Simpson en contra de lo que, hemos visto, era su principal preocupación en la primera mitad de los años sesenta: la hipótesis del reloj molecular. En ese año, sin embargo, Zuckerkandl y Pauling contaban con una gran cantidad de datos de estructura molecular. Lo que era sorprendente era la constancia de las tasas de evolución molecular en los diferentes linajes, independientemente de los cambios o de la conservación de los caracteres morfológicos. Esto es, había un desacoplamiento entre las tasas de cambio de los dos niveles.

Pero de esto se seguía una consecuencia heterodoxa que, independientemente de las intenciones de Zuckerkandl, fué sembrando el camino de la postura anti-seleccionista: los cambios que se observan en las secuencias de aminoácidos no son necesariamente cambios adaptativos. Por el contrario, los cambios que ocurren a una tasa regular son aquellos que modifican escasamente las funciones de la proteína, esto es, los llamados cambios «isogenéticos» o «conservativos» que poco tiempo después se llamarían «neutros» o «casi neutros». Así pues, por varios caminos fueron quedando ligadas la hipótesis del reloj molecular, el mecanismo de las restricciones funcionales y la «hipótesis neutra» que iba desarrollándose entre los «taxónomos» moleculares (Fitch, nov. de 1994, comunicación personal) de manera independiente a su desarrollo posterior en la genética de poblaciones (Kimura 1968a, 1969). Dietrich (1994) y Suárez y Barahona (1996) han proporcionado una reconstrucción detallada de los orígenes de la Teoría Neutral con particular atención a sus raíces experimentales y al trabajo comparativo de Zuckerkandl, en contra de una concepción, bastante común, de que los orígenes de esta teoría se encuentra en las tradiciones de la genética de poblaciones.

El concepto de reloj molecular es una de las aportaciones más importantes de Zuckerkandl a la constitución de la Evolución Molecular. Dicho concepto implica la autonomía de los mecanismos de evolución molecular con respecto a los mecanismos de la evolución a nivel de organismos. Por ello constituyó un poderoso elemento de disputa entre la nueva comunidad de evolucionistas moleculares y la de los evolucionistas tradicionales. Por un lado, las aplicaciones (prácticas) de la hipótesis del reloj molecular habían conducido a serios debates, no solamente contra G. G. Simpson sino contra otros paleontólogos, en torno a los tiempos de divergencia de algunas especies¹⁶. Por otro, las implicaciones (conceptuales) del reloj molecular (el desacoplamiento de los mecanismos de evolución molecular y orgánico), fueron parte de la retórica que legitimó la separación de ambas comunidades.

El debate más fuerte entre evolucionistas organísmicos y moleculares comenzó con la publicación de las dos versiones de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (TNEM) por Kimura (1968) y King y Jukes (1969). Es importante destacar que el debate entre neutralistas y seleccionistas jugó un papel central en la consolidación de la Evolución Molecular como disciplina autónoma. Cuando la Teoría Neutral de Kimura, King y Jukes salió a la luz, el enfoque plural que buscaba evitar el confrontamiento, defendido por Mayr, Simpson y Dobzhansky, ya no pudo sostenerse. La Teoría Neutral cuestionaba el poder de la selección natural a nivel molecular y sometía la evolución molecular a las reglas del azar y de las características físico-químicas y funcionales de las proteínas. La Biología Molecular, en lugar de restringirse a sus propios problemas, métodos y técnicas, había invadido el territorio de los biólogos organísmicos. Esto era más de lo que los evolucionistas organísmicos podían permitir, pues la TNEM ponía en peligro la identidad que los evolucionistas se habían construido alrededor de la convicción de que su disciplina era el eje articulador de toda la Biología.

Más aún. Al defender la existencia de mecanismos evolutivos específicos del nivel molecular, tales como el mecanismo de restricciones funcionales que implicaba mayor flexibilidad estructural, o la hipótesis del reloj molecular, incluso los evolucionistas moleculares «seleccionistas», como Zuckerkandl, tuvieron que sostener la existencia de niveles de organización distintos en los que se ocurrían los procesos evolutivos, defendiendo la prioridad explicativa del nivel molecular. Al hacerlo, condujeron a los seleccionistas a debatir en su propio terreno, el molecular. Con el debate entre neutralistas y seleccionistas la confrontación entre los biólogos moleculares y los organísmicos se mudó de campo de batalla. Todos los actores se vieron obligados, por la naturaleza de las cuestiones en disputa, a mudarse al plano del conocimiento molecular. La hipótesis del reloj molecular, la existencia de mutaciones neutras o casi neutras en proteínas y ácidos nucleicos, la detección de una enorme variabilidad genética y la elección de criterios adecuados para la taxonomía molecular, eran problemas que requerían discutirse empleando los desarrollos de la Biología Molecular. Pero el hecho de analizar los procesos evolutivos a nivel molecular, significaba implícitamente reconocer la importancia y la autonomía relativa de este nivel de organización (Crow 1981, Dietrich 1994, Suárez y Barahona 1996).

