

¿Biología molecular en la tradición francesa? Redefiniendo tradiciones locales y patrones disciplinares *

Jean-Paul Gaudillière

Arbor CLVI, 614 (Febrero 1997) 45-77 pp.

«Antes de centrarse en la escasez de presupuestos de tal o cual ministerio o en las carencias de los diferentes gobiernos que se han sucedido durante treinta años, es preciso remontarse a los orígenes del mal: las raíces son antiguas y están contenidas en el centralismo autoritario y rígido instituido por Napoleón.

... Hasta 1960, es decir, hasta el momento en que fue creada una cátedra para el Prof. Lwoff, la microbiología no existía en la Facultad de Ciencias. Las Facultades de provincias no han tenido cátedras de bioquímica hasta después de la guerra».

(Monod, 1965)

El papel de las experiencias nacionales en la construcción de las disciplinas científicas es asunto estimulante en historia de la ciencia. Aunque es difícil extraer conclusiones de estudios históricos sobre diferentes culturas, tradiciones

* «Molecular Biology in the French Tradition? Redefining Local Traditions and Disciplinary Patterns», *Journal of the History of Biology* vol. 26 (Fall, 1993), pp. 473-498. Copyright: Kluwer Academic Publishers. Traducción: Concepción Pérez Sedeño.

e instituciones a partir de fuentes comparables, los historiadores frecuentemente mencionan contextos nacionales. Por ejemplo, el estudio del «lamarckismo francés» ha llevado a sugerir que existe una unidad entre la cultura nacional y las preferencias científicas (Buican, 1984). De un modo parecido se podría reconocer la importancia de la embriología experimental alemana, la fisiología francesa o la genética americana en la biología de principios del siglo XX.

Cuando se etiqueta con el adjetivo nacional una disciplina, una teoría, o una pequeña parte de la investigación biológica, no se dice mucho sobre qué es «nacional». ¿Fue la fisiología de Claude Bernard francesa debido a que trabajaba en el Colegio de Francia? ¿debido a que centraba su atención en conceptos específicos tales como adaptación fisiológica o *milieu intérieur*? ¿debido a que todo su legado fue especialmente intenso en las universidades francesas? Todos estos aspectos pueden ser relevantes pero abarcan diferentes niveles de prácticas científicas y diferentes escalas temporales. No obstante, las naciones son macroestructuras y los historiadores normalmente han mencionado el contexto nacional al ocuparse de la aparición o de los avatares de las disciplinas. Por consiguiente, los diversos significados de las disciplinas quedan reflejados en la definición de «nacional». Se puede comparar el estudio de ámbitos monotemáticos, basados en un «conjunto de temas centrales» — por ejemplo, la idea de que la biología de EE.UU. en el siglo XIX se desarrolló con un carácter propio, que incluía el compromiso con un núcleo compuesto de embriología, herencia y evolución (Rainger *et al.*, 1988)— con la descripción de comunidades científicas; como, por ejemplo, cuando las especificidades nacionales en el desarrollo de la bioquímica están relacionadas con rasgos institucionales que caracterizan a la expansión de la disciplina en Europa y en los EE.UU. (Kohler, 1982).

Este artículo pretende aclarar el papel desempeñado por algunas tradiciones científicas francesas y proporcionar una evaluación crítica de sus orígenes¹. La idea de estilo nacional en la construcción de la biología molecular fue parte de mi investigación sobre la historia del área en los años 60 (Gaudillière, 1991a). Sin embargo, el mencionado estudio condujo en otra dirección y la discusión sobre los

aspectos nacionales resultó marginal. Aunque se asume de manera general que el carácter internacional de la investigación científica prevalece sobre los contextos nacionales desde la Segunda Guerra Mundial, el interés en los programas de investigación de bioquímicos y genetistas que trabajaban en el Instituto Pasteur ha sugerido la idea de que las tradiciones biológicas francesas eran la de una «biología molecular francesa». Este artículo prestará atención a las culturas de laboratorio y a las tradiciones locales más que a los contextos nacionales y a las disciplinas. Mostraré en primer lugar que los enfoques y prácticas favorecidos por los biólogos del Instituto Pasteur durante la década de los cincuenta procedían de culturas locales. Después estudiaré a algunos biólogos franceses en la década de los sesenta para trazar los orígenes de algunos modelos que caracterizan la expansión de la biología molecular en el país. De este modo, no presentaré una «biología molecular francesa», un estilo francés o una visión francesa de la investigación biológica, sino más bien mostraré marcos institucionales, escuelas y redes informales. Los valores nacionales aparecerán como resultado de situaciones de oligopolio, enraizadas ellas mismas en la prevalencia de culturas tradicionales.

¿Tradición nacional o culturas científicas locales? El problema pasteuriano

Antes de revisar el trabajo realizado por los biólogos moleculares franceses cuando la disciplina se expandió en la década de los sesenta, conviene fijar la situación con un estudio del problema del Pasteur. El argumento clásico es como sigue: A pesar de «la pobreza y el atraso» de la investigación biológica francesa tras la Segunda Guerra Mundial, en el Instituto Pasteur surge una escuela de genética molecular. El modelo de síntesis de proteínas elaborado por Jacques Monod, François Jacob y sus colaboradores al final de la década de los cincuenta fue decisivo en el desarrollo de la genética bacteriana². El modelo del operón de lactosa ilustraba una visión de la función del gen, basado en la descodificación de la secuencia bioquímica

que induce o reprime la actividad de un conjunto específico de genes. Este modelo no se ocupa de la estructura del gen sino de su función y fue diseñado para explicar los diferentes estados fisiológicos de las células bacterianas y la diferenciación celular. Por esta razón, el trabajo sobre el sistema de lactosa se oponía al llamado enfoque estructural representado por la doble hélice y por los debates sobre el código genético. Se ha sostenido que la escuela del Pasteur promovió la renovación de la investigación biológica en Francia tanto como reveló la continuidad de las tradiciones fisiológicas francesas. Richard Burian, Jean Gayon y Doris Zallen (1988) han propuesto una meditada interpretación, que subraya el legado de la embriología y de los estudios de nutrición junto a la aparición de intereses sobre la función del gen en el laboratorio de André Lwoff del Instituto Pasteur, o en la unidad de Boris Ephrussi del Instituto de Biología Físico-Química de París. Estos autores explican que la biología molecular pasteuriana tiene sus raíces en una larga tradición, la fisiología de Bernard y la microbiología de Pasteur, y en el legado de Lwoff y Ephrussi.

La comparación entre la historia del Instituto Pasteur y la suerte de la biología en Francia está basada en dos rasgos recientemente evaluados. En primer lugar, como el epígrafe de arriba sugiere, en el argumento referente al «atraso» de la biología francesa mantenido principalmente por científicos activos en la posguerra. Ellos llamaban la atención sobre el destino singular de la genética en Francia o sobre la prevalencia de objetivos médicos en microbiología, bioquímica o inmunología³. Los historiadores que observaron más de cerca el trabajo de los biólogos franceses durante los años 30 y 40 argumentaron que el problema era más complejo. Más que estar simplemente subdesarrolladas, esas disciplinas tenían compromisos específicos. Así, el interés en el estudio de la herencia dentro de la química de los procesos vitales o en las respuestas inmunológicas sí existían, pero en muchos casos los biólogos franceses apoyaban programas de investigación que contrastaban con los enfoques de científicos británicos o americanos (Burian, Gayon y Zallen, 1988; Gaudillière, 1991a; Moulin, 1991). En segundo lugar, los historiadores habían

prestado especial atención a los orígenes «genéticos» de la biología molecular. Por consiguiente, resultaron consolidadas las representaciones de la oposición entre la biología francesa y la escuela pasteriana, al no enseñarse genética en la Facultad de Ciencias hasta 1945 uno puede preguntarse sorprendido qué fue lo que ocasionó el éxito de la década de los cincuenta. Una revisión de las raíces bioquímicas de la biología molecular (Abir-Am, 1983, 1993; Zallen, 1991b; Gaudillière, 1990) puede ayudar a eliminar tal sorpresa.

La cuestión del «atraso» puede percibirse como la contrapartida cultural de un conflicto entre biólogos *antiguos* y *modernos* en la Francia de la postguerra. He argumentado en otro lugar, siguiendo una línea análoga a la hipótesis fisiológica, que la tradición del Pasteur constituía el marco de los estudios de Monod sobre la adaptación enzimática. Al comparar el trabajo de Monod en París con el de S. Spiegelman en Urbana o con el de Martin Pollock en Gran Bretaña, aparece la especificidad del programa de Monod y la importancia de los fundamentos proporcionados por los estudios de Lwoff sobre nutrición en microorganismos (Gaudillière, 1991a, 1992a; Burian y Gayon, 1991). En la década de los cincuenta, Monod no usó la genética mendeliana o bacteriana aunque elogiara su valor. Alrededor de 1958 las mutaciones bacterianas se consideraban herramientas convenientes para seleccionar células con propiedades bioquímicas nuevas, pero no para el estudio de la acción del gen ⁴. Una segunda tradición pasteriana nutría el estudio de la adaptación enzimática: la analogía entre enzimas y anticuerpos. La conexión inmunológica puede retrotraerse a la década de los cuarenta cuando Monod llegó al Instituto Pasteur. El trabajo realizado por los inmunoquímicos pasterianos, especialmente Pierre Grabar y Michel Macheboeuf intentaba comprender el papel y los orígenes de las proteínas sanguíneas. Además, ellos enfatizaban las semejanzas fisiológicas entre anticuerpos y enzimas (Gaudillière, 1991a). El interés de Monod en los anticuerpos encajaba en estos estudios.

