

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/344312286>

El segundo secreto de la vida La evolución biológica, la cibernética y las moléculas: Crónica de un encuentro

Book · September 1999

CITATIONS

0

READS

101

1 author:



Eduardo Mizraji

Universidad de la República de Uruguay

68 PUBLICATIONS 672 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



neural networks and language [View project](#)

El segundo secreto de la vida

*La evolución biológica, la cibernética y las moléculas:
Crónica de un encuentro*

Ilustración de carátula:
Nostalgie de l'espace,
Oscar Domínguez, 1939

© 1999, Ediciones Trilce
Casilla de Correos 12 203
11 300 Montevideo, Uruguay

Durazno 1888, Montevideo, Uruguay.
tel. y fax: (5982) 402 77 22 y 402 76 62
trilce@adinet.com.uy
www.uyweb.com.uy/trilce

ISBN 9974-32-214-6

Eduardo Mizraji

El segundo secreto de la vida

*La evolución biológica, la cibernética y las moléculas:
Crónica de un encuentro*

Ediciones
TRILCE

Agradecimientos

Deseo agradecer los importantes comentarios, sugerencias y correcciones que sobre los borradores iniciales realizaron Rodrigo Arocena, Mario Calcagno, Ricardo Ehrlich, Pablo Harari, Enrique Lessa y Andrés Pomi. Deseo especialmente agradecer los comentarios de mi esposa, Cristina Arruti.

Este libro fue posible gracias a una licencia sabática concedida por la Facultad de Ciencias, Universidad de la República, y al apoyo del Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA).

Indice

Prólogo	7
Introducción: Del lado de acá	11

Capítulo 1

El Origen de las improntas

1. Filiación de las creencias	17
2. Darwin, Haeckel y Loeb	19
3. Gottlieb y Arrowsmith	25
4. La enzimología, la genética y J.B.S. Haldane	28

Capítulo 2

La Ciencia del control

1. La homeostasis	35
2. Homeostasis y evolución	38
3. La retroalimentación	40
4. Las máquinas de W.R.Ashby	44
5. La Ley de la variedad necesaria	50
6. Conectividad <i>versus</i> estabilidad	53
7. La evolución y las ruletas de Ashby	56

Capítulo 3

Jacques Monod

1. El falso eclipse de Monod	59
2. Las improntas	60
3. Los primeros años	63
4. El crecimiento bacteriano	65
5. La adaptación enzimática	67
6. El universo paralelo de François Jacob	72
7. El operón	78
8. El estilo Monod	83

Capítulo 4
Los sistemas alostéricos

1. El comienzo	87
2. La tesis de Changeux.....	90
3. Jeffries Wyman, el explorador	93
4. Modelos confrontados	96
5. La gratuidad	103

Capítulo 5
Los secretos de la vida

1. Los objetos vivientes	107
2. El nacimiento de la complejidad biológica	110
3. La vida de los autómatas	115
4. Un problema vital	119

Epílogo.....	123
--------------	-----

Bibliografía	126
--------------------	-----

Prólogo

[...]puntos nodales, incorrecciones informáticas que podían conducir a otro tipo de verdades, otro modo de saber, oculto en las más profundas capas grises de la información.

William Gibson: *Idoru*, 5

Este final del siglo XX parece mostrarnos una decidida propensión a destrozarnos los esfuerzos de construcción de teorías sintéticas y globalizadoras, con las que tanto se soñó a fines del siglo XIX. La “era de la globalización”, en la que –se nos dice– estamos penetrando, se acompaña de una desintegración de algunas bases conceptuales del conocimiento humano, que van siendo paulatinamente sustituidas por información extremadamente minuciosa guardada en extensas bases de datos informatizadas. La facilidad de acceso a los detalles parece desvalorizar la necesidad de condensar esos detalles en conceptos. Los investigadores de las ciencias naturales, y en especial de las ciencias biológicas, no parecen ajenos a esta especie de propensión general. Y las ilusiones de generalidad en las teorías de algunos científicos de ayer son miradas hoy con irónica ternura, cuando no con el desdén furioso de quien se indigna por la falta de inteligencia de un predecesor.

Sin embargo, nuestras modernas ciencias biológicas fueron el resultado de intensos esfuerzos de síntesis. En este siglo que termina se produjo la convergencia de dos grandes construcciones científicas: la teoría de la evolución y la teoría de la homeostasis. En los capítulos de este libro se relatan algunos aspectos de esta convergencia.

El desarrollo de la bioquímica y de la biología molecular llevó, a mediados del siglo, a elucidar las bases moleculares del almacenamiento de la información genética. La estructura en doble hélice de la molécula de ácido desoxirribonucleico, el código genético, el mecanismo de la síntesis de proteínas, los mecanismos de producción y de corrección de errores durante la replicación y la transcripción de la información genética,

esclarecen uno de los antiguos y venerados secretos de la organización biológica, cual es el misterio de las bases materiales de la conservación, la transmisión y la mutación de la información hereditaria. Llamemos a este misterio revelado “el primer secreto de la vida”.

Jacques Monod denominó “el segundo secreto de la vida” al descubrimiento de las condiciones que permitieron a los seres vivos estar dotados de eficientes sistemas cibernéticos de control. El encuentro entre la teoría de la evolución, la cibernética y las bases fisicoquímicas del diseño biológico fue lo que condujo a develar este secreto. Esta epopeya científica, en la que Monod y su entorno tuvieron un papel protagónico, será uno de los temas centrales de este trabajo.

Hacia el final de su vida, Jacques Monod intentó una