En este cambio de escenario se encuentra la base de la separación definitiva de los evolucionistas moleculares de sus disciplinas de origen (la Genética Molecular, la Genética de Poblaciones y la Bioquímica, entre otras), y de las disciplinas que tradicionalmente se habían ocupado

de los procesos evolutivos (la Sistemática, la Paleontología, y en general la Biología Evolutiva). El debate entre neutralistas y seleccionistas, pues, ciertamente puso en riesgo la preciada unidad de la Biología Evolutiva (Smocovitis 1992). Sin embargo, paradójicamente, fué el motor que aceleró la creación de instituciones propias para los evolucionistas moleculares y que finalmente reunió a los miembros de comunidades muy distintas en una nueva disciplina. Es en esta creación de espacios institucionales, pero también de una nueva identidad socio-profesional (Biagioli 1993), que volvemos a encontrar a Zuckerkandl como *constructor de puentes*.

Zuckerkandl y la constitución de una disciplina

Como señalábamos al inicio de este trabajo, una disciplina científica requiere tanto de un proyecto de investigación, como de un contexto institucional. Más aún, ambos aspectos se encuentran estrechamente enlazados, y del éxito de esa relación depende de la estabilidad disciplinaria.

Ahora bien, ¿qué quiere decir un «proyecto de investigación» y un «contexto institucional»? En otros lugares he argumentado que no podemos caracterizar al proyecto de investigación, o la dimensión epistémica de una disciplina, exclusivamente apelando a la construcción y articulación de teorías o principios que guíen la investigación (Suárez y Barahona 1996, Suárez 1996). La investigación científica, y en particular la biológica, persigue una variedad de fines epistémicos, para lo cual se ponen en juego muy distintos tipos de prácticas. Eventualmente, estas distintas prácticas, reproducidas y transmitidas en tradiciones, conducen a la construcción de diversos tipos de objetos científicos (clasificaciones, modelos, teorías, técnicas experimentales, etc.). (Ver, por ejemplo, Hacking 1992 y Martínez 1993a, 1993b). *Todo proceso que contribuye a la cohesión de diferentes tipos de prácticas y de sus productos alrededor de un dominio más o menos compartido contribuye a la consolidación de una disciplina.*

Lo anterior tiene consecuencias para la manera en que entendemos lo que es «el contexto institucional». Si reconocemos que en la ciencia se producen muchas cosas, y no solamente teorías, entonces un marco institucional adecuado debe ser capaz de integrar esa diversidad y de darle un cauce favorable a su reproducción. Asimismo, un marco institucional provee los medios para que se ejerzan los criterios y las normas reconocidos por un buen número de científicos. El marco ins-

titucional es el contexto en el cual se desarrolla una *identidad socio-profesional*: los miembros de la misma comunidad disciplinaria escriben en espacios (journals) propicios y reconocidos, asisten a congresos más o menos comunes, pertenecen a ciertas sociedades científicas, y trabajan en problemas que giran alrededor de un dominio disciplinario más o menos compartido. Se reconocen entre ellos por los términos que utilizan, por sus intereses, sus espacios de publicación y de discusión. Lo cual no quiere decir que coincidan en algo así como una serie de «principios». Su identidad socio-profesional, más bien, gira en torno a un grupo de problemas reconocidos, que se abordan con procedimientos igualmente validados. Vemos, pues, que el marco institucional está engranado al proyecto de investigación mediante el dominio disciplinario¹⁷. En el caso de la Evolución Molecular la hipótesis del reloj molecular, el concepto de las mutaciones neutras, el mecanismo de las restricciones funcionales y el concepto de moléculas informacionales, son todos ellos elementos de un dominio disciplinario que, por primera vez, fueron abordados y analizados en los trabajos publicados por Zuckerkandl en la primera mitad de la década de los sesenta.