Unos pocos ejemplos pueden ilustrar el papel jugado por la perspectiva inmunoquímica en el estudio de la adaptación enzimática. El primer modelo (Monod, 1945) incluía la hipótesis del plegamiento que procedía de la instructiva

teoría de la diversidad de anticuerpos de Felix Haurowitz (Mazumdar, 1989; Moulin, 1991). Con el fin de explicar la inhibición de la síntesis de la galactosidasa por la glucosa, Monod afirmó que la síntesis de enzimas involucrados en el metabolismo de la glucosa y en el catabolismo de la lactosa usaban un precursor común. Si la glucosa estaba en el medio de cultivo, el precursor común llevaba a la aparición de proteínas que catalizaban la asimilación de la glucosa. En cambio, si el único sustrato era lactosa, se transformaba el precursor en galactosidasa. De este modo, en el curso de la reacción con un metabolito dado, el enzima adquiriría su forma final y su especificidad catalítica. La especificidad de los anticuerpos había sido explicada por la inducción de cambios similares. Este modelo se asoció más tarde con la descripción de Linus Pauling de la síntesis de los anticuerpos (Moulin, 1991).

La historia de la Pz muestra cómo la instrucción por el sustrato se convirtió en un problema recurrente en el grupo de Monod. La hipótesis del plegamiento favorecía la idea de que un enzima precursor podía convertirse en proteína con diferentes actividades y diferentes especificidades. De este modo, la hipótesis se oponía a la de un gen/un enzima, propuesta por George Beadle y Edward Tatum. Este hecho fue reconocido por Monod durante el simposium de Cold Spring Harbor en 1946. En 1947 propuso una nueva explicación que incluía controles genéticos y metabólicos de la especificidad enzimática. La idea básica era que se construían enzimas adaptativos a partir de dos clases de subunidades (Monod, 1947): subunidades catalíticas genéticamente determinadas, y subunidades no específicas, lo que explicaba la competición entre sustratos. De este modo el inductor activaría la asociación de esas partes diferentes pero ello no determinaría la estructura completa del producto final.

Sin embargo, este entreacto de genética bacteriana fue corto. Las técnicas y los métodos experimentales utilizados en el laboratorio de Monod a finales de los cuarenta apuntaban ya hacia perspectivas inmunológicas y bioquímicas⁵. El principal objetivo era aislar el inductor intracelular: los supuestos precursores implicados en las últimas fases de la síntesis enzimática. Por ejemplo, los anticuerpos antiga-

lactosidasa se usaron para identificar proteínas que podían ser similares a la galactosidasa. Los resultados fueron muy satisfactorios ya que se encontró una proteína que reaccionaba con anticuerpos galactosidasa en células no adaptadas desprovistas de galactosidasa, Gz. Se llamó a la nueva proteína Pz. La reacción inmunológica cruzada se consideró una prueba de que estaba relacionada estructuralmente con la enzima activa. Además, Pz era inactiva; y cuando se añadía lactosa al medio de cultivo la cantidad de Pz caía bruscamente mientras que la de Gz aumentaba. Por consiguiente, Pz fue un candidato ideal para ser el hipotético precursor común (Monod y Cohn, 1952, 1953; Pappenheimer, 1980). Sin embargo, la posición de Pz se alteró cuando los experimentos con aminoácidos marcados no descubrieron transferencia de material de Pz a Gz. Aunque cuidadosamente diseñado y analizado, el sistema permanecía indeterminado. Monod decidió abandonar los estudios de Pz. Con objeto de estudiar los mismos pasos de la síntesis enzimática, centró su trabajo en la transformación de sustratos y de sus análogos en inductores activos de la síntesis de la galactosidasa. La expansión del metabolismo de inductores preparó el camino hacia la colaboración con François Jacob ya que llevó a la introducción de la permeasa bacteriana y a la renovación de los estudios genéticos (Fantini, 1988; Gaudillière, 1992a).

En este artículo sólo subrayaré la continuidad del problema del precursor. En 1958, durante los intensos debates producidos por los experimentos realizados con Jacob y Arthur Pardee⁶, Monod propuso un nuevo modelo de adaptación. Este modelo incluía algunos elementos surgidos en los recientes debates sobre síntesis de proteínas: moldes de ARN estables, complejos aminoácido-ARN y determinación genética de secuencias de proteínas (Monod, 1958). Sin embargo, según Monod, la etapa final era todavía una reacción «organizadora» que plegaba los productos lineales de los centros de formación de enzimas. Esta reacción era de hecho similar a la fase previa de instrucción, aunque en la nueva versión la diversidad de las formas de las proteínas estaba limitada por genes que codificaban secuencias de aminoácidos. Así Pz y Gz eran los dos posibles resultados de la maquinaria de formación del enzima que

incluía moldes de ARN producidos por el gen de la galactosidasa: Pz se producía en ausencia de lactosa y Gz cuando se añadía un inductor al medio de cultivo.

El interés de Monod en la inmunoquímica revela una cultura y una tradición locales. En este contexto el término «local» contrasta con la existencia de un conjunto de temas, métodos, conceptos y prácticas generales admitidas por todos los científicos que trabajaban en un campo: significa tanto «del Pasteur» (en referencia al emplazamiento institucional) como «monodiano» (en referencia al grupo y más tarde al laboratorio encabezado por Monod). La analogía entre enzimas adaptativos y anticuerpos fue empleada también por otros investigadores. Dos ejemplos pueden ilustrar la dimensión local del trabajo Monod. En la década de los cuarenta, Rollins Emerson usó la hipótesis de plegamiento de Pauling para explicar la síntesis de las proteínas (Brock, 1990); sin embargo, el modelo de Emerson se centraba en la replicación de moldes mientras que Monod nunca consideró tal posibilidad ni la participación de unidades replicativas en la síntesis de las proteínas (Gaudillière, 1992a). Igualmente F. M. Brunet compara enzimas, anticuerpos y virus con el fin de explicar respuestas inmunológicas, pero centraba su interpretación en la inducción de la replicación por antígenos (Moulin, 1991).

La especificidad de la perspectiva de Monod estaba parcialmente originada en el uso de herramientas y métodos inmunológicos. La cultura local no es sólo un marco de interpretación sino también una cultura de laboratorio inmersa en un conjunto de prácticas fundamentales. Lo importante es resaltar no las técnicas sino construcción de los sistemas experimentales (Rheinberger, 1993). El uso de la galactosidasa antisuero para valorar tanto la pureza de las preparaciones de enzimas como la presencia de un precursor arroja alguna luz sobre el problema: El mismo objeto podría usarse como mera técnica y también como herramienta metodológica cuyo (habitual) significado ayudaba a definir tareas y a formular el programa de investigación⁷. El sistema experimental establecido por Monod a final de la década de los cuarenta no se limitaba a la *Escherichia coli*, a los carbohidratos introducidos en el medio de cultivo o a las medidas cinéticas. Incluía herramientas asociadas

a la búsqueda del precursor: sustratos radiactivos, análogos de lactosa y antisuero ⁸.

La continuidad con el mundo pasteuriano es, por consiguiente, un tema complejo. La definición de anticuerpos como enzimas modificados era rutinaria en el Instituto Pasteur, de la misma manera que también lo eran las técnicas inmunológicas (Gaudillière, 1991a). Además podemos retrotraernos hasta los años 20, cuando se introdujo la inmunoquímica en el Instituto Pasteur. En aquel tiempo las prácticas químicas que describían anticuerpos y antígenos estaban relacionadas con la visión fisiológica y celular de la inmunidad defendida por Louis Pasteur y Elie Metchnikoff (Moulin, 1991). En este sentido, la cultura del laboratorio de Monod era parte de una tradición local. Sin embargo, debe llamarse la atención sobre el hecho de que esta influencia del contexto pasteuriano no era una cuestión del «clima» cognitivo, estaba inmersa en intercambios informales entre científicos y dotada de continuidad institucional. Por ejemplo, una descripción del trabajo hecho por Michel Macheboeuf, jefe del Servicio de Química Biológica anterior a Monod, demuestra que durante la década de los cuarenta las prácticas inmunoquímicas y el problema de la especificidad de los anticuerpos estaban relacionadas con el estudio de la síntesis de la proteína (Gaudillière, 1991a).

