

## FISICA Y BIOLOGIA EN EL NACIMIENTO DE LA BIOLOGIA MOLECULAR: LA DETERMINACION DE LA ESTRUCTURA DEL ADN

EDNA M<sup>a</sup> SUAREZ

ANA BARAHONA

Facultad de Ciencias. UNAM (México)

### RESUMEN

*Los orígenes de la Biología Molecular se explican, en gran parte, gracias a un proceso de "fiscalización de la Biología", el cual permitió el establecimiento de criterios de científicidad empírica y cuantificación rigurosa característicos de la ciencia moderna. El presente trabajo tiene como objetivo la exposición de este proceso de fiscalización en la Biología del siglo XX, que delimitó desde un principio el conjunto de problemas, metodologías y perspectivas de la Biología Molecular. Un ejemplo paradigmático de lo anterior es, precisamente, la serie de eventos que condujeron a la determinación de la estructura del ADN. Se hace énfasis en la importancia de las metodologías, tanto experimentales como formales, provenientes de la física moderna y, en particular, de la mecánica cuántica.*

### ABSTRACT

*The origins of Molecular Biology are partly due to a process of "physicalism in Biology". This process allowed criteria, characteristic to modern science, for empirical scientificity and rigorous quantification to be established. This paper sought out to lay the foundations of this process of physicalism of XXth century Biology, which gave birth to, and was later responsible for developments in, Molecular Biology. A paradigmatic example of this is precisely the sequence of events that culminated with the determination of the DNA's structure. The stress is on the methods, both formal and experimental, involved in the firsts stages of Molecular Biology related to Quantum Mechanics. Furthermore, the ideas that preceded the DNA model are analyzed.*

*Asimismo, se hace un breve análisis de algunos modelos historiográficos de la ciencia y sus limitaciones para referirse tanto al contexto de descubrimiento como a la relación ciencia/tecnología*

*A brief analysis on the shortcomings of the historiographic models of science for reflecting on both the discovery context and the science/technology relationship is also included.*

Palabras clave: Biología, Ciencia y sociedad, Siglo XX, Reduccionismo.

## Introducción

A lo largo del siglo XIX se conjuntaron las condiciones sociales, técnicas y culturales para que la biología, recién construida como ciencia (a partir de la teoría de la evolución, la teoría celular y la teoría de la homeostasis), se desarrollara con gran rapidez y se dividiera en una serie de ramas especializadas. La forma, las funciones y las transformaciones de los seres vivos constituyeron la triple preocupación de los biólogos del siglo pasado<sup>1</sup>, y sus investigaciones y desarrollos teóricos sentaron las bases de una gran parte de la biología moderna. Tal es el caso, por ejemplo, de la biología celular y la teoría evolutiva, que, si bien no pueden ser comprendidas como meras extrapolaciones de sus antecedentes del siglo XIX, sí encuentran en él el origen de sus discusiones y metodologías presentes.

Simultáneamente a esta "continuidad", la historia natural descriptiva y la fisiología (principalmente mecanicista) se transformaron en su patrón del siglo XX: la biología experimental y analíticamente rigurosa, al menos en gran parte de sus subdisciplinas. Dicha transformación ocurrió, por una parte, gracias a la influencia de los adelantos en las ciencias físicas y químicas, y, por otra, a la investigación directa que científicos de estas ramas comenzaron a realizar dentro de la biología.

Durante el periodo anterior a este proceso de "fiscalización", la biología se encontraba muy por debajo de los criterios de cientificidad empírica y cuantificación rigurosa imperantes en la ciencia física y química. Esto hizo que los biólogos acudieran en varias ocasiones (1880, 1920...) a la búsqueda de modelos experimentales físicos y químicos con los cuales desarrollar sus investigaciones. Ahora bien, hacia 1940 se gestaba una nueva etapa en la investigación biológica fiscalista que habría de conducir al origen y desarrollo de la biología molecular. Así pues, el objetivo del presente artículo es considerar el papel preponderante en uno de los eventos principales de la historia de la biología molecular (la determinación de la estructura del ADN) de los conceptos y técnicas de la física, así como de la forma característica de

este pensamiento físico, principalmente atómico-cuántico, que por primera vez se integró en la investigación biológica.

Dados los objetos del presente trabajo, no consideraremos la influencia de la física y de los criterios de rigor cuantitativo en un sin número de experimentos relacionados con el nacimiento de la biología molecular, como los experimentos de Beadle y Tatum y, más aún, los experimentos acerca de la estructura fina del gen de Benzer. Nos enfocaremos, pues, hacia el proceso de determinación de la estructura del ADN.

### La Física y el origen de la Biología molecular

Tanto la gran migración de intelectuales del continente europeo hacia Estados Unidos e Inglaterra en los años treinta, como el viraje de muchos físicos teóricos hacia la biología, sobre todo después de la II Guerra Mundial, constituyeron el material humano que transformó radicalmente los problemas y el tipo de soluciones de la biología.

La teoría de la relatividad y la mecánica cuántica consiguieron un desarrollo pasmoso en el periodo entre las dos guerras, principalmente bajo la dirección de Niels Bohr en Copenhague. Para algunos, esto indicaba que los problemas que le quedaban por resolver a la física teórica en relación a la materia inerte eran pocos, mientras que la materia viva se ofrecía como un horizonte totalmente inexplorado en el cual faltaban por explicar la inmensa mayoría de los procesos<sup>2</sup>. A lo anterior quizá debamos agregar el "malestar profesional" generalizado citado por algunos autores<sup>3</sup>, resultado de las consecuencias destructivas de la física atómica en la Segunda Guerra Mundial.

Ya en varias ocasiones se ha estudiado la relación de la física y la biología con el origen de la biología molecular; de aquí en adelante utilizaremos la clasificación de Gunther Stent<sup>4</sup>, que divide a la biología molecular en *escuela estructural* y *escuela informacional* para trazar la influencia respectiva de la física en cada una de ellas, aun sin coincidir con todas sus afirmaciones.

Según Stent, para la escuela informacional (*grupo del fago*) la influencia de la mecánica cuántica fue determinante, mientras que para la escuela estructuralista (*cristalografía*) la influencia determinante fue la de la perspectiva de la física clásica. Nosotros sostenemos, por una parte, que lo que resultó crucial para el grupo del fago fue la interpretación y la perspectiva de la Escuela de Copenhague de la mecánica cuántica, y eso en cuanto a sus objetivos, su metodología y sus principios axiológicos, más que en relación a

sus conceptos propiamente científicos y, por otra, que la mecánica cuántica sí intervino directamente en los conceptos y desarrollos de la escuela estructuralista, principalmente a través de los estudios sobre la naturaleza del enlace atómico de Linus Pauling<sup>5</sup>.