Seguramente por ello, cuando hubo de organizarse una red de evolucionistas moleculares y de construir instituciones adecuadas para la discusión y el desarrollo de los problemas generados en toda una década de trabajo (a grandes rasgos 1960-70), la figura líder en torno a la cual se agruparon los evolucionistas moleculares fue la de Emile Zuckerkandl. La autoridad académica juega un papel central al momento de construir tales instituciones.

Recuérdese que Zuckerkandl había tenido una temprana pero amplia experiencia con la constitución de «redes» de científicos. Su trabajo de comparación de secuencias de hemoglobina hubiera sido impensable sin el apoyo tanto de Linus Pauling como de los canales que éste abrió para la obtención de secuencias obtenidas en laboratorios distintos del suyo (a diferencia de Margoliash, quien con su equipo secuenció todas las cadenas de citocromo c utilizadas en sus trabajos más importantes). Pero también fué en parte esta situación la que lo convirtió en un interlocutor respetado por los más notables representantes de la Biología organísmica.

Por otra parte, conforme se polarizó el debate entre neutralistas y seleccionistas (y, en consecuencia, la distancia con los biólogos organísmicos) fué claro que los evolucionistas moleculares requerían de sus propios espacios de expresión. En efecto, la creación de medios de comunicación adecuados a una comunidad con intereses cercanos es uno de los ingredientes de la construcción social de conocimiento

que marcan con mayor nitidez los límites de una disciplina. Historiadores y filósofos (Kuhn 1962, Hull 1988, Smocovitis 1992, 1994, entre otros) han señalado el papel de boletines, revistas, libros, antologías y reuniones periódicas en la construcción de un lenguaje y un mundo de objetos comunes.

Cuando aumentó el número de científicos interesados en aplicar las técnicas moleculares a la solución de problemas evolutivos, la comunicación informal dejó de ser suficiente. Los resultados de la naciente comunidad eran publicados, como suele ocurrir, en revistas científicas de corte «general», en revistas pertenecientes a otras disciplinas como la Bioquímica y la Biofísica, o en medio de antologías relacionadas con la Biología Molecular. Así, los trabajos pioneros del campo se publicaron en *Proceedings of the National Academy of Science*, *Science*, *Genetics*, *Journal of Molecular Evolution* o en antologías como la de Chargaff y Davidson (1960)¹⁸.

Las memorias del Congreso celebrado en la Universidad de Rutgers en Nueva York, que llevan el título de «Evolving Genes and Proteins», se convirtieron en lectura obligada para los miembros de la nueva profesión y en un parteaguas en la dinámica de la entonces creciente comunidad. Los datos del último lustro de muchos grupos, y por supuesto, los de Zuckerkandl y Pauling, se publicaron ahí y se pusieron a la disposición de quien los requiriera. Motoo Kimura y Tomoko Ohta, por ejemplo, se basaron en los datos allí publicados para calcular la tasa de evolución molecular que los llevaría a la Teoría Neutral (1969). Y King y Jukes (1969) obtuvieron también de los datos ahí publicados la mayoría de las evidencias y argumentos a favor de su propia versión de la Teoría Neutral. Casi al mismo tiempo, se publicaron los atlas de secuencias de O. Dayhoff (por ejemplo, Dayhoff 1969).

Sin embargo, el medio más eficaz para la comunicación entre los miembros de una comunidad y para la construcción de normas de calidad de una disciplina son las revistas especializadas. En 1971 Emile Zuckerkandl, entonces de regreso en Montpellier, Francia, se convirtió en el Editor del *Journal of Molecular Evolution*¹⁹. Los editores asociados eran G. Braunitzer (del Instituto Max Planck de Bioquímica), Richard E. Dickerson (de CalTech), Jack Lester King (de la Univ. de California en Santa Barbara) y Cyril Ponamperuma (de la Univ. de Maryland).

El origen y los intereses del grupo de editores ilustra el carácter *integrador de intereses* que tenía la nueva revista. Braunitzer era un bioquímico que aplicaba las técnicas de secuenciación de aminoácidos con fines comparativos; Dickerson trabajaba en la estructura tridi-

mensional del citocromo c y en las restricciones funcionales de esta proteína; King se había formado como genetista de poblaciones; y Ponomperuma estaba interesado en el problema del origen de la vida y la evolución bioquímica. En la fundación de la revista intervinieron personalidades como A. I. Oparin y evolucionistas orgánicos como L. Stebbins y J. F. Crow; lo cual, indudablemente, dotaba de prestigio a la nueva publicación. Sin embargo, predominaban los nuevos evolucionistas moleculares, entre los cuales destacaban R. Britten, F. Doolittle, W. M. Fitch, T. Jukes, M. Kimura y C. R. Woese; todos ellos habían hecho aportaciones importantes a la construcción de la Evolución Molecular. La diversidad de sus intereses parecía asegurar la pluralidad del *Journal of Molecular Evolution* y la calidad de lo que ahí se publicaba ²⁰.