La selección de problemas que hizo Monod no estaba determinada solamente por el contexto local. La emergente bioquímica «general», importante recurso de su trabajo, se oponía en muchos sentidos a la tradición del Pasteur (Gaudillière, 1991b). El desarrollo de la bioquímica metabólica en Francia después de la Segunda Guerra Mundial es una historia compleja. Durante la década de 1930 pocos bioquímicos franceses investigaban sobre metabolismo. A finales de la década de los 40, la creación del Centro Nacional de Investigación Científica (CNRS) y el restablecimiento de las relaciones con los científicos americanos y británicos (Picard, 1990; Zallen, 1991), proporcionó oportunidades para la expansión, especialmente en estudios de proteínas. El interés de Monod por el análisis de las reacciones químicas implicados en la síntesis de proteínas tenía su origen en los estudios de Lwoff sobre nutrición, que a su vez se nutrían de la lectura de

libros británicos, y se incrementaban por el conocimiento sobre lo que estaba ocurriendo en el Instituto de Biología Físico-Química y en la Facultad de Ciencias ⁹.

La importancia de las medidas cinéticas y de crecimiento es un buen ejemplo de los efectos de esa combinación de intereses investigadores. La adaptación enzimática se había (re)descubierto en la realización de experimentos diseñados para analizar el valor nutritivo de los hidratos de carbono. Inicialmente se medía el crecimiento celular por medio del consumo de oxígeno o contando directamente. En ese sentido, Monod era alumno de Lwoff. Sin embargo, la adaptación se convirtió en síntesis enzimática. A final de la década de los cuarenta, cuando se había elaborado un procedimiento estándar para purificar enzimas, la medida de la actividad específica de la galactosidasa sustituyó a los parámetros fisiológicos. Un grupo informal de jóvenes bioquímicos, entre los que se encontraba Claude Fromageot de la Facultad de Ciencias de París, su discípulo Pierre Desnuelle de la Facultad de Ciencias de Marsella y Georges Cohen del Instituto Pasteur, compartían tanto el legado de los estudios de nutrición como la dedicación a la enzimología.

Sin embargo, no es suficiente la elección de referencias disciplinarias para establecer una perspectiva fértil. Es también necesario elaborar una adecuada articulación de los recursos introducidos del laboratorio. El trabajo de Monod, durante el final de la década de los cuarenta, puede ser descrito como una serie de intentos para asegurar las conexiones entre las tradiciones disciplinares que utilizaba. Así, el modelo propuesto en 1947 era una forma de resolver temporalmente las discrepancias entre sus propios estudios de mutantes y los de Beadle y Tatum. En un caso más significativo, cuando los experimentos metabólicos entraron en conflicto con los datos inmunológicos, se encontró una vía productiva en los estudios sistemáticos del metabolismo del inductor. Estos estudios proponían un camino nuevo en el que las reacciones químicas convirtieran el inductor externo en una molécula activa. Este cambio se basaba en la idea de que el inductor no estaba determinando a un precursor sino modificando la maquinaria de formación de la proteína y actuaba como organizador de una vía de síntesis que empezaba con aminoácidos. El

cambio implicaba una re-evaluación significativa del papel de los mutantes o inductores análogos en el sistema experimental.

La «conversión» a estudios del gen que ocurrió al final de la década de los cincuenta y que abrió el camino al modelo del operón puede arrojar alguna luz sobre otro aspecto de la articulación entre contexto local y ambiente general: la importancia de las redes informales de colaboración. La organización del trabajo realizado entre 1958 y 1960 no puede pasarse por alto ya que cada elemento bioquímico que surgía del estudio de la adaptación enzimática se redefinía con objeto de construir el modelo del operón¹⁰. Los cambios no se limitaban a la producción de nuevas interpretaciones, sino que abarcaban la reconstrucción de hechos y resultados experimentales. Por ejemplo, el metabolismo del inductor, que había llegado a ser más y más complejo, prácticamente desapareció. Se reemplazó por un proceso de un único paso que casaba con los estudios de mutantes y el postulado de un gen/una proteína. Se asumió que la entrada de galactosidasa en la célula bacteriana estaba catalizada por una nueva proteína inducible, la lactosa permeasa. Desaparecieron los pasos organizadores y la producción de inductores internos.

Se podría argumentar que el nuevo marco surgía en el curso de la colaboración con Jacob, al trasladar la fuente de las analogías de los estudios de anticuerpos a los del fago, y de la inmunología a la virología. Por tanto, la genética usada en estos estudios era también un producto local, que había tomado forma en el trabajo sobre lisogenia realizado en el Instituto Pasteur desde 1930. Además, se podría sostener que esta continuidad supone una decisiva evidencia a favor de lo fuertes que eran las tradiciones «fisiológicas» francesas. El interés en la lisogenia se reforzó por una conexión introducida por Pasteur entre herencia y contagio, y por la idea de Eugene Wollmann de que los estados fisiológicos se transmitían de una generación a la siguiente (Galperin, 1987). Con esas bases, Lwoff y Elie Wollman centraron su trabajo en las condiciones celulares que inducían la multiplicación del fago. Este tema contrastaba con la clase de cuestiones apreciadas por el «grupo del fago» (Judson, 1979; Kay, 1985).

Sin embargo, me gustaría subrayar que, a finales de la década de los cincuenta, el resultado de los estudios del fago de Jacob eran genética bacteriana «normal» ya que la replicación del fago o la cartografía de los cromosomas de *E. coli* había llegado a ser tan importante en el Instituto Pasteur como en Cold Spring Harbor o en Caltech¹¹. Las relaciones privilegiadas de Jacob y Wollman con Gunther Stent y Joshua Lederberg fueron especialmente importantes para la creación de una cultura del fago unificada. La circulación de investigadores (que llevaba consigo la de fagos y bacterias, experiencia experimental e hipótesis; experimentos comunes complementarios) entre Caltech y el Instituto Pasteur, es sólo un ejemplo de los cambios que ayudaban a estabilizar la red informal¹².

Como conclusión, hablar de tradiciones fisiológicas para describir el trabajo de los biólogos moleculares pasteurianos puede ayudarnos a valorar los vínculos existentes entre estudios de fisiología, de nutrición, de herencia y de procesos de adaptación, y a entender el diseño de sistemas experimentales que apoyan estos compromisos. En este sentido se puede dibujar una tenue línea que vincula a Bernard, Pasteur, Lwoff, Monod y Jacob. Esta perspectiva resulta útil para identificar los recursos de que disponían Monod o Jacob cuando diseñaron sus primeros programas de investigación. Sin embargo, agrandar el significado de estas tradiciones, con objeto de lograr un fenómeno «francés» o «nacional» puede conducirnos a error. Primero, porque la cultura de Jacob y Monod era principalmente un fenómeno pasteuriano. Se requería continuidad personal e institucional, con el objeto de crear una tradición local duradera y, paradójicamente, ambos tipos de continuidades no eran rasgos habituales en Francia. En segundo lugar, las decisiones de Monod o de Jacob estaban limitadas pero no determinadas por el contexto local. A lo largo de la década de los cincuenta la herencia del Pasteur se modificó y adaptó en función de los debates dominantes, ya fuera en conexión con el grupo del fago o en la red de la «adaptación enzimática». Con el fin de concluir con la interacción entre cultura local y construcción de nuevos modelos disciplinares, quiero referirme al destino paradójico del modelo operón en Francia.

El operón lactosa: ¿objeto bandera o investigación ejemplar?

En la década de los sesenta, la expansión de la biología molecular resultó reforzada por un nuevo organismo de investigación, la Delegación General de la Investigación Científica y Técnica (DGRST), fundada cuando De Gaulle llegó al poder en 1958. Durante diez años la agencia proporcionaba los fondos y el apoyo institucional necesario para formar a jóvenes biólogos, para construir nuevos institutos, y para conseguir contratos de apoyo a programas de investigación sobre ácidos nucleicos y proteínas (Gaudillière, 1990; Polanco, 1990). El grupo del Pasteur (sobre todo Monod) jugó un papel central en el diseño y en la gestión de los programas. En consecuencia, las prioridades científicas de los programas de la DGRST se centraban en la generalización de la genética bacteriana y de la regulación, en el uso de las herramientas y de los métodos de la biología molecular en nuevas áreas. Por ejemplo, el modelo del operón parecía prometedor para explicar la acción hormonal, la diferenciación celular y aspectos de la respuesta inmune. Se podría decir que el desarrollo de la biología molecular en Francia descansaba en una sola institución (la DGRST), un pequeño grupo de científicos (los líderes del Pasteur) y un potente ejemplar de investigación (el modelo del operón).