Comencemos, pues, el análisis de estas relaciones entre la física y la biología.

En 1932 Niels Bohr formuló la idea de que algunos fenómenos biológicos no podían ser explicados totalmente en términos de conceptos físicos convencionales, del mismo modo que la teoría cuántica del átomo no podía ser deducida a partir de la mecánica clásica<sup>6</sup>; quizá una especie de principio de incertidumbre análogo al del campo atómico se presentaba al intentar estudiar lo vivo, ya que parecía existir una imposibilidad de conocerlo sin alterarlo e, incluso, sin quitarle la vida. Esta idea fue llevada al campo de la genética por uno de sus discípulos, Max Delbrück, un joven alemán emigrado a Estados Unidos, que en 1935 publicó un artículo titulado "Sobre la naturaleza de las mutaciones y la estructura de los genes"<sup>7</sup>. En este artículo Delbrück señalaba algunas de estas propiedades de lo vivo y, en especial, de las moléculas genéticas, que no podían ser deducidas desde la física y la química tradicionales: su incapacidad para ser descritas en términos absolutos (ya que conocemos a los diferentes genes precisamente por las diferencias que existen entre ellos, es decir, por sus relaciones); el hecho de que cada gen sea una molécula especial y no una especie química homogénea como las que estudian la química analítica y la termodinámica estadística, etc.

Asimismo, llamaba principalmente la atención de Delbrück la estabilidad de estas moléculas genéticas a lo largo de millones de años, pese a la gran cantidad de reacciones metabólicas que se llevan a cabo en la célula; esta estabilidad, según Delbrück, sólo podría ser comprendida en términos atómico/cuánticos: si cada átomo de un gen se encuentra en un sitio dado (análogo a un orbital) y un estado electrónico, sólo podrían existir cambios discretos, discontinuos (análogos a la mutación) cuando el átomo en cuestión adquiriera una energía superior a la energía de activación (quantum) necesaria para cambiar su estado. Así pues, Delbrück comprendía el problema de la estabilidad de la molécula genética como un caso especial de la estabilidad atómica.

Estas ideas de Delbrück lograron una amplia difusión después de la II Guerra Mundial con la publicación en 1945 de libro *¿Qué es la vida?* escrito por el físico Erwin Schrödinger y que tuvo una gran influencia sobre los precursores de la biología molecular<sup>8</sup>. Según G. Stent, Schrödinger anunciaba

la llegada de una nueva época en la investigación biológica a sus colegas físicos, cuyo conocimiento de la biología se limitaba generalmente a unos cuantos datos "curiosos" sobre la botánica y la zoología. Habiéndose hecho la pregunta de qué es la vida uno de los fundadores de la mecánica cuántica, el problema se impuso a los físicos como algo que merecía su esfuerzo. El malestar de los físicos en su profesión, del que ya hablábamos, hizo que muchos de estos dirigieran sus perspectivas hacia esa frontera que, según Schrödinger, estaba lista para algunos excitantes descubrimientos<sup>9</sup>. El libro de Schrödinger comienza con la siguiente afirmación:

"La evidente incapacidad de la física y la química actuales para dar cuenta de los fenómenos espaciotemporales que tienen lugar dentro de un organismo vivo no significa en absoluto que ello sea imposible para estas ciencias".

Afirmaba también que a pesar de que los organismos eran inmensos comparados con los átomos, no había ninguna razón por la cual no obedecieran a leyes físicas exactas. Para Schrödinger, el problema real que requería una explicación era la herencia, y la pregunta específica era: ¿cómo es que los genes, que no son muy grandes comparados con los átomos, resisten las fluctuaciones tan grandes a las que están sujetos? Schrödinger postulaba que los genes eran capaces de preservar su estructura porque el cromosoma en el que se encontraban era un cristal aperiódico, o molécula formada por isómeros repetitivos que formarían un código genético similar al código Morse. Esta propuesta, meramente especulativa, pero derivada de una "forma cuántica" de pensar los fenómenos físicos (probabilística, en términos de estabilidad atómica), constituyó la primera indicación de una posible solución cuantitativa y exacta al problema de los genes. Además, Schrödinger propuso que, si bien estas moléculas genéticas podrían no contravenir las leyes conocidas de la física y la química, sí era posible que su estudio condujera al descubrimiento de nuevas leyes. Delbrück llevó aún más adelante esta idea al afirmar que, dado el carácter histórico de lo vivo, su irreductibilidad a la física manifiesta la complementariedad (en el sentido cuántico del término) de la física atómica y la biología. La influencia real del libro de Schrödinger en el nacimiento de la biología molecular es, todavía hoy, tema de discusión<sup>10</sup>; sin embargo, es innegable su función como divulgador de las ideas de Bohr y Delbrück en torno a la especificidad de la información genética. Esta no fue la única ocasión que tuvo la mecánica cuántica de intervenir en la biología; lo hizo más directa o empíricamente a través del diseño y análisis de experimentos, en el caso del grupo del fago, y aún más concretamente con el trabajo posterior de Linus Pauling sobre los enlaces químicos, como veremos más adelante.

## La integración del grupo del fago

Delbrück había llegado a los Estados Unidos en 1937, integrándose en la investigación en el Instituto Tecnológico de California (CalTech). Ahí, deseoso de aplicar sus conocimientos físicos a la biología, trabajó con Emory Ellis en la demostración del ciclo de vida por etapas de un bacteriófago. Los *bacteriófagos* o *fagos* son virus que infectan especialmente bacterias, y desde 1926 se había descrito a grandes rasgos su ciclo vital: unión del virus con la bacteria, multiplicación del virus en el interior de la célula bacteriana y liberación de la progenie del virus mediante la lisis o ruptura de la célula infectada. Los datos que apoyaban esta secuencia de eventos eran indirectos, ya que el microscopio electrónico no se utilizó hasta 1939. Delbrück y Ellis afinaron los experimentos de multiplicación demostrando la secuencia del ciclo del bacteriófago y la exactitud regular con que se alcanza el punto de lisis. Para 1939, año en que se publicó el artículo de Delbrück y Ellis sobre la "multiplicación en un paso" de los bacteriófagos en cultivos bacterianos, estaba claro que los modelos microbianos dejaban muchas preguntas por hacer y resolver, en una escala (molecular) que la genética clásica no había siquiera postulado<sup>11</sup>.