La conformación de un comité editorial prestigiado, encabezado por Emile Zuckerkandl, permitió consolidar una identidad socio-profesional con un elevado status dentro de las disciplinas experimentales. La creación de la revista dio cauce al debate entre neutralistas y seleccionistas. De este modo, el *Journal of Molecular Evolution* se constituyó en una pieza clave tanto de la comunicación y construcción de conocimiento, como del prestigio y solidez de la nueva comunidad y su disciplina. Fue en sus páginas en donde habría de librarse, en los años siguientes, el debate en torno a la naturaleza de los mecanismos de la evolución molecular (para un ejemplo, Zuckerkandl 1987).

Conclusiones

Pese al papel central que juegan algunos científicos en la construcción de nuevas disciplinas, no es posible reducir la explicación de un proceso social tan complejo a la sola actuación de estos notables arquitectos. Emile Zuckerkandl es un hombre sumamente respetado por sus colegas y apreciado por muchos debido a sus inclinaciones profundamente intelectuales y sus maneras europeas. Actualmente trabaja en el Instituto Linus Pauling de Palo Alto, California, muy cerca de la Universidad de Stanford. La construcción de puentes, sin embargo, no representa solamente la realización de los proyectos científicos de un individuo. Como vimos, la labor de los arquitectos de la ciencia es bastante más compleja. Tiene que ver con su capacidad para actuar como líderes intelectuales capaces de integrar diferentes tipos de prácticas y resultados científicos, pero también con su habilidad como constructores de un marco institucional propicio.

El análisis detallado de la estructura social de la ciencia, y en particular de las disciplinas científicas, apenas ha comenzado (Bechtel, 1986, Burian 1993, Messer-Davidow 1993). Se trata de una labor ardua y complicada pues en estos objetos del estudio histórico se entretajan una enorme cantidad de factores y dimensiones. La recompensa, sin embargo, es una concepción renovada y más cercana a la ciencia «real» (como dice Bruno Latour, *science in action*), en donde podemos ubicar, en sus múltiples dimensiones, el trabajo de *arquitectos* que han jugado un papel protagonista en la construcción de la estructura de la ciencia actual como Emile Zuckerkandl.

Notas

¹ Si bien, como han hecho ver algunos historiadores, la Síntesis de genética y evolución dejó fuera a actores muy importantes de la biología de la primera mitad del siglo XX como Richard Goldschmidt. Asimismo, se ha señalado el carácter propagandístico de la «síntesis» en un contexto «fiscalista» adverso al programa de los biólogos evolucionistas (por ej. Smocovitis 1992).

² Para evitar confusiones, me refiero a la disciplina de la Evolución Molecular con letras mayúsculas, mientras que al hablar de los procesos de la *evolución molecular* lo haré con letras minúsculas.

³ Como intentaré mostrar más adelante, debido a la diversidad de tipos de explicación en biología prefiero hablar de puentes *conceptuales* y no de *relaciones teóricas* entre las diferentes áreas de la biología. Este hecho, sin embargo, no debe confundirse con la postura filosófica que sostiene la ausencia de teorías generales en la biología.

⁴ El objetivo de Lenoir, que yo comparto, no es el de regresar a una historia de la ciencia centrada en las capacidades de unos cuantos protagonistas. El objetivo es destacar las condiciones que hacen posible la actividad integradora de personajes que se localizan en el punto de encuentro de diversas esferas (la institucional, la política, la intelectual...). Una explicación de los resultados obtenidos por estos actores no puede asumir que se trata de personas emprendedoras que simplemente «llevan a buen término sus intenciones». Como nos ha hecho ver la sociología del conocimiento, las razones y las intenciones de los actores científicos en buena parte se construyen a posteriori, no a priori, de los resultados obtenidos. La capacidad «integradora» de algunos científicos ha sido poco reconocida y estudiada. Un primer intento se encuentra en el trabajo de Lenoir (1993) y, desde una perspectiva distinta, en las ideas de Bruno Latour (1987). Bajo el enfoque de Latour, los «arquitectos» son un tipo de actantes que se localizan en los nudos de redes complejas de tecno/ciencia.