Esta asunción es excesivamente simplista, pero ayuda a dibujar un marco general. La biología molecular podía haber sido específica de Francia, ya que en definitiva esa situación favorecía el estudio de la regulación del gen y la renovación de la «genética fisiológica». Es muy fácil encontrar ejemplos que apoyen este punto de vista. Una descripción del trabajo realizado por François Gros, por Ephrussi o por los alumnos de Monod en la década de los 60 lo apoyaría. Sin embargo, siguiendo a los biólogos que trabajaban en los laboratorios dependientes de los programas de la DGRST y que estaban comprometidos en la construcción de la disciplina, encontramos que el destino de una política de investigación no está determinado por el presupuesto disponible ni por el poder de los conceptos. Por ejemplo, el destino del modelo operón es impresionante. La

regulación genética estaba presente de manera rutinaria en los escritos de los biólogos moleculares franceses, tanto en los manuales como en los proyectos de investigación, pero sus laboratorios raramente se centraban en la mezcla de bioquímica y genética propia del Pasteur. En Francia, el modelo del operón se usaba como símbolo de la nueva disciplina, no como un paradigma para el diseño de nuevas estrategias de investigación.

Por razones de espacio no presentaré evidencia detallada del predominio americano en la investigación sobre el operón durante la década de los sesenta. Un estudio sobre los grupos implicados en el campo ha mostrado que de las veinticuatro unidades trabajando en operones bacterianos, sólo cuatro incluían a biólogos franceses (Tabla 1). Cada una de ellas estaba dirigida por un científico del Pasteur: Monod, Jacob, Gros y Cohen. En el estudio de los laboratorios americanos dedicados a la investigación del operón bacteriano aparecieron dos características comunes. En primer lugar, estos laboratorios estaban normalmente trabajando en sistemas similares a final de la década de los cincuenta: por ejemplo, Luigi Gorini estaba estudiando el metabolismo de la arginina, y B. Ames estaba trabajando en la biosíntesis de histidina. Segundo, la asociación entre prácticas genéticas y bioquímicas que caracterizó a la investigación sobre el operón estaba favorecida por una utilización previa de la genética *para hacer bioquímica*; se puede mencionar el trabajo de Ellis Englesberg sobre el sistema arabinosa. En 1958, Englesberg llegó a la Universidad de Pittsburg donde se le ofreció una plaza en el departamento de microbiología, y allí se extendió su trabajo sobre el metabolismo de la arabinosa en *E. coli*. El grupo usaba la metodología de Beadle y Tatum para describir los pasos químicos de transformación de la arabinosa en un metabolito que puede usarse para almacenar energía. Estaban buscando mutantes incapaces de crecer cuando la arabinosa fuera la única fuente de carbono, y observaron los metabolitos que se acumulaban en las células. La selección de mutantes permitía caracterizar enzimas y reacciones químicas intermedias. Era preciso un complejo trabajo para obtener resultados útiles y establecer relaciones interesantes entre los tres niveles de trabajo: la cartografía

TABLA 1. Unidades dedicadas a estudios sobre el operón bacteriano, 1962-65

Nombre	Institución	Operón	Trabajo antes de 1960
A. Pardee	Berkeley	Lactosa	sí
A. Novick	Oregon U.	Lactosa	sí
S. Luria	MIT	Lactosa	no
I. Zabin	San Francisco	Lactosa	sí
M. Cohn	Instituto Salk	Lactosa	sí
H. Rickenberg	Seattle Med. Sch.	Lactosa	sí
J. Beckwith	Harvard Med. Sch.	Lactosa	no
H. Hayashi	Nagoya U.	Lactosa	no
<i>J. Monod</i>	Instituto Pasteur	Lactosa	sí
		Galactosa	sí
		Maltosa	sí
<i>F. Jacob</i>	<i>Instituto Pasteur</i>	Lactosa	sí
<i>F. Gros</i>	IBPC	Lactosa	sí
B. Ames	NIH Bethesda	Histidina	sí
B. Maganasik	MIT	Histidina	sí
R. de Moos	Urbana	Triptófano	sí
A. Matsushiro	Osaka	Triptófano	no
L. Gorini	Harvard Sch. Med.	Arginina	sí
H. Vogel	Rutgers U.	Arginina	sí
M. Yarmolinski	Johns Hopkins	Galactosa	no
D. Hogness	Stanford	Galactosa	no
E. Englesberg	Pittsburgh	Arabinosa	sí
E. Adelberg	Berkeley	Valina	no
P. Margolin	Cold Spring Harbour	Valina	sí
<i>G. Cohen</i>	CNRS Gif	Leucina	sí
		Methionina	sí
A. Garen	Princeton	Fosfatasa	sí

Fuentes: *Biological Abstracts*, 1962-1965.

de genes, la purificación de metabolitos y la descripción de enzimas. El uso del marco conceptual de Beadle y Tatum puede compararse con el establecimiento de la clasificación

bioquímica de bacterias (Amsterdamska, 1987) ya que se requería una serie de decisiones lógicamente subsecuentes sobre la suerte y el significado de resultados aislados¹³. No obstante, en el curso de ese trabajo, la combinación de genes y enzimas, de datos genéticos y explicaciones bioquímicas, llegaron a ser rutina. Considero que ese contexto fue el elemento principal del posterior interés de este grupo en el modelo operón y de su capacidad para usarlo. En el grupo de Englesberg muy pocas técnicas habían tenido que importarse para comenzar la investigación sobre los mecanismos del operón. Además, el único nuevo método a principios de los sesenta era la conjugación bacteriana, necesaria para producir células que temporalmente contenían dos grupos de genes de arabinosa (Hellig y Weinberg, 1963).

Así, la ausencia de una tradición genética (la bacteriana) puede dar cuenta del singular destino del modelo operón en Francia, al carecerse (excepto en el Instituto Pasteur) de esos antecedentes era muy difícil que, incluso microbiólogos o bioquímicos competentes, comenzaran los estudios sobre el operón. Con todo, las tradiciones no son causas naturales sino productos sociales. Podría haberse completado el aprendizaje por medio de la colaboración con los científicos del Instituto Pasteur o a través de la formación de jóvenes científicos en el extranjero. Por consiguiente, se podría presentar la situación de forma diferente y reconocer que los biólogos franceses, incluyendo aquellos que llegaron a ser biólogos moleculares, eligieron perspectivas alternativas. Es necesaria una mirada atenta a estas elecciones para poder comprender la especificidad de la biología molecular en Francia.

La huella bioquímica en la biología molecular

En 1960 la bioquímica en Francia se definía por medio de tres características (Gaudillière, 1990). En primer lugar era una disciplina médica dirigida a establecer correlaciones entre procesos patológicos y cambios metabólicos, o a desarrollar instrumentos de diagnóstico. En segundo lugar, el área estaba enraizada en el estudio de la fisiología de los organismos más desarrollados y complejos. Los bioquí-

micos franceses subrayaban el papel jugado por moléculas pequeñas, tales como nutrientes, hormonas y neurotransmisores. En tercer lugar, los bioquímicos locales se dedicaban al estudio de la estructura y no al de la función. Estas características daban como resultado una jerarquía de temas que se refleja en la comparación entre los artículos publicados en el *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* francés y en el *Journal of Biochemistry* británico (Tabla 2) ¹⁴.

La estructura de la comunidad arroja alguna luz sobre el origen de estas tendencias. Por ejemplo, en 1960 los bioquímicos que trabajaban en las facultades de Medicina o en los hospitales representaban dos tercios de los autores cuyos artículos se publicaban en el *Bulletin*. En esta época se enseñaba bioquímica en todas las facultades de Medicina mientras que el currículum de biología en las facultades de Ciencias raramente incluía la bioquímica. Con todo, una sociología tan tosca proporciona una comprensión limitada y, por ello, una mirada histórica puede ser de gran ayuda. Por ejemplo, el papel de «pequeñas moléculas biológicamente activas» en los planes de los bioquímicos franceses resulta sorprendente. En la primera mitad de los cincuenta, los bioquímicos franceses utilizaban una clasificación de los compuestos biológicos que incluía en el mismo grupo enzimas, hormonas, vitaminas y otros pequeños compuestos químicos que jugaban un papel catalítico y fisiológico. El fundamento de esta clasificación de los enzimas se debía al énfasis en la contribución de la parte de la molécula que no era de naturaleza polipeptídica. Para comprenderla hay que remontarse a principios del siglo XX, cuando Gabriel Bertrand estableció los coenzimas metales como principal factor en la catálisis biológica (Gaudillière, 1991b). Una descripción correcta de esta tradición —cómo se establece, se transmite y gradualmente se altera— mostraría que esta clasificación fue asumida por los discípulos de Bertrand y que se modificó antes de la Segunda Guerra Mundial con el fin de dar primacía a hormonas y vitaminas, más que a los iones metálicos. La tradición se estableció principalmente a través de la formación y se convirtió en característica de la bioquímica francesa porque había sólo unos pocos centros de investigación en la década de los treinta, principalmente parisinos.