En 1940, cuando Delbrück pasó a la Universidad Vandervilt, su inquietud por el modelo del bacteriófago continuó. Para un físico con inquietudes en la biología, la relación fago-bacteria representaba un modelo sencillo donde estudiar los problemas de la reproducción y la herencia. A diferencia de los modelos que utilizaban los genetistas clásicos (por ejemplo, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*), éste parecía contener menos variables imprevistas debido a la sencillez de los organismos y a la rápida reproducción de éstos, que aseguraba la obtención de resultados rápidos y precisos. De hecho, sólo con las primeras aplicaciones de la microscopía electrónica, entre 1940 y 1942, se conoció la complejidad estructural del fago, parecido a un espermatozoide, y se demostró que los fagos no eran solamente sustancias químicas con actividad biológica.

La elección del modelo físico-químico-biológico del fago fue quizá una de las más grandes aportaciones metodológicas de la física a la biología, ya que condujo a una delimitación precisa, casi meramente cuantitativa, de los problemas a resolver; pero Delbrück no fue el único investigador interesado en encontrar un objeto de estudio adecuado a la genética molecular. El modelo de *Neurospora* (un hongo ascomicete) utilizado por G. W. Beadle y E. L. Tatum y reportado en sus trabajos de 1941<sup>12</sup> representa otro magnífico ejemplo de los criterios de selección de organismos para este tipo de investigación genética, que deliberadamente evitó el estudio de características fenotípicas "complejas" y la sustituyó por características de tipo metabólico o bioquímico, cuyas

mutaciones eran fácilmente reconocibles al impedir el crecimiento de las colonias de estos microorganismos en un medio que careciera del nutriente producido por estas rutas metabólicas. Asimismo, estos organismos permitían contar con una población genéticamente homogénea en un plazo de tiempo corto debido a su reproducción asexual y a sus rápidos ciclos de vida. En referencia a esto último se puede considerar que *E. coli* resultó un modelo más utilizado, ya que no presenta las complicaciones de una reproducción sexual y asexual alternada, como es el caso de *Neurospora*.

A finales de 1940 Delbrück y S.E. Luria se conocieron en una reunión de físicos; Luria también trabajaba con fagos, e inmediatamente después comenzaron a planear experimentos conjuntos que se realizarían en Cold Spring Harbor el siguiente verano. Los Simposia de Verano organizados en Cold Spring Harbor representaron un papel determinante en el desarrollo de la biología molecular cuantitativa; aquel primer verano en el que asistió Luria, el Simposio trató sobre la naturaleza del gen. En 1943 se agregó otro miembro al naciente equipo, un microbiólogo llamado Alfred Hershey, y este núcleo de tres investigadores dio coherencia al *grupo del fago*. Este funcionaba en base a la comunicación de todos los resultados y era una copia, según Delbrück<sup>13</sup>, del grupo de Bohr en Copenhague.

Una de las primeras resoluciones tomadas por el grupo fue la de homogeneizar aún más las investigaciones, concentrándose en la relación entre la cepa B de *E. coli* y los siete fagos T, y uno de los primeros resultados obtenidos fue la determinación por Delbrück y Luria, en 1943, de que las bacterias sufrían mutaciones genéticas, de igual modo que los organismos superiores. Antes de este trabajo se pensaba que los microorganismos podían transformarse por inducción del medio ambiente, es decir, por un mecanismo lamarckiano de adaptación<sup>14</sup>. Mediante la *prueba de la fluctuación* se demostró que las mutaciones aparecían espontáneamente y podían entonces ser seleccionadas darwinianamente; además éste fue el comienzo de una serie de aplicaciones metodológicas de tipo estadístico y matemático a la biología<sup>15</sup>. El sencillo modelo bacteria-fago era el más adecuado para este tipo de pruebas más bien probabilísticas. Así pues, el grupo del fago, en unos pocos años, pudo resolver cuestiones que habían estado en debate por mucho tiempo, gracias a sus metodologías precisas, al diseño de experimentos bien elaborados e, incluso, a la fortuna en la elección de objetos de estudio<sup>16</sup>.

La *prueba de la fluctuación* consistió en medir, al paso de las generaciones de *E. coli*, la *adquisición* de la resistencia al fago T1 en diferentes cultivos bacterianos; de acuerdo con la predicción de Luria y Delbrück, si al paso de las generaciones esta modificación o fluctuación de una cepa sensitiva (*Ton s*) a una resistente (*Ton r*) ocurriera a un ritmo gradual y constante, se

podría hablar de una *adaptación* de *E. coli* inducida por la presencia del fago *T1*. Si, en cambio, la fluctuación de *Ton<sup>s</sup>* a *Ton<sup>r</sup>* ocurriera a un ritmo creciente conforme pasaran las generaciones, y con una distribución heterogénea en los distintos cultivos, podría hablarse de mutaciones espontáneas de algunos individuos de *E. coli*, presentes desde antes del contacto con el fago *T1*, y que tendería a sobrevivir diferencialmente en presencia del fago, al modo del mecanismo evolutivo de la selección natural<sup>17</sup>.

Ahora bien, el acercamiento a la naturaleza química del gen provino de investigaciones de tipo médico y bacteriológico; en 1944 Avery, MacLeon y McCarty publican las conclusiones de su trabajo sobre transformación de neumococos, en las que por primera vez se atribuye al ADN el papel de transmisor de la información genética. Sin embargo, a pesar de que su investigación constituía un acercamiento original y suficiente al problema, sus conclusiones no fueron totalmente aceptadas por la comunidad científica: desde el siglo XIX se pensaba que las proteínas eran la "clave de la vida" debido a su complejidad y versatilidad químicas, y nadie podía creer que los ácidos nucleicos formados por repeticiones de nucleótidos pudieran codificar la información genética de los organismos. De hecho, prevalecía la hipótesis de la estructura tetranucleótida del ADN, según la cual los cuatro nucleótidos se arreglaban uno tras otro en un orden fijo; así que existía una ignorancia total acerca de cómo lograr suficiente especificidad biológica con una molécula de tales características. Dicha teoría fue propuesta por P.A. Levene, quien hasta su muerte en 1940 fue considerado como la autoridad mundial en la química del ADN.