⁵ Francisco J. Ayala y Walter Fitch, por ejemplo, han considerado (en comunicación personal) al trabajo clásico de Zuckerkandl y Pauling (1965) como obra casi exclusiva del primero. Esto indica su reconocimiento de Zuckerkandl como líder en su campo y, por cierto, resta importancia a una figura tan destacada como Pauling. Es verdad que Zuckerkandl ha confesado haber escrito la mayor parte de ese voluminoso trabajo, pero lo que Morgan (en prensa) ha mostrado es la estrecha colaboración de ambos

en los tres años previos e incluso la derivación, por Pauling, de la ecuación que describe el comportamiento del reloj molecular.

⁶ La hemoglobina humana, por ejemplo, tiene un peso molecular de alrededor de 13 veces el de la insulina, y se encuentra formada por cuatro cadenas polipeptídicas. Cada una de las cadenas tiene un grupo hemo con un átomo de hierro, el cual efectúa la función óxido-reductora de la hemoglobina. El mantenimiento del grupo hemo, por tanto, es una de las características estructurales que explican la función de esta proteína.

⁷ Las huellas presentes en el mismo lugar podían no representar péptidos iguales o podían contener más de un péptido; además, un solo péptido, debido a las alteraciones sufridas en el procedimiento, podría partirse en dos y dar lugar a dos huellas. Para colmo, una parte considerable de la molécula de hemoglobina no parecía hidrolizarse con los métodos utilizados y, por tanto, no existían huellas de estas regiones.

⁸ En algunos laboratorios bien equipados, como el de Walter Schroder en Cal Tech, se contaba con analizadores automáticos que determinaban las proporciones y presencia de cada aminoácido. Estos analizadores funcionaban mediante la técnica de la cromatografía de gases. En 1967 Edman publicó su trabajo sobre secuenciadores automáticos de aminoácidos.

⁹ Lo peor para los *arquitectos* de la Síntesis, sin embargo, estaban aún por llegar. Sus peores pesadillas se materializaron con la publicación de los trabajos de Kimura (1968) y de King y Jukes (1969) sobre lo que después se llamaría la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (ver más adelante).

¹⁰ Según Walter Fitch (comunicación personal, nov. 1994) el concepto de moléculas informacionales era, a inicios de los sesenta, una de esas ideas que «flotaban en el aire». «Flotaba» también la idea de que la evolución de estas moléculas podía estudiarse de manera totalmente independiente al estudio de la evolución en otros niveles de organización. Como se dice en el texto, Emile Zuckerkandl y L. Pauling fueron, sin embargo, los primeros en sistematizar estas ideas. Zuckerkandl coincide con Fitch (comunicación personal nov. 1993, abril 1995).

¹¹ Las semántidas eran aquellas moléculas que llevaban la información de los genes en ellas o la transcriben. Los genes (DNA) serían semántidas primarias, las moléculas de RNA mensajero serían semántidas secundarias, y las proteínas semántidas terciarias. Las moléculas episemántidas serían las moléculas sintetizadas bajo el control de las enzimas o semántidas terciarias. Aunque no expresan información son un producto directo de esta información. Por último, las moléculas asemántidas son aquellas que no son producidas en el organismo y por tanto no expresan, ni directa ni indirectamente, la información que el organismo contiene, excepto porque su presencia indica que el organismo posee mecanismos para absorberlas y utilizarlas. Estas moléculas pueden ser modificadas por las enzimas y entonces convertirse en episemántidas. Asimismo, una molécula que es episemántida en una especie puede ser asemántida en otra.

¹² La afirmación de que «se pierde información» al pasar de unas moléculas a otras, así como la interpretación de Zuckerkandl de la «información» como «causa» (ver Zuckerkandl y Pauling 1965a), son cuestiones polémicas en las cuales no existe un consenso hoy en día. Por un lado, no es claro a qué se refiere el concepto de información en biología y diferentes autores sostienen diferentes conceptos de información biológica (ver Sarkar 1989). Por otra parte, tampoco es claro en qué sentido se «pierde» información, pues existen autores (por ejemplo, Brooks y Wiley 1986), que contrariamente a Zuckerkandl y Pauling sostienen que la información acumulada en el organismo se *incrementa* conforme se pasa de un nivel de organización (el nivel molecular) a otro (el del organismo).