En 1970 el paisaje de la bioquímica había sido radicalmente alterado. Se enseñaba en casi todas las facultades de Ciencias. El CNRS había fundado algunos institutos nue-

TABLA 2. Artículos publicados en el *Bulletin de la Société de Chimie Biologique* y en *Biochemical Journal*

A. Década de 1960		
	Bull. Soc. Chim. Biol.	Biochem. J.
Estudios Clínicos	15%	8%
Estructura de proteínas	12%	10%
Estructura de grasas y carbohidratos	22%	16%
Enzimas	16%	15%
Metabolismo	7%	24%
Hormonas	10%	6%
Vitaminas	1%	4%
Fisiología	8%	5%
Ácidos nucleicos, síntesis de proteínas	7%	6%
Varios	2%	7%

Bulletin de la Société de Chimie Biologique: 276 artículos (1960-61).
Biochemical Journal: 288 artículos (1960).

B. Década de 1970		
	Biochimie (Nuevo título)	Biochem. J.
Estudios Clínicos	2%	7%
Estructura de Carbohidratos y grasas	5%	9%
Enzimas	27%	20%
Metabolismo	18%	18%
Hormonas	5%	5%
Vitaminas	0%	2%
Fisiología	2%	5%
Membranas	3%	5%
Biología molecular	38%	22%
Varios	0%	7%

Biochimie: 261 artículos (1971 y 1973).
Biochemical Journal: 352 artículos (1971).

vos. Insignes bioquímicos formaban parte del Comité para la Biología Molecular del CNRS. Además, los cambios en las facultades de Medicina y en los laboratorios de los hospitales se debieron a la reforma de la formación médica y a la transformación del Instituto Nacional de Higiene (1964). El proceso produjo una nueva generación de científicos médicos con poder institucional. Ello fortalecía los estudios de laboratorio y el desarrollo de la bioquímica general (Picard, 1992; Gaudillière, 1992b). Además, los artículos publicados en *Biochimie* (el nuevo título del *Bulletin*) sugieren un aumento del carácter periférico de la investigación clínica, una expansión de los estudios metabólicos y de los nucleicos o de proteínas (Tabla 2). Por el contrario, la bioquímica en Gran Bretaña no cambió tanto, y la biología molecular parece haberse expandido fuera de la comunidad bioquímica.

La descripción de instituciones y grupos científicos que jugaron un papel decisivo en esta «modernización», demuestra que están lejos de representar una única tendencia. Por ejemplo, las políticas apoyadas por los miembros del Comité de Química Biológica del CNRS competían con los planes de los biólogos moleculares de la DGRST (Gaudillière, 1990): los bioquímicos defendían los estudios metabólicos y fisiológicos en los organismos superiores, mientras que los biólogos moleculares se centraban en estudios sobre el ADN o el ARN y en la síntesis de proteínas. Las instituciones daban forma a las relaciones entre grupos científicos y promovían modos de pensamiento específico. Sin embargo, las fronteras entre diferentes posiciones y grupos se difuminaban al superponerse áreas de competencia y estrategias. Por ejemplo, Pierre Desnuelle, miembro del comité de biología molecular de la DGRST y del comité de química biológica del CNRS, garantizó el apoyo de ambas instituciones a la construcción de un instituto de «bioquímica y biología molecular» en el que se combinarían estudios de nutrición y de RNA. Por consiguiente, para describir las continuidades y discontinuidades en la evolución de la bioquímica, es necesario cambiar el nivel de análisis, entrar en el laboratorio para observar algunas prácticas y estrategias de investigación (Gaudillière, 1991a).

El laboratorio de Georges Cohen en Gif-sur-Yvette ilustra la combinación de contingencias y fuertes limitaciones que

determinan la suerte de cualquier escuela de investigación, incluso de una escuela muy organizada, dotada de un fuerte liderazgo, de continuidad institucional y de compromisos teóricos fuertes. Al final de la década de los cuarenta, Cohen había estado trabajando en el metabolismo de los aminoácidos en bacterias. En 1955 se unió a la unidad de Monod y empezó a estudiar el sistema de transporte de lactosa en *E. Coli*. La caracterización de la lactosa permeasa en colaboración con Howard Rickenberg se basaba en la metodología de Beadle y Tatum. Fue un factor decisivo en la renovación de las investigaciones genéticas del laboratorio de Monod a finales de los años cincuenta. Cohen se convirtió en el primer científico del Pasteur beneficiado por las conexiones con los nuevos gestores estatales de la ciencia cuando se le nombró director de un nuevo grupo del CNRS en 1960. Su unidad era hija de la genética «fisiológica» francesa, ya que agrupaba a científicos que habían trabajado con Monod o con Ephrussi. Por esta razón, los biólogos moleculares de la DGRST consideraban que la unidad de Cohen era un importante recurso para el desarrollo de la disciplina. En 1962 Cohen propuso centrar la investigación del grupo en algunos aminoácidos (leucina, isoleucina, metionina, valina), cuyos caminos biosintéticos se relacionaban en un «sistema ramificado». Se pensaba que el sistema podría ilustrar una compleja red de regulación, donde varios productos podrían controlar una sola reacción. Además, con toda probabilidad el sistema combinaría el control de la actividad enzimática y la regulación de la expresión genética.

Con objeto de evaluar la generalidad de los resultados, se establecieron dos unidades: la primera, dirigida por Cohen, trabajó con *E. Coli*; la segunda, liderada por Hélène Szuljmaster, una científica que procedía del laboratorio de Ephrussi, trabajaba con levadura. Así se preservaron las técnicas experimentales establecidas. Aunque las prácticas que prevalecían en cada unidad inicialmente favorecieron una articulación similar entre la selección de mutantes y el estudio de las propiedades enzimáticas, las dos unidades enseguida discreparon y se desvaneció la planeada colaboración. Mientras el mecanismo del operón se había considerado que proporcionaba una perspectiva unificada, el trabajo real condujo o al abandono del control genético o

a la aceptación de un modelo diferente. Cohen volvió a la enzimología y se dedicó a la parte del sistema bacteriano que proporcionaba evidencia de la regulación alostérica. Szulmajster siguió la pista genética, obteniendo resultados que apoyaban la existencia de una nueva clase de regulación genética que se oponía al modelo operón, debido a que los genes controlados no estaban asociados a una sola unidad sino dispersos en varios cromosomas, en un sistema que incluía una conexión entre transcripción y traslación. Se podría argumentar que diferencias objetivas entre levadura y *E. Coli* dan cuenta de las posiciones de Cohen y Szulmajster; pero una observación atenta muestra que cada sistema ofrece oportunidades de investigación que combinan regulación genética y metabólica¹⁵. Además, si se observan las historias científicas personales, habría que haber esperado un resultado opuesto: Cohen era un bioquímico que había utilizado la genética durante casi diez años, mientras que Szulmajster había trabajado principalmente en enzimología. Las elecciones de cada uno fueron parcialmente contingentes, consecuencia de decisiones diarias y de cronología imprecisa.

Una vez reconocida la parte jugada por la contingencia histórica, es necesario ocuparse de la tendencia que prevalece entre los bioquímicos franceses, y que consiste en la decisión de convertirse en biólogos moleculares, pero sin ocuparse de la investigación sobre el operón ni hacer «genética regulatoria». En 1960, Jean Pierre Ébel fue incluido en la lista de potenciales biólogos moleculares que realizó el comité DGRST. Era profesor en la Facultad de Medicina de Estrasburgo y miembro del Comité de Química Biológica del CNRS. Ébel había nacido en 1920 y había recibido formación en química y farmacia. En 1965 fue nombrado miembro del segundo Comité de Biología Molecular de la DGRST. Su laboratorio recibió tres grandes subvenciones de la DGRST. A comienzos de la década de los sesenta su programa de investigación cambió de la bioenergética y la farmacología al ARN y la síntesis de proteínas: así se produjo una reorganización que rompía compromisos sociales y cognitivos previos.

En 1959, el grupo de Ébel estaba investigando sobre estructura y propiedades de «polifosfatos». Éstos incluían

al ADN y al ARN, nucleótidos, compuestos implicados en el almacenamiento de energía y algunos polímeros fosfatos producidos en el laboratorio. La clasificación abarcaba pequeñas moléculas y macromoléculas, bioenergética y herencia. El programa de investigación de Ébel se centraba en la estructura. Se fundamentaba en dos supuestos: primero, ya que estas moléculas tenían estructuras similares se suponía que compartían propiedades químicas, y por consiguiente, similares funciones; en segundo lugar, se consideraba que el aporte de energía era un factor decisivo en la regulación de los procesos químicos celulares. Como consecuencia, la tarea del laboratorio era describir la estructura de los diferentes polifosfatos, diseñar artefactos análogos, y comprobar sus propiedades. De los ensayos farmacológicos sistemáticos surgirían aplicaciones médicas. Esta estrategia ilustra dos características de la bioquímica francesa: la prioridad del análisis estructural y sus conexiones con la medicina. Además, incluye una referencia a la bioquímica metabólica, al interés en las transferencias de energía.