Este podría ser un claro ejemplo de cómo un paradigma de cientificidad dominante impide la aceptación de nuevos datos experimentales y se constituye en un obstáculo. Además, la investigación de Avery era de tipo médico y no pertenecía al grupo del fago, si bien tanto Delbrück como Luria conocían muy bien sus resultados desde 1942 y habían afirmado que en esos años eran prácticamente inutilizables, ya que esto era indiferente para su hipótesis de trabajo, pues no permitía comprender ni un poco más el funcionamiento de su modelo genético con fagos. Un factor de máxima importancia es que las técnicas de aislamiento y purificación químicas que se utilizaban entonces siempre quedaba la duda de si el ADN no estaría contaminado con pequeñas cantidades de proteínas, las cuales efectuarían la transformación genética de los neumococos.

La discusión acerca de las causas de la indiferencia ante las conclusiones de Avery no caben en el presente artículo, pues haría necesario un análisis de la estructura de la teoría sostenida por la comunidad, así como del peso y



calidad de las anomalías (la evidencia del ADN como molécula transmisora de la información genética).

Posteriormente, los resultados del grupo de Avery fueron notablemente afinados por Hotchkiss, quien redujo la contaminación de proteínas al 0'02% del preparado de ADN, y fueron totalmente aceptados cuando, en 1952, dos miembros del grupo del fago, Martha Chase y Alfred Hershey, llegaron a ellos por otro camino mediante su *experimento de la licuadora* utilizando las nuevas técnicas de isótopos radioactivos desarrollados durante la guerra por investigadores físicos.

Si la *prueba de la fluctuación* es el ejemplo paradigmático de la aplicación de la estadística y del planteamiento puramente matemático de un experimento biológico, el *experimento de la licuadora* representa una de las más prontas aplicaciones de una técnica a la investigación. En este experimento Hershey y Chase infectaron diferentes muestras de *E. coli* con fagos *T* marcados con  $^{32}P$  (fósforo radioactivo) en su ADN, o con  $^{35}S$  (azufre radioactivo) en sus proteínas; después del lapso de tiempo en el que se considera que ha ocurrido la fijación del fago y la transmisión del agente transformador, la mezcla era agitada en una licuadora para separar a los fagos de las bacterias. Si se medía el porcentaje de  $^{32}P$  y de  $^{35}S$  que era liberado al medio, después de la agitación se observaba que la mayor parte del fósforo -localizado en el ADN- había sido absorbido por las bacterias, mientras que en el medio se encontraba disuelto la mayor parte del azufre. Los resultados de este experimento, en completa armonía con los de Avery, MacLeod y MacCarty, constituyeron un importante incentivo para el trabajo de Watson y Crick.

### La perspectiva estructuralista

Mientras tanto, era llevado a cabo un acercamiento estructural al problema debido a la aplicación de los principios de la cristalografía de rayos X que Sir Lawrence Bragg y su padre, William Bragg, habían desarrollado desde 1912.

El principio de su método consiste en un haz de rayos X paralelos que inciden sobre una disposición cristalina de átomos, y se difracta en un patrón que es característico del peso atómico y de la disposición espacial de dichos átomos. Así, por medio de un cuidadoso examen del patrón de rayos X desviado por el cristal hacia una placa fotográfica, un cristalógrafo bien entrenado puede inferir la disposición espacial de los átomos que lo produjeron<sup>18</sup>.

En la década de los treinta el análisis con rayos X ya había sido utilizado por W.T. Atsbury y John D. Bernal -discípulos de Bragg- para determinar la configuración de cortas cadenas de aminoácidos. En 1948 Atsbury, contratado entonces por la Universidad de Leeds para llevar a cabo estudios cristalográficos de fibras textiles, ya había propuesto una estructura para el ADN en la cual los nucleótidos se apilaban paralelamente. Sin embargo, ésta tuvo poco eco y no fue tomada en serio más que por unos cuantos cristalógrafos en Estados Unidos y Europa, los cuales retomaron algunas de sus mediciones correctas (como la separación entre los nucleótidos de 3'4 amstrongs).

En torno al enfoque estructural hay que hacer hincapié en su creencia de que -al igual que en la anatomía de un organismo- la estructura de las biomoléculas debía estar relacionada con su función, de modo que la dilucidación de la estructura tridimensional debía contener la información acerca de la actividad de proteínas y ácidos nucléicos.

Asimismo, es importante indicar -en contra de Stent- que la mecánica cuántica guardó una gran relación con los logros de la cristalografía a través del análisis del enlace atómico realizado por Linus Pauling, el cual tomaba en cuenta las nociones más básicas de la física atómica, tales como el concepto de Spin y el principio de exclusión de Pauli<sup>19</sup>. A partir de su introducción al método cristalográfico en los años veinte, L. Pauling y sus colaboradores habían logrado determinar la estructura tridimensional de una gran cantidad de sales minerales y moléculas sencillas, mediante la complementariedad de los estudios cristalográficos y los cálculos atómico-cuánticos; esto les permitió comprender la naturaleza del enlace covalente, la resonancia y la formación de los orbitales híbridos de enlace, así como la obtención de numerosos datos precisos acerca de los ángulos de enlace dentro de una molécula y las distancias interatómicas<sup>20</sup>. El nuevo acercamiento a la química que introdujo Pauling rescatando los principios de la estabilidad atómica obtenía su confrontación empírica mediante la cristalografía de rayos X, de modo que hacia 1928 publicó los seis principios o reglas básicas del análisis cristalográfico y de las relaciones entre átomos<sup>21</sup>, algunos de los cuales habían sido ya utilizados por L. Bragg.

En 1931 Pauling publicó su ensayo "The nature of the chemical bond"<sup>22</sup>, complementado por seis artículos más en los siguientes años. Hacia 1935, pues, se contaba con un conocimiento bastante detallado de los enlaces covalentes, los puentes de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals. Asimismo, en 1934, John D. Bernal había demostrado que la proteína llamada *pepsina* podía cristalizarse y, derivado de lo anterior, mostraba una pauta cristalográfica regular al ser analizada con rayos X; de aquí se infería que las

proteínas, al igual que los minerales, debían tener una estructura regular y ordenada. Pauling pasó, pues, a estudiar sistemáticamente el problema de la estructura de las proteínas, las moléculas más complejas, comenzando por el análisis del enlace peptídico que une a los aminoácidos en una cadena polipeptídica.