¹³ Las evidencias actuales le han dado la razón a Zuckerkandl. El número mínimo de sitios invariantes en las globinas es de 2.

¹⁴ Estos habían sido iniciados por Pauling durante la Segunda Guerra Mundial (ver Kay 1993), al proporcionar una explicación molecular de la anemia falciforme. En los años siguientes el grupo de Cambridge, a cargo de Max Perutz, había reunido un banco de hemoglobinas y globinas patológicas.

¹⁵ Estas conclusiones de Zuckerkandl se robustecían con las conclusiones similares obtenidas en el caso del citocromo c. Como he mencionado, el análisis de la estructura primaria de estas proteínas era estudiada en el laboratorio de Emanuel Margoliash, mientras que su estructura terciaria era estudiada por Richard Dickerson (Dickerson 1971, 1971a, 1992 (éste es un recuento autobiográfico) y Margoliash *et. al.* 1971).

¹⁶ El más importante de estos debates fué, sin duda, el que enfrentó a Sarich y Wilson (1967, 1971) contra los paleoantropólogos, en torno a los tiempos de divergencia del hombre y el chimpancé. Este debate tuvo serias implicaciones en la constitución de una comunidad respetable de evolucionistas moleculares, pues adquirió una gran notoriedad en los medios masivos de comunicación.

¹⁷ Es importante aclarar que solamente en un sentido laxo estoy extendiendo la idea de dominio de Shapere (1974). El dominio de una disciplina no es solamente aquello (inclusive teorías) que intentan explicar las teorías y demás recursos explicativos de una disciplina, pues ello equivaldría a reconocer una cierta «unidad» (no documentada en la ciencia de *carne y hueso*) en torno a lo que los científicos consideran como «problema». Creo, más bien, que los elementos del dominio de una disciplina son multi-dimensionales. El reloj molecular, por ejemplo, no sólo es una hipótesis en torno a cuya validez discuten neutralistas y seleccionistas, es también una útil herramienta en el cálculo de tiempos de divergencia.

¹⁸ En Suárez (1992) he documentado un caso similar, el de la biología molecular en los años cuarenta e inicios de los cincuenta. Los miembros de ese campo publicaban preferentemente en revistas «generales» como *Science*, *Nature*, *Cold Spring Harbor Symp. of Quant. Biology* o *Proceedings of the National Academy of Science, USA.*, o en revistas de otras comunidades como *Genetics* o *Journal of Bacteriology*. En Hull (1988) también se documentan las revistas utilizadas por los miembros de nuevas comunidades (los feneticistas y los cladistas) antes de contar con una revista propia.

¹⁹ De acuerdo a Walter Fitch (1994, comunicación personal y Zuckerkandl 1995, comun. personal), Kluwer Publishers se acercó a Emile Zuckerkandl para proponerle la creación de una revista especializada en evolución molecular. Esto explicaría, según Fitch, que la revista de la disciplina haya precedido a la fundación de alguna sociedad profesional. No fue sino hasta 1984 que Walter Fitch y M. Nei fundaron en 1984 la segunda revista de la disciplina, *Molecular Biology and Evolution*. Según Fitch la fundación de la nueva revista obedeció a los altos costos del *J. Mol. Evol.* de Kluwer. En 1994 aparecieron otras dos revistas relacionadas con la disciplina: *Journal of Molecular Ecology* (que trata aspectos de genética de poblaciones) y el *Journal of Molecular Phylogeny* (dedicada a la evolución de macromoléculas y la construcción de filogenias moleculares).

²⁰ La primera página del *J. of Mol. Evol.* señalaba: «This journal publishes articles in the following research fields: (1) Biogenetic evolution (prebiotic molecules and their interaction). (2) Evolution of informational macromolecules (primary through quaternary structure). (3) Evolution of genetic control mechanisms. (4) Evolution of enzyme systems and their products. (5) Evolution of macromolecular systems (chromosomes, mitochon-

dria, membranes, etc.). (6) Evolutionary aspects of molecular population genetics.» Esta lista representa, pues, el dominio que entonces, de manera laxa, comprendía la Evolución Molecular. En la actualidad los temas (1) y (5) forman parte de los estudios sobre Origen y Evolución Temprana de la Vida.