A principio de la década de los sesenta, se abandonaron los polifosfatos. Fueron sustituidos por dos programas reforzados con nuevas colaboraciones con biólogos moleculares. El primer programa se proponía aislar el ARN mensajero en la levadura; en colaboración con François Gros, era parte de los numerosos intentos de generalizar el modelo del operón a organismos superiores. El segundo programa se basaba en las destrezas locales en química orgánica: el grupo de Ébel adoptó el ARN de transferencia y empezó a usar los reactivos químicos empleados previamente para modificar nucleótidos. La idea básica era inducir cambios estructurales en el ARN y estudiar las propiedades de las nuevas moléculas. El trabajo se proponía descifrar las bases estructurales de la función del ARN de transferencia en la síntesis de proteínas. El estudio se realizaba en colaboración con M. Grunberg-Manago del IBPC en París y era parte de la carrera frenética hacia el código genético y los mecanismos de traslación. Es importante darse cuenta que ya en 1963 Ébel abandonó el primer proyecto en favor del segundo enfoque. Esta decisión no tenía nada que ver con éxito o fracaso, sino que era una elección estratégica enraizada en la cultura de laboratorio. En este caso, la continuidad

de las prácticas elementales preparaba el camino para la continuidad del programa estructural. El proyecto del ARN de transferencia era sencillamente producto del trabajo químico-farmacéutico de la década de los cincuenta. De este modo, este caso subraya las conexiones entre los modelos bioquímicos procedentes de la tradición fisio-médica y el tipo de biología molecular que se consolidó en la década de los sesenta.

Del Instituto Pasteur a Francia: la fracasada convergencia con la inmunología

A principio de los años sesenta la inmunología sufrió un gran cambio. En solo pocos años, la visión química de la síntesis de los anticuerpos que había dominado el campo durante treinta años y que se apoyaba en instructivas teorías, fue sustituida por el corpus clonal-genético subrayándose así que la especificidad de los anticuerpos no se adquiría sino que se heredaba y que las propiedades de los anticuerpos estaban determinadas por la estructura del gen y por la transferencia de información genética. Los orígenes de la teoría de la selección clonal han sido descritos muchas veces (Mazumdar, 1989; Moulin, 1991; Lowi, 1991). El cambio en inmunología tenía sus raíces en una alianza entre los biólogos moleculares y los inmunólogos celulares. Así, el desplazamiento cognitivo produjo la transferencia del problema del anticuerpo de la jurisdicción de los inmunoquímicos a la de los genetistas y bioquímicos. Además, la perspectiva clonal no era la única base posible para una convergencia entre biología molecular e inmunología. Surgió una alternativa con las propuestas de biólogos tales como Leo Szilard y Melvin Cohn, que se habían asociado al estudio de la adaptación enzimática y que defendían un modelo de selección intracelular (Gaudillière, 1991a). La idea básica era que los antígenos estaban induciendo células inmunes pluripotentes para distinguir y producir anticuerpos. Las respuestas inmunológicas se consideraban fenómenos de regulación en los que los objetivos del antígeno podrían ser tanto el centro de formación de la proteína como el gen.

En Francia los biólogos moleculares de la DGRST intentaban promover una convergencia similar entre inmunología y biología molecular. Por ejemplo, cuando en 1962 Monod y Lwoff pusieron en marcha un proyecto del Instituto de Biología Molecular, que se construiría en el campus del Pasteur financiado por la DGRST, incluyeron una sección de inmunología dedicada al estudio de la síntesis de anticuerpos. A pesar de todo, las ofertas de la DGRST no se adecuaban a las perspectivas de los inmunólogos franceses: ni el estudio de la estructura de los anticuerpos ni la determinación genética de la diversidad de anticuerpos llegó a ser un tema importante de investigación en Francia. Además, a mediados de la década de los setenta la teoría de la selección clonal quedó en el país como una investigación menor. Por ejemplo, el primer texto basado en el enfoque clonal-genético no se publicó hasta 1975 (Fougereau, 1975). Aun así, eso no era un signo de «conservadurismo». Al mismo tiempo la inmunología se convirtió en un campo básico y celular, como en EE.UU.

La comparación entre los artículos publicados en *Annales de l'Institut Pasteur* y en el *Journal of Immunology* (Tabla 3) ilustra los cambios de la inmunología en EE.UU. y en Francia. En 1960 más de las tres cuartas partes de los artículos franceses trataban sobre aplicaciones médicas tales como diagnóstico serológico, grupos sanguíneos, vacunas, suero y respuestas inmunes a bacterias o virus; en 1970 la proporción de artículos médicos se redujo en más del 25% (la misma tendencia se daba en las publicaciones americanas). En 1960 la inmunoquímica era una disciplina marginal en Francia ya que representaba sólo el 8% de los artículos (30% en el *Journal of Immunology*). Muchos químicos e inmunólogos que trabajaban en instituciones médicas, consideraban oscuros y carentes de utilidad los estudios antígeno-anticuerpo; por lo que el Instituto Pasteur fue el único centro de investigación donde se desarrolló la inmunoquímica (Moulin, 1990). En 1970 el contraste era menos sorprendente ya que el 13% de los artículos franceses se ocupaban de antígenos o anticuerpos (25% en la publicación americana). En cambio, la inmunología celular experimentaba un crecimiento exponencial: los estudios de células implicadas en respuestas inmunológicas, especial-

TABLA 3. Artículos publicados en *Annales de l'Institut Pasteur* y *Journal of Immunology*

A. 1960		
	Ann. Inst. Pasteur	J. Immunol.
Serología	17%	10%
Grupos sanguíneos	8%	2%
Vacunas	20%	6%
Inmunidad antibacteriana	20%	10%
Inmunidad antiviral	12%	13%
Antígenos	5%	19%
Anticuerpos	3%	10%
Células productoras de anticuerpos	0%	4%
Hipersensibilidad	5%	14%
Injertos	0%	6%
Inmunopatología	7%	2%
Inmunogenética	1%	1%
Total de aplicaciones médicas	84%	43%

Annales de l'Institut Pasteur: 60 artículos sobre inmunología en 1960.
Journal of Immunology: 158 artículos en 1960.

B. 1970		
	Ann. Immunol. Inst. Pasteur	J. Immunol.
Serología	21%	8%
Grupos sanguíneos	3%	11%
Vacunas	3%	0%
Inmunidad antibacteriana y antiviral	10%	11%
Antígenos	4%	9%
Anticuerpos	9%	16%
Células productoras de anticuerpos	28%	18%
Hipersensibilidad	11%	18%
Injertos	4%	5%
Inmunopatología	10%	6%
Inmunogenética	2%	5%
Total de aplicaciones médicas	47%	26%

Annales d'Immunologie: 93 artículos en 1960.
Journal of Immunology: 186 artículos (primer semestre de 1970).

mente la producción de anticuerpos, que no existían en 1960, representaba casi la tercera parte de los artículos en 1970.

El caso de la inmunoquímica en Francia muestra que las culturas locales pueden tener importancia nacional, incluso aunque no sean de origen nacional y nunca se hayan esparcido por todo el país. Al estar la inmunoquímica asociada a la aparición de la biología molecular en el Instituto Pasteur, resulta sorprendente la debilidad de las conexiones establecidas en la década de los sesenta. Para arrojar alguna luz sobre estos sucesos se puede seguir el trabajo realizado por los inmunólogos del Pasteur, Pierre Grabar, Jacques Oudin y Alain Bussard. La comparación muestra la importancia de las tradiciones locales que favorecieron los estudios fisiológicos de los antígenos en la respuesta inmune. Oudin era el único que trabajaba en inmunogenética y en investigación sobre estructura de anticuerpos. Él era también el único que defendía el paradigma clonal-genético. El trabajo de Alain Bussard ilustra el modelo dominante. En 1960, Bussard trabajaba en el laboratorio de Monod donde se dedicaba a investigar sobre inmunotolerancia y colaboraba en los estudios inmunológicos del sistema lactosa en *E. coli*. En 1962, fue nombrado director de una nueva unidad dedicada a la «inmunología celular» y disfrutaba de un importante contrato del Comité de la Biología Molecular de la DGRST. El objetivo oficial era investigar la síntesis de anticuerpos en los niveles molecular y celular. Las condiciones locales favorecían la convergencia entre inmunología, biología molecular y, con toda probabilidad, el enfoque clonal-genético. En 1961, Bussard quedó muy impresionado por la aparición del modelo del operón, y propuso una teoría para la síntesis de anticuerpos, que combinaba la determinación genética de la estructura del anticuerpo con la regulación de la diferenciación celular por antígenos. De este modo reformulaba la analogía entre enzimas y anticuerpos. Sin embargo, el uso de teorías de información genética no sobrevivió a la creación del nuevo laboratorio. Las prácticas experimentales descansaban en los compromisos del Pasteur en las investigaciones sobre antígenos y fisiología celular. En 1963, Bussard y John Ingraham diseñaron una nueva técnica para estudiar la síntesis de