Antes de Pauling, el mismo J.D. Bernal y W.T. Atsbury ya habían intentado dilucidar la estructura de las proteínas. Atsbury trabajaba en la estructura de moléculas fibrosas naturales en la Universidad de Leeds, en el centro de la región textil inglesa, y había obtenido algunos resultados interesantes acerca de la queratina. Su análisis cristalográfico le había llevado a concluir que esta proteína se encontraba presente en dos formas, una sin estirar que llamó *alfa*, y otra estirada con la presencia de agua a la que llamó *beta*. La primera de estas formas presentaba una disposición atómica que sugería una estructura helicoidal, y una mancha que se repetía cada 5'1 amstrongs, que Atsbury interpretó como la altura de una vuelta de la hélice. En 1938 Atsbury presentó una estructura cristalográfica del ADN (también una fibra), con una repetición desconocida cada 27 amstrongs, y otra cada 3'4 amstrongs, que interpretó como la distancia entre nucleótidos; según su propuesta, éstos se encontraban apilados paralelamente, uno arriba de otro<sup>23</sup>. Sin embargo, los datos de Atsbury eran poco precisos y no coincidían con los trabajos de Pauling. Este último, en base a su conocimiento de los ángulos de enlace y de las distancias interatómicas en los puentes de hidrógeno de moléculas sencillas, no estaba de acuerdo con las conclusiones de Atsbury<sup>24</sup>.

En 1937 Pauling, en colaboración con Robert Corey, se acercó por primera vez al problema de la *alfa queratina*, pero no pudo proponer una solución a los patrones cristalográficos de Atsbury hasta 1948. Gracias a sus estudios anteriores sobre la resonancia, se dio cuenta de que el enlace peptídico, de naturaleza parcialmente doble, presentaba esta característica, lo cual le dotaba de rigidez; además, los átomos adyacentes debían encontrarse en un mismo plano con respecto al enlace. Así pues, las cadenas polipeptídicas sólo podían girar en los carbonos alfa (los carbonos adyacentes al grupo carboxilo y al grupo amino). Para facilitar un trabajo que era prácticamente imposible de realizar en base a puros cálculos matemáticos, Pauling propuso la construcción de modelos a escala de los átomos y enlaces, fabricados con una gran precisión. De propuestas imaginativas y visualización en el espacio, Pauling dedujo que en la queratina los aminoácidos podrían girar formando una hélice, en la que cada vuelta mediría 5'4 amstrongs (no los 5'1 de Atsbury) o 3'6 aminoácidos<sup>25</sup>, y que se formarían enlaces de hidrógeno entre los átomos de cada tres o cuatro aminoácidos. En 1950 y 1951<sup>26</sup> Pauling expuso y publicó los resultados de su análisis de la estructura de las proteínas y los detalles de la alfa- y la beta- hélice.

## El estado de la biología molecular hacia 1951. El camino hacia la solución del ADN

El lento viraje hacia una mayor inquietud por el ADN se debió, más que a un "experimento crucial", a una serie de evidencias genéticas (como los experimentos de Avery, MacLeod y MacCarty en 1944), a la formación de grupos de físicos y biólogos preocupados por la genética (especialmente el grupo del fago), y a la creencia de que el ADN podría no ser una *estructura tetranucleótida* repetida y monótona como se postulaba entre los bioquímicos desde 1920. De estos tres factores cabe señalar que la influencia de los físicos dentro de la genética supuso, de algún modo, la ruptura con los viejos paradigmas de los genetistas, la propuesta de nuevos modelos y métodos experimentales, y una cierta "audacia" al aceptar nuevas hipótesis, ya que, por su formación, no se encontraban atados a las teorías biológicas acerca de las proteínas.

En 1951, motivado por una fotografía del ADN presentada en Nápoles en un Congreso por M. Wilkins, J.D. Watson llega al laboratorio Cavendish dirigido por Sir Lawrence Bragg para aprender cristalografía, supuestamente bajo la dirección de M. Perutz. Gracias a esta fotografía, Watson llega convencido del carácter regular de esta molécula y, por tanto, de la posibilidad de que ésta fuera el *crystal aperiódico* del que hablaba Schrödinger como un posible transmisor de la información genética.

La situación en torno a este problema era la siguiente:

a) una gran cantidad de evidencia a favor del ADN como material genético. Lo cual implica, además, una gran sofisticación en el desarrollo técnico y manipulativo de la bioquímica. La técnica, como ciencia aplicada, es una de las condiciones fundamentales del desarrollo científico que los modelos historiográficos de la ciencia difícilmente toman en cuenta<sup>27</sup>,

b) un gran desarrollo de la cristalografía de rayos X, que había posibilitado, por ejemplo, que Max Perutz y John Kendrew se encontraran trabajando (también en Cavendish) en la estructura de una proteína tan compleja como la hemoglobina, y que muy especialmente había posibilitado que Linus Pauling, en el Cal. Tech., determinara parcialmente la estructura de las proteínas mediante su modelo de la alfa-hélice, lo cual -como veremos- fue condición importante del trabajo de Watson y Crick,

c) un gran avance en la química orgánica y analítica también estrechamente ligado al avance tecnológico, y mediante el cual se había

descrito la composición química del ADN con exactitud e incluso se habían medido ya las proporciones totales de purinas y pirimidinas, y

d) estrechamente relacionado a las tres condiciones anteriores se encontraban ya puestos los fundamentos mecánico-cuánticos de la química y la determinación detallada de la estructura de moléculas sencillas, así como de la naturaleza del enlace químico en base también a la mecánica cuántica que, como ya se ha mencionado, fue prácticamente desarrollado en su totalidad por L. Pauling y sus colaboradores.

A finales de 1951, y durante 1952, una serie de teorías, evidencias y convicciones dispersas se iban constituyendo en lo que sería el "núcleo duro" de la biología molecular. Sin embargo, en el proceso de maduración de la determinación de la estructura del ADN una serie de hipótesis resultaron falseadas e insuficientes.

En el momento en que Watson llega a trabajar a Cavendish, él y Crick forman un equipo "no oficial" interesado en el ADN. Crick, físico teórico con amplios conocimientos de cristalografía, se encuentra interesado en la alfa-hélice de Pauling. El deseo de ahondar aún más en la cristalografía pero, sobre todo, las conversaciones que sostiene con Watson desde un principio en torno al problema de la estabilidad necesaria de los genes (prácticamente antes de contar con ninguna evidencia empírica crucial, como lo sería la posibilidad de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares), lo llevan firmemente a decidirse por una posible estructura helicoidal del ADN, lo cual explicaría la regularidad de ésta en la foto de M. Wilkins que Watson había visto en 1951.