Bibliografía

- ABIR-AM, P. G. 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(1982):341-382.
- ANFINSEN, C. B. 1959: *The Molecular Basis of Evolution*. John Wiley & Sons, New York.
- AVISE, J. C. 1994: *Molecular Markers, Natural History and Evolution*. Chapman and Hall, N. Y. 511 pp.
- BECHTEL, W. 1986: *Integrating Scientific Disciplines*. Martinus Nijhoff, Dordrecht.
- BIAGIOLI, M. 1993: *Galileo Courtier. The practice of science in the culture of absolutism*. The University of Chicago Press, Chicago, Ill.
- BURIAN, R. M. 1993: «Unification and Coherence as Methodological Objectives in the Biological Sciences». *Biol. and Phil.* 8(3):301-318.
- BRYSON, V. y VOGEL, H. J. (eds.) 1965: *Evolving Genes and Proteins*. Academic Press, New York.
- Carnegie Institution of Washington. Yearbook Annual Reports. Department of Terrestrial Magnetism, Laboratory of Biophysics: 1961-62, 1962-63, 1963-64, 1964-65, 1965-66.
- CHARGAFF, E. y DAVIDSON, J. N. (eds). 1960: *The Nucleic Acids*. Vol. III. Academic Press Inc, New York.
- CROW, J. F. 1981: «The neutralist-selectionist controversy: an overview». En: Hook, E. B. (ed.). *Population and Biological Aspects of Human Evolution*. Academic Press, New York. pp.3-14.
- DAYHOFF, M. 1969: *Atlas of Protein Sequence and Structure*. IV. National Biomedical Research Foundation. Silver Spring, Md. USA.
- DICKERSON, R. E. 1971: «Sequence and Structure Homologies in Bacterial and Mammalian-type Cytochromes». *J. Mol. Biol.* 57(1971):1-15.
- 1971a: «The structure of cytochrome c and the rates of Molecular Evolution». *J. Mol. Evol.* 1(1971):26-45.
- 1992: «A little ancient history». *Science*. 1 (1992):182-186.
- DIETRICH, M. R. 1994: «The origins of the Neutral Theory of Molecular Evolution». *J. Hist. Biol.* 27(1):21-59.
- DOBZHANSKY, T. 1964: «Biology, Molecular and Organismic». *American Zoologist*. 4(1964):443-452.
- FLORKIN, M. 1949: *Biochemical Evolution*. Academic Press, New York.
- GREENE, J. 1994: «Science, Philosophy, and Metaphor in Ernst Mayr's Writings». *J. Hist. Biol.* 27(2):311-347.
- HACKING, I. 1992: «'Style' for Historians and Philosophers». *Stud. Hist. Phil. Sci.* Vol. 23(1): 1-20.

- HULL, D. L. 1988: *Science as a Process*. The University of Chicago Press, Chicago, Ill.
- INGRAM, V. 1961; «Gene Evolution and the Haemoglobins». *Nature*. 139: 704-708.
- INGRAM, V. 1963: *The haemoglobins in genetics and evolution*. Columbia University Press, New York.
- JUKES, T.H. 1966: *Molecules and Evolution*. Columbia University Press, New York.
- KAY, L. E. 1993: *The Molecular Vision of Life*. MIT Press, Cambridge, Mass.
- KIMURA, M. 1968a: «Evolutionary Rate at the Molecular level». *Nature*.
- 1969: «The rate of Molecular Evolution considered from the standpoint of population genetics». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 63:1181-1188.
- KIMURA, M. y OHTA, T. 1969: «The average number of generations until fixation of a mutant gene in a finite population». *Genetics*. 61: 763-771.
- KIMURA, M. y OHTA, T. 1971: On the rate of Molecular Evolution». *J. Mol. Evol.* 1(1971):1-17.
- KING, J. L. y JUKES T. H. 1969: «Non-Darwinian Evolution», *Science*, 164:788-798.
- KUHN, T. S. 1983[1962]: *La estructura de las Revoluciones Científicas*. Fondo de Cultura Económica, México.
- LATOUR, B. 1987: *Science in Action*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- LENOIR, T. 1993: «The Discipline of Nature and the Nature of Disciplines». En: Messer-Davidow, E., D. R. Shumway and Silvan, D. J. (eds.) 1993: *Knowledges. Historical and Critical Studies in Disciplinarity*. University Press of Virginia. Charlottesville, London. 70-102.
- LEWONTIN, R. C. 1974: *The Genetic Basis of Evolutionary Change*. Columbia University Press, New York.
- MARGOLIASH, E. 1963: «Primary structure and evolution of cytochrome c». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 81:3123-3127.
- MARGOLIASH, E. y SMITH, E. L. 1965: «Structural and Functional Aspects of Cytochrome c in Relation to Evolution». En: Bryson, V. y H. J. Vogel (*op. cit.*) pp. 221-242.
- MARGOLIASH, E., FITCH, W. M. and DICKERSON, R. E. 1971. «Molecular Expression of Evolutionary Phenomena in the primary and Tertiary Structures of Cytochrome c». En: Schoffeniels, E. (ed.). *Biochemical Evolution and The Origin of Life*. North-Holland Publ. Co. pp. 52-95.
- MARTÍNEZ, S. F. 1993a: «Método, Evolución y Progreso en la Ciencia (1a parte)». *Crítica*. 25(73):37-69.
- 1993b: «Método, Evolución y Progreso en la Ciencia (2a parte)». *Crítica*. 25(74):3-21.
- MAYR, E. 1961: «Cause and effect in biology». *Science* 143(1961):1501-1506.
- 1965: (Comments on the discussion section). En: Bryson, V. y H. J. Vogel (eds.) *op. cit.*
- MESSER-DAVIDOW, E., SHUMWAY, D. R. and SILVAN, D. J. (eds.) 1993: *Knowledges. Historical and Critical Studies in Disciplinarity*. University Press of Virginia. Charlottesville, London.
- MORGAN, G. J. (ms): «Emile Zuckerkandl, Linus Pauling and the Molecular Evolutionary Clock, 1959-1965».
- NUTALL, G. H. F. 1904: *Blood Immunity and Blood Relationship*. Cambridge University Press, Cambridge, Mass.
- SARICH, V. M. y WILSON, A. C. 1967: «Rates of Albumin Evolution in Primates». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 58:143-148.