anticuerpos en células aisladas. Esa técnica podía haber sido usada para el proyecto clonal: por ejemplo, Gus Nossal, Niels Jerne, y Melvin Cohn estaban haciendo experimentos basados en sistemas similares sobre el número de anticuerpos diferentes que podría producir una sola célula. Bussard eligió dirigirse a problemas pasteurianos clásicos: el papel de los antígenos en la activación de las células inmunes y el papel fisiológico de los anticuerpos. El trabajo se centró en la descripción de producción de células, en la velocidad de síntesis y en la autoinmunización. En el curso de estos estudios, Bussard volvió sobre la articulación entre el papel de los antígenos y la diferenciación celular. A partir de 1964 argumentó en favor de una alternativa a la teoría clonal y, gradualmente, abandonó las referencias a la biología molecular. Aunque el caso revela la fortaleza de la cultura del Pasteur, la elección fue una apuesta y a principios de los sesenta empezó el juego. Ese ya no fue el caso unos años más tarde, cuando el sistema experimental se había consolidado y cuando una serie de resultados opuestos a la teoría de la selección clonal surgieron del éxito de la inmunización de células peritoneales *in vitro*.

Conclusión

La primera parte de este artículo ha mostrado que el desarrollo de la regulación genética y el modelo del operón de lactosa procedía de culturas de laboratorio enraizadas en tradiciones locales. Se puede reconocer una cultura «fisiológica» en el Pasteur. La continuidad institucional proporcionaba las bases para una conexión tenue entre Pasteur, Lwoff y Monod. Mi posición es que el valor «nacional» de la regulación genética y fisiológica es un artefacto producido en el curso del proceso de legitimación que acompaña la institucionalización de la disciplina. En 1960, el modelo del operón de lactosa se convirtió en un «objeto-bandera», un símbolo de la nueva cultura. El trabajo del grupo del Pasteur se convirtió, por lo tanto, en el más importante, si no en el único, de la biología molecular en Francia.

La segunda parte de este artículo describe los orígenes de los modelos generales que dominaron la construcción de

la biología molecular en Francia. El estudio de las relaciones entre biólogos moleculares franceses y bioquímicos o inmunólogos revela la existencia de alternativas al desarrollo de la investigación sobre el operón, o a la convergencia con la biología molecular. Ambos ejemplos descubren vías específicas que conducen a logros que deben considerarse tendencias internacionales: la expansión de los estudios sobre el ARN y la traslación, y el desarrollo de la inmunología celular. Ilustran dos posibles modelos de conexión entre escenarios locales y tradiciones disciplinarias: una situación de oligopolio en la que unos pocos grupos o una institución domina un área entera, y la emergencia de tendencias «colectivas» a través de redes de colaboración o escuelas.

Notas

¹ Este artículo está basado principalmente en mi tesis doctoral (véase GAUDILLIÈRE, 1991a, cap.1, 4, 5, 10). La comparación con el contexto americano se realizó durante mi estancia en el MIT como investigador postdoctoral. Agradezco el apoyo de la Fundación Andrew W. Mellon.

² Para una presentación útil del modelo, véase JUDSON, 1979; BROCK, 1990.

³ Este argumento se extendió durante los cincuenta y los sesenta cuando la política científica se dedicó al desarrollo de la investigación biológica básica. La perspectiva era compartida por los científicos del Pasteur, médicos que defendían la expansión de la investigación médica (DAUSSET, J.; HAMBURGER, J.; BERNARD, J.) y la nueva generación de funcionarios (véase GAUDILLIÈRE, 1991a; PICARD, 1990). Paradójicamente, se usó la comparación con el Reino Unido o los Estados Unidos a favor de la necesidad de fuerte apoyo estatal.

⁴ El uso ambiguo del uso de estudios genéticos del fago o de bacterias se manifiesta en la intensa defensa que Monod hace de la genética morganiana y por su crítica visión de la herencia citoplasmática (defendida por sus mentores LWOFF, A. y EPHRUSSI, B.) o sobre intentos de explicar la función de los genes (MONOD, 1947). Para una discusión detallada véase SAPP, 1987; BURIAN, GAYON y ZALHEN, 1988; GAUDILLIÈRE, 1992b.

⁵ Se debe resaltar la influencia de técnicas en el programa de investigación de Monod. La coherencia de los estudios bioquímicos sobre la adaptación surgió de la consolidación de una «rutina experimental» inmersa en el uso de anticuerpos anti-galactosidasa, aminoácidos e inductores marcados, y sus análogos (véase GAUDILLIÈRE, 1992a).

⁶ Otras descripciones de los debates iniciados durante la colaboración con Jacob puede encontrarse en SCHAFFNER 1974; JUDSON, 1979; GRMEK y FANTINI, 1982.

⁷ El impacto puede ser más sutil que la influencia directa sobre los datos reunidos. Por ejemplo en 1955 Monod y J. M. Dubert intentaron modificar las enzimas producidas por *Escherichia coli* a través de un procedimiento análogo al usado para inmunizar mamíferos contra pequeñas moléculas (el acoplamiento entre haptén y una proteína mensajera).

⁸ La flexibilidad de las relaciones entre instrumentos y sistemas experimentales la prueba el hecho de que los análogos se incorporan en varios programas en la década de los cincuenta y se transformó en instrumento estándar en la década de los sesenta, visto que el antisuero se abandonó con la Pz.

⁹ La conexión entre tradiciones inmunológicas locales e ideales bioquímicos extranjeros encajaba muy bien con el estatus institucional dual del grupo del Pasteur. Por un lado ellos pertenecían al «establecimiento» científico francés, y estaban involucrados en diferentes intentos de incrementar la financiación estatal de la investigación biológica o en promover las llamadas nuevas disciplinas —por ejemplo bioquímica, microbiología o genética— en el CNRS. Por otro lado, se proseguía con las colaboraciones experimentales, principalmente con científicos británicos y americanos. Durante la década de los cincuenta, la Fundación Rockefeller, la National Science Foundation y los National Institutes of Health proporcionaron una parte importante de los recursos financieros. Investigaciones adicionales permitirían evaluar el poder del grupo del Pasteur y su posición periférica en la década de los cincuenta. Para una discusión preliminar véase GAUDILLIÈRE, 1991a.

¹⁰ Se necesita continuar investigando para evaluar correctamente la dialéctica existente entre continuidad y discontinuidad, que se encuentra a la base de los grandes cambios de estrategias de investigación. Es decisiva la cuestión de escala. Si uno se centra en el análisis de los sucesos que ocurrieron en 1958-60, la aparición de una nueva cultura basada en una articulación fuerte entre bioquímica metabólica y genética bacteriana es lo más importante. Por el contrario, si se tiene en cuenta el trabajo hecho en 1960, la impresión de continuidad prevalece. El segundo modelo de regulación propuesto por Monod con el concepto de alosterismo de nuevo defendía un esquema basado en cambios en la forma o en la estructura de las proteínas inducidos por metabolitos pequeños (DEBRU, 1983; GAUDILLIÈRE, 1991a).

¹¹ Esta afirmación resulta polémica y da lugar a discusión sobre lo que fueron rasgos fundamentales en los estudios fago de Jacob y Wollman. Por ejemplo, se podría argumentar que el interés continuo en la inmunidad del fago o en el control citoplasmático de la replicación del fago muestra la prevalencia de la cultura pasteuriana. Incluso yo diría que aunque estos elementos se originan en los trabajos de Lwoff, llegan a convertirse en parte de la cultura del fago.

¹² Yo acentuaría la importancia de la unión informal (aunque estable) como intermediarios entre débiles comunidades disciplinares y grupos locales caracterizados por conexiones institucionales fuertes. Con toda probabilidad, tales uniones juegan un papel decisivo en el respaldo y

la estabilización de innovaciones. Como puede verse en Caltech y en el Instituto Pasteur, intercambios informales pueden llegar a convertirse en prácticas más o menos permanentes a través del apoyo institucional y la influencia de tradiciones locales. La comunicación entre Beadle (Caltech) y Ephrussi (IBPC) proporciona un interesante caso comparativo, ya que contribuye a consolidar la «genética fisiológica», pero se desintegra antes de la Segunda Guerra Mundial. (GAYON, 1992; KOLHER, 1992).