Así pues, la curiosidad por las hélices lleva a Crick a desarrollar una *teoría cristalográfica helicoidal* en 1951, lo cual representa, no sólo un triunfo personal, sino la adquisición de un conocimiento teórico general acerca de las estructuras helicoidales, que evidentemente, le iba a ser de gran utilidad en el futuro próximo. Posteriormente, hacia 1952, Crick desarrollará una segunda teoría cristalográfica referente a las hélices trenzadas. Es en estos momentos cuando Crick se empieza a convertir en uno de los principales teóricos en cristalografía, y todo este conocimiento riguroso y previo le permitirá hacerse una idea clara de la serie de condiciones -que no datos en sí- que posibilitarán el planteamiento de hipótesis novedosas para resolver un problema dado. En numerosas ocasiones Crick ha criticado el modo en que *la doble hélice* de Watson oculta todo este trabajo previo y hace ver el surgimiento de hipótesis como meras "ocurrencias". En defensa de Watson habría que decir -en lo cual concuerda Crick- que no fueron los datos cristalográficos del ADN los que determinaron su construcción de ideas, ya que éstos no sólo no eran definitivos, sino que explícitamente Crick había decidido seguir el camino de

Pauling al determinar la estructura de alfa-hélice de las proteínas: restringir el problema a los mínimos supuestos posibles, tomando en cuenta la menor cantidad posible de datos ya que éstos no sólo suelen ser provisionales, sino incluso abiertamente engañosos<sup>28</sup>.

Por su parte, Watson se veía cada vez más necesitado de estudiar cristalografía y química, lo cual realiza principalmente a través del libro de Pauling *The Nature of the Chemical Bond* y la guía de Crick. Pero existen otras condiciones de tipo teórico, empírico e incluso vivencial en el camino formativo de ambos que los llevará al modelo del ADN:

a) Los trabajos de Watson de 1952 sobre el virus del mosaico del tabaco (VTM), referentes a la disposición helicoidal de las proteínas de su cápside. Estos constituyen la primera experiencia de Watson en el reconocimiento cristalográfico de este tipo de estructuras.

b) Trabajos de genética bacteriana (sexualidad) de 1952-53 también realizados por Watson, así como las lecturas de artículos bioquímicos que lo llevan a la interacción ADN-ARN-proteínas. Esto último indica que Watson y Crick estaban muy al tanto de los requerimientos de tipo "informacional" que su probable estructura debía proponer.

c) Las excelentes fotografías de rayos X tomadas por Rosalyn Franklin, y que se pueden dividir cronológicamente en 2 momentos. Primero, la que Watson vio a finales de 1951, confirmándole la estructura regular del ADN pero dándole una magnitud equivocada del agua contenida en la muestra. Estos valores equivocados, así como una serie de decisiones tomadas por Watson y Crick, los llevaron a proponer un primer modelo del ADN de 3 cadenas con los nucleótidos hacia el exterior. Esas decisiones eran, especialmente, metodológicas; por ejemplo la cadena azúcar-fosfato estaba localizada en el centro con el fin de explicar la regularidad de la molécula (ya que no veían como los nucleótidos irregulares lo podrían lograr); así como la decisión correcta de que el orden de los nucleótidos no debía alterar la estructura general. Y segundo, la histórica fotografía de Franklyn que Wilkins le mostró a Watson en enero de 1953, la cual presentaba un perfil helicoidal ineludible y la posibilidad de una segunda estructura del ADN (la de tipo B), de la cual ni Watson ni Crick tenían noticia<sup>29</sup>.

d) Los datos analíticos de Chargaff o regla de equivalencia de purinas y pirimidinas ( $A = T$  y  $C = G$ ), los cuales estuvieron en la mente de Watson y Crick a partir de 1952, a pesar de no ser aceptados por Markhan y otros.

e) Las conversaciones y trabajos realizados con Griffith en 1952 acerca de la *teoría de la complementariedad*, la cual flotaba en el aire desde hacía mucho tiempo. De acuerdo con ella, el secreto de la duplicación del ADN se basaba en la copia de un gen que actuaba como "negativo" mediante complementariedad estereoquímica. Los experimentos de Griffith (sugeridos por Crick) de atracción entre nucleótidos indicaron que la guanina era atraída por la citosina y la adenina por la timina, lo cual coincidía con las equivalencias de Chargaff<sup>30</sup>.

f) El desarrollo de la investigación sobre los enlaces de hidrógeno, la estereoquímica de las macromoléculas y la tautomería de los nucleótidos. Estos estudios se deben en gran parte al cristalógrafo y químico Jerry Donohue, quien trabajaba también en el Cavendish. La indicación de éste de que las bases nitrogenadas podrían encontrarse en la forma cetónica, y no en la forma enólica considerada hasta entonces por Watson y Crick, fue un dato clave para comprender la formación de enlaces de hidrógeno entre las dos cadenas complementarias del ADN<sup>31</sup>.

g) Las innumerables lecturas, conferencias y conversaciones personales que Watson y Crick mantuvieron con todas las personas involucradas en las evidencias y desarrollos anteriormente citados: Pauling, Chagaff, Donohue, Wilkins, Franklin, etc.

h) La utilización de modelos químicos como los empleados por Pauling y que facilitaban tanto los cálculos estereoquímicos como la *imaginación*.

Así pues, hacia 1953, tanto Watson como Crick habían desarrollado tantas hipótesis y utilizado tantas teorías y datos que lograron, en un momento de gran *productividad* y *síntesis* científica, solucionar la estructura del ADN: una estructura que coincidía tanto con las evidencias empíricas como con las *necesidades funcionales* o genéticas del ADN.

### La construcción de una teoría

Hemos presentado, quizá abigarradamente, el conjunto de nociones, desarrollos, conceptos, técnicas, datos, etc., que posibilitaron el acceso de Watson y Crick a la construcción de un modelo para la estructura tridimensional del ADN. En este cúmulo de condiciones de todo tipo (tecnologías, intelectuales, materiales...) cabe preguntarse, como lo hacen los distintos modelos historiográficos (Popper, Kuhn, Lakatos...) cuál es el proceso que sigue un individuo y/o su comunidad para la construcción de

cualquier conocimiento científico. En lo que sigue elaboramos una primera aproximación crítica de las aportaciones de algunos modelos historiográficos.