- SARICH, V. M. y WILSON, A. C. 1967a: «Inmunological Time scale for Hominid Evolution». *Science* 158(1967):1200-1203.
- SARKAR, S. 1989: «Reductionism and Molecular Biology: A Reappraisal». PhD. Dissertation. University of Chicago. Department of Biology.
- SIMPSON, G. G. 1965: «Organisms and Molecules in Evolution». *Science* 146:1535-1538.
- SHAPER, D. [1974]1984: «Scientific Theories and their Domains». En: Shapere, D. 1984. *Reason and the Search for Knowledge*. Reidel, Dordrecht.
- SMOCOVITIS, V. B. 1992: «Unifying Biology: The Evolutionary Synthesis and Evolutionary Biology». *J. Hist. Biol.*, 25(1992):1-65.
- 1994: «Organizing Evolution: Founding the Society for the Study of Evolution (1939-1950)». *J. Hist. Biol.*, 27(2):241-309.
- SUÁREZ, E. 1995: «De la unificación de teorías a la integración de disciplinas». *Dianoia* 45(XLI).
- 1996: *El origen de disciplinas como integración de tradiciones: el caso de la Evolución Molecular*. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México.
- SUÁREZ, E. y BARAHONA, A. 1996: «The Experimental Roots of the Neutral Theory of Molecular Evolution», *Hist. and Phil. Life Sci.*
- STENT, G. S. 1968: «That was the molecular biology that was». *Science*. 160(1968):390-395.
- WILSON, E. O. 1994 «Molecular Wars». *Naturalist*: 219.
- ZUCKERKANDL, E. 1963. «Perspectives in Molecular Anthropology». in: Washburn, S. L. (ed.). *Classification and Human Evolution*. Aldine Publishing Co., Chicago. p. 243.
- 1964: «Controller-gene diseases: the operon model as applied to b-thalassemia, familial fetal hemoglobinemia and the normal switch from the production of fetal hemoglobin to that of adult hemoglobin». *J. Mol. Biol.* 8(1964): 128-147.
- 1987. «On the Molecular Evolutionary Clock». *J. Mol. Evol.* 26:34-46.
- ZUCKERKANDL, E. and PAULING, L. 1965a: «Molecules as Documents of Evolutionary History». *J. Theoret. Biol.*, 8:357-366.
- 1965b. «Evolutionary divergence and convergence in proteins». En: Bryson, V. y H. j. Vogel (eds.). *Evolving Genes and Proteins*. Academic Press, New York. pp. 97-165.
- ZUCKERKANDL, E., JONES, R. T. and PAULING, L. 1960. «A comparison of animal hemoglobins and tryptic peptide pattern analysis». *Biochemistry*, 46:1349-1360.