¹³ Un ejemplo muy interesante es el proporcionado por los mutantes aislados a finales de la década de los cincuenta, que presentaban varias cantidades de dos enzimas involucradas en el catabolismo de la arabinosa: arabinosa isomerasa y ribuloquinasa. Entre 1959 y 1963 se usaron los mismos mutantes para proporcionar evidencia a favor de un modelo operón-lactosa-derivado de la represión genética, y más tarde para un esquema alternativo combinante de la activación (regulación positiva) y de la represión genética (GROSS y ENGLERBERG, 1959; ENGLERBERG, 1961; HELIG y WEINBERG, 1963). Monod desafió esta interpretación a finales de la década de los sesenta con un sistema de regulación negativo que incluía un resucitado inductor interno del metabolismo (GAUDILLIÈRE, 1991a).

¹⁴ La clasificación es una modificación de las categorías introducida en la última versión de la publicación francesa. Al variar el criterio seguido para clasificar artículos que, por lo general, se ocupan de diversos temas según el analista o el objetivo de la investigación, los resultados son significativos sólo para comparaciones internas. Para una discusión detallada del método véase GAUDILLIÈRE, 1991a.

¹⁵ La comparación con Harold Umberger, quien estaba trabajando con el sistema de valina refuerza el asunto en cuestión: el grupo de Umberger seguía buscando un control de la expresión del gen y aislaron algunas mutantes en *E. coli* que apoyaban la idea de un «operón de valina».

Bibliografía

- ABIR-AM, P. G. (1983): «The Biotheoretical Gathering in England and the origins of molecular biology. 1932-38», Tesis doctoral, Universidad de Montreal.
- ABIR-AM, P. G. (1993): «The Politics of Macromolecules: Molecular Biology, Biochemist and Rethoric». *Osiris*, Second series, vol.7, pp. 164-199.
- AMSTERDAMSKA, O. (1987): «Biological and Medical Constraints: Early Research on Variation in Bacteriology», *Social Studies of Science* 17: 657-687.
- BROCK, T. D. (1990): *The Emergence of Bacterial Genetics*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.
- BUICAN, D. (1984): *Histoire de la génétique et de l'évolutionisme en France*. Presses Universitaires de France, París.
- BURIAN, R. y GAYON, J. (1991): «Un évolutioniste bernardien à l'Institute Pasteur? Morphologie des ciliés et évolution physiologique dans

- l'oeuvre d'André Lwoff», en *L'Institut Pasteur*, ed. M. Morange, pp. 165-186. La Découverte, París.
- BURIAN, R.; GAYON, J. y ZALLEN, D. (1988): «The Singular Fate of Genetics in the History of French biology, 1990-1940», *Journal of the History of Biology* 21: 357-402.
- DEBRU, C. (1983): *L'esprit des protéines*. Herman, París.
- (1992): «Les travaux de R. Wurmser sur la photosynthèse». Presentado en el Coloquio de Dijon, Les sciences biologiques et médicales en France, 1920-1950.
- ENGLESBERG, E. (1961): «Enzymatic Characterization of 17 Arabinose Mutants of *E. coli*», *Journal of Bacteriology* 81: 996-998.
- FANTINI, B. (1988): *J. Monod: Pour une éthique de la connaissance*. La Découverte, París.
- FOUGEREAU, M. (1975): *Éléments d'immunologie fondamentale*. Masson, París.
- GALPERIN, C. (1987): «Le bactériophage, la lysogénie et son déterminisme génétique», *History and Philosophy of Life Sciences* 9: 175-224.
- GAUDILLIÈRE, J. P. (1990): «Chimie biologique ou biologie moléculaire: La biochimie au CNRS dans les années soixante», *Cahiers pour l'Histoire du CNRS*, 7: 91-147.
- (1991a): «Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante. La naissance d'une discipline. Le case français», Tesis doctoral, Université Paris VII.
- (1991b): «Catalyse enzymatiques et oxydations cellulaires. L'oeuvre de G. Bertrand et la biochimie française dans l'entre-deux-guerres», en *L'Institut Pasteur: Contributions à son histoire*, ed. M. Morange, pp. 118-136. La Découverte, París.
- (1992a): «J. Monod, S. Spiegelman et l'adaptation enzymatique: Programmes de recherche, cultures locales et traditions disciplinaires», *History and Philosophy of Life Sciences*, 14: 29-78.
- (1992b): «Entre le laboratoire et l'hôpital: Biochimistes et biomédecine dans l'après-guerre», *Sciences Sociales et Santé*, 10: 107-147.
- GAYON, J. (1992): «B. Ephrussi et le contrôle génétique de la pigmentation de l'oeil de *Drosophila*». Presentado en el Coloquio de Dijon, Les sciences biologiques et médicales en France, 1920-1950.
- GRMEK, M. y FANTINI, B.: (1982): «Le rôle du hasard dans la naissance du modèle de l'opéron», *Revue d'Histoire de Sciences*, 35: 193-215.
- GROSS, J. y ENGLESBERG, E. (1959): «Determination of the Order of Mutational Sites Governing Arabinose Utilisation in *E. coli* B/r by Transduction with Phage Plbt», *Virology*, 9: 314-323.
- HELLIG, R. H. y WEINBERG, R. (1963): «Complementation Studies of Arabinose Genes in *E. coli*», *Genetics*, 48: 1.397-1.419.
- JUDSON, H. F. (1979): *The Eight Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*. Simon and Schuster, New York.
- KAY, L. (1985): «Conceptual Models and Analytical Tools: The Biology of Physicist Max Delbrück», *Journal of the History of Biology* 18: 207-246.

- KOLHER, R. E. (1982): *From Medical Chemistry to Biochemistry: The Making of a Biomedical Discipline*. Cambridge University Press, Cambridge.
- (1991): «Systems of Production: Drosophila, Neurospora, and Biochemical Genetics», *Historical Studies on Physical and Biological Sciences*, 21: 87-130.
- LÖWY, I. (1991): «The Immunological Construction of the Self», en *Organism and the Origins of Self*, Ed. A.I. Tauber, pp. 43-75. Boston Studies in the Philosophy of Sciences, n.º 129. Kluwer, Boston.
- MAZUMDAR, P. H. ed. (1989): *Immunology, 1930-1980: Essays on the History of Immunology*. Wall and Thompson, Toronto.
- MONOD, J. (1945): «Sur la nature de phénomène de diauxie», *Annales Institute Pasteur*, 71: 37-42.
- (1947): «The Phenomenon of Enzymatic Adaptation: Its Bearings on Problems of Genetics and Cellular Differentiation», *Growth*, 2: 223-289.
- (1958): «An Outline of Enzyme Induction», *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas*, 77: 568-587.
- (1965): «Pourquoi la France est scientifiquement sous-développée». Interview, *Nouvel Observateur*, October 20.
- MONOD, J., and COHN, M. (1952): «La biosynthèse induite des enzymes», *Advances in Enzymology*, 13: 67-pp.
- (1953): «Sur le mécanisme de synthèse d'une protéine bactérienne». Trabajo presentado en el 6th International Congress of Microbiology, Rome.
- MOULIN, A. M. (1990): «Histoire d'une science non historique: L'immunologie au CNRS», *Cahiers pour l'Histoire du CNRS*, 7: 7-22.
- (1991): *Le dernier langage de la médecine: Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*. PUF, Paris.
- PAPPENHEIMER, A. M. (1980): «Qu'est devenu Pz?», en *Les origines de la biologie moléculaire: Un hommage à J. Monod*, ed. A. Lwoff and A. Ullmann, pp. 55-60. Études Vivantes, Montreal.
- PICARD, J. F. (1990): *La République des savants: La Recherche française et le CNRS*. Flammarion, Paris.
- (1992): «Poussée scientifique ou demande de médecins? L'organisation de la recherche médicale en France de l'Institut National d'Hygiène à l'INSERM», *Sciences Sociales et Santé*, 10: pp. 47-106.
- POLANCO, X. (1990): «La mise en place d'un réseau scientifique: Les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France», *Cahiers pour l'Histoire du CNRS* 7: 55-90.
- RAINGER, R.; BENSON, K. R. and MAIENSCHIN, J. eds. (1988): *The American Development of Biology*. University of Pennsylvania Press, Philadelphia.
- RHEINBERGER, H.-J. (1993): «Experiment and Orientation: Early Systems of in Vitro Protein Synthesis», *Journal of the History of Biology* 26: 443-471.
- SAPP, J. (1987): *Beyond the Gene: Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics*. Oxford University Press, Oxford.

- SCHAFFNER, K. F. (1974): «Logic of Discovery and Justification in Regulatory Genetics», *Studies on the History and Philosophy of Science*, 4: 349-385.
- ZALLEN, D. (1991a): «Louis Rapkine and the Restoration of French Science after the Second World War», *French Historical Studies*, 17: 6-37.
- (1991b): «The Rockefeller Foundation and Spectroscopy Research: The Programs at Chicago and Utrecht», *Journal of the History of Biology*, 25: 67-90.