El libro de Watson *La doble hélice*, publicado en 1968, busca narrar de manera muy personal este proceso. Quizá lo más valioso de esta obra sea el énfasis puesto en la importancia de la creatividad y la abstracción sobre el conjunto de información empírica obtenida. Sin embargo, como Crick mismo señala, la narración de *La Doble Hélice* obnubila el trabajo riguroso y racional que está supuesto en la propuesta de las hipótesis deductivas. Con esto no queremos afirmar que el camino usual de construcción del conocimiento científico sea el de una rigurosa sumatoria racional de los datos que culminan en la formulación de una hipótesis. Al contrario: tanto la narración de Watson como muchas observaciones de Crick coinciden en su evidente renuncia a tomar los datos técnicos como la sola base sobre la cual se sustenta inductivamente una propuesta teórica. Más bien se trata de una cuidadosa eliminación de supuestos y de datos ocasionales, lo que permite tomar el camino de la abstracción hacia la determinación del núcleo de un problema y la propuesta de una hipótesis que, sólo después, es confrontada con la evidencia empírica<sup>32</sup>.

Paradójicamente, también podríamos considerar algunas de las propuestas de Kuhn acerca de la importancia de los modos de pensar un problema y su solución (paradigmas) que permiten el desarrollo de las teorías dominantes cada vez con mayor rigor y exactitud (ciencia normal) hasta que una serie de anomalías inexplicables produce una crisis que modifica al paradigma (revolución)<sup>33</sup>. Un ejemplo de paradigma -con un radio de acción limitado en la comunidad científica, pero que cumple los criterios de estas entidades de Kuhn-, sostenido primero contra toda evidencia y después revolucionado, es el de la consideración de las proteínas como las macromoléculas biológicas más importantes y, por lo tanto, las que debían realizar la función hereditaria. Ciertamente es que dicha noción obstaculizó de algún modo la aceptación de los datos del grupo de Avery, pero también sería erróneo asumir dicho paradigma sólo como un dogma o creencia casi religiosa (al modo de Kuhn), pues numerosas evidencias bioquímicas y fisicoquímicas así parecían confirmarlo. De hecho, las únicas macromoléculas con función biológica que se conocían eran de naturaleza proteínica: las enzimas, y no había pista alguna para considerar a los ácidos nucleicos como capaces de tal versatilidad.

Por otra parte, podríamos considerar al proceso de determinación de la estructura del ADN como la historia de la construcción del núcleo duro del programa de investigación de la biología molecular, con lo que adoptaríamos la perspectiva histórica y epistemológica de Lakatos<sup>34</sup>. Y, sin embargo, a pesar de las ventajas del modelo de Lakatos, quien conscientemente busca



resolver el problema de la continuidad racional en el quehacer científico, retomando señalamientos de tipo social y convencional que había propuesto Kuhn, pero adoptando criterios de racionalidad y de especificidad del quehacer científico, propuestas a su vez por Popper, nos volvemos a encontrar que los modelos, dada su propia naturaleza, no consideran la diversidad de condiciones y la riqueza de situaciones presentes en el quehacer científico.

Recientemente los modelos historiográficos de tipo evolutivo han buscado, explícitamente, resolver esta cuestión eludiendo los problemas tradicionales de la epistemología y considerando entre los factores de selección de una teoría todo tipo de causas y razones, que van desde las consideraciones políticas y económicas de la comunidad científica (como en el caso del modelo de S. Toulmin), hasta los criterios más específicamente científicos, como la verificabilidad empírica, la coherencia lógica, etc. De acuerdo con estos modelos, la propuesta teórica presentada por un científico como posible solución a un problema es producida sin una derivación inductiva a partir de los hechos, y serán los criterios de selección tanto individuales-racionales, como comunitarios (problemas a resolver, condiciones de todo tipo, objetivos e ideales científicos, etc.), los que justificarán la elección y permanencia de una teoría como parte del acervo científico y de las condiciones que, a su vez, determinarán las subsiguientes producciones de ideas a nivel de los científicos individuales<sup>35</sup>. Nos parece que dentro de los modelos de corte evolutivo en la historiografía de la ciencia, aquellos intentos como el de Toulmin y Hull<sup>36</sup>, en los cuales se considera la naturaleza "poblacional" del trabajo científico, en contra de una visión individualista, así como la participación paralela de criterios de justificación racionales y social-convencionales, son los que ofrecen mayor riqueza para la reconstrucción histórica de la ciencia.

Sin embargo, queda la cuestión, claramente expuesta por Lakatos<sup>37</sup>, de cómo decidir entre modelos historiográficos distintos para una más correcta descripción, tanto de la historia de los eventos científicos, como de su racionalidad interna. La solución de Lakatos a este problema (criterios metametodológicos) deriva de su modelo de los programas de investigación científica: el mejor modelo historiográfico será aquél que pueda explicar y abarcar una mayor cantidad de evidencia. Sin embargo, aun en este análisis somero de las condiciones de tipo metodológico y conceptual provenientes de la física en la biología molecular, se puede observar la dificultad de la utilización del criterio de Lakatos. Por ejemplo, según este autor no hay experimentos cruciales que jueguen el papel de ambientes selectivos para explicar la racionalidad de las propuestas inmediatamente después de ser producidas y, por tanto, en este caso el criterio no sería la falsabilidad de una teoría (Popper y modelos evolutivos) sino la base empírica abarcada por la

propuesta lo que determinaría su fijación en la comunidad científica. Surge, por tanto, la pregunta por la utilidad de los modelos historiográficos.

Los modelos historiográficos, basados en cierta filosofía de la ciencia, son de gran utilidad en la determinación de sus objetos de estudio<sup>38</sup>: los elementos del desarrollo científico. Muchas veces hacen explícitos fenómenos o características de la construcción de la ciencia que no veríamos si tan sólo analizáramos una cronología de eventos. Sin embargo, como creemos haberlo demostrado en la enumeración de los diferentes factores que confluyeron en el descubrimiento de Watson y Crick, no alcanzan a cubrir todas estas determinaciones del conocimiento, no sólo de orden individual sino social. De hecho, en general, los modelos no aspiran a ser "universales", ni en el sentido temporal ni en el sentido de cubrir todas las determinaciones presentes en un contexto histórico dado. Quizá el defecto y la limitación general de dichos modelos sea precisamente el inevitable establecimiento de una historia interna (racional, científica...) y una historia externa (social, psicológica, irracional...).

Esta separación impide comprender, por ejemplo, el papel central que juega el desarrollo técnico en el propio desarrollo científico. Si bien la ciencia es una propuesta ideal acerca del mundo, sólo puede avanzar hasta donde la técnica ha llegado para apoyarla; a su vez, la tecnología se desarrolla acorde a las necesidades más generales de la sociedad. Sin embargo, la ciencia no es determinada o limitada por estas necesidades concretas y, de hecho, puede ir "más allá" de dichas necesidades presentes, determinando en ocasiones al propio desarrollo tecnológico con consecuencias de tipo social (culturales, políticas, económicas). Así pues, la ciencia es condición y resultado de este proceso más general que es la socialidad humana y, quizá, la propuesta más rica para comprenderla deberá antes reconocer las limitaciones de los diferentes modelos historiográficos.

## NOTAS

1 COLEMAN, W. (1981) *La biología en el siglo XIX*. Colección "Breviarios", 350. 1ª edición, México, Fondo de Cultura Económica.

2 DELBRUCK, M. (1966) "Un físico se asoma a la biología". In. M. Castañeda, *Antología de Biología Molecular*. "Lecturas Universitarias", 18, 2ª edición, México, UNAM, 25-37.

3 STENT, G.S. (1968) "That was the molecular biology that was". *Science*, 160, 390-395.

4 *Ibid.*

5 PAULING, L. (1931) "The nature of the chemical bond: Application of results obtained from the quantum mechanics and form a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules. *J. Amer. Chem. Soc.*, 53, 1367-1400.

6 BOHR, N. (1933) "Light and Life". *Nature*, 131, 421.

7 TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N.W., ZIMMER, K.G., DELBRUCK, M. (1935) "Ueber die Natur der Genmutation und der Genstruktur". *Nachrichten der gelehrten Gesselschaften der Wissenschaften Math. Physik Kl.*, Frackgruppe 6(13), 190-245.

8 SCHRODINGER, E. (1944) *What is Life?: The Physical Aspect of the Living Cell*. New York, Cambridge University Press. Traducción en español: 1983, 1ª edición, Barcelona, Tusquets Editores.

9 STENT, G.S. (1968), *op cit.*

10 LEYTON, V., MONDRAGON, A. (1990) "Schrodinger y el enigma de la vida". *Ciencia y Desarrollo*, 16(95), 103-112.

11 ELLIS, E.L., DELBRUCK, M. (1939) "The growth of bacteriophage". *J. Gen Physiol.*, 22(365), 631-642.

12 BEADLE, G.W., TATUM, E.L. (1941) "Genetic Control of Biochemical Reactions" in *Neurospora. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 27, 499-506.

13 JUDSON, F.H. (1987) *El Octavo Día de la Creación*. 1ª edición, México, Ediciones Castell Mexicana, S.A. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

14 *Ibid.*, p. 65.

15 LURIA, S.E., DELBRUCK, M. (1943) "Mutations of Bacteria from virus sensitivity to virus resistance". *Genetics*, 28, 491-511.

16 STENT, G.S., CALENDAR, R. (1978) *Molecular Genetics. An introductory narrative*. 1ª edición, San Francisco. W.H. Freeman, Co.

17 *Ibid.*, p. 159-166.

18 *Ibid.*, p. 65.

19 PAULING, L., *op cit.*

20 JUDSON, H.F., *op cit.*

21 PAULING, L. (1929) "The principles determining the structure of complex ionic crystals". *J. Amer. Chem. Soc.*, 51, 1010-1026.

22 PAULING, L. (1931), *op cit.*

23 ATSBURY, W.T., BELL, F. (1938) "Some recent developments in the X-ray study of proteins and related structures". *C.S.H. Symp. Quant. Biol.*, 6, 109-118.

24 JUDSON, H.F., *op cit.*

25 *Ibid.*

26 PAULING, L. (1960) *The nature of the chemical bond*. 3ª edición. Ithaca, New York, Cornell.

27 Para la escuela anglosajona, en general, el problema de la técnica y de sus determinaciones estaría inscrito dentro del aspecto social-irracional de la ciencia y no en la lógica del conocimiento científico. A pesar de que la técnica sea señalada como instrumento para la proposición de conjeturas -que, incluso, las determina-, no se ha estudiado de manera exhaustiva este problema, por lo que en los más recientes modelos historiográficos queda muy disminuída su importancia. Como ejemplos:

RICHARDS, R.J. (1978) "Natural Selection and other Models in the Historiography of Science". In: M.B. Brewer, B.E. Collins, *Scientific Inquiry and the Social Sciences*. (1981). 1<sup>a</sup> edición, San Francisco, Jossey-Bass Publishers, 37-76.

HULL, D.L. (1988) "A Mechanism and its Metaphysics: An Evolutionary Account of the Social and Conceptual Development of Science". *Biology and Philosophy*, 3, 123-155.

28 JUDSON, F.H. (1988), *op cit.*

29 *Ibid.*

30 WATSON, J.D. (1982) *La doble hélice*. 1<sup>a</sup> edición, México, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

31 *Ibid.*, p. 178.

32 POPPER, K.R. (1974) *Conocimiento Objetivo. Un enfoque evolucionista*. 1<sup>a</sup> edición, Madrid, Editorial Tecnos.

33 KUHN, T.S. (1981) *La estructura de las Revoluciones Científicas*. Colección "Breviarios", 2<sup>a</sup> edición, México, Fondo de Cultura Económica.

34 LAKATOS, I. (1978) "La falsación y la metodología de los programas de investigación científica". In: *La metodología de los programas de investigación científica* (1983), Madrid, Alianza Universidad, 17-133.

35 RICHARDS, R. (1978), *op cit.*

36 TOULMIN, S. (1972) *Human Understanding: the collective use and evolution of concepts*. 1<sup>a</sup> edición, New Jersey, Princeton University Press.

También cfr. el reciente libro de HULL, D.L. (1988) *Science as a Process: An evolutionary Account of the Social and Conceptual Development of Science*. 1<sup>a</sup> edición, Chicago, The University of Chicago Press.

37 LAKATOS, I. (1978) "La historia de la ciencia y sus reconstrucciones racionales". In: *La metodología de los programas de investigación científica* (1983), Madrid, Alianza Universidad, 134-179.

38 OLIVE, L. (1990) "Qué hace y qué hacer en la Filosofía de la ciencia". *Revista Ciencias* (Univ. Nac. Autónoma de México), 19, 27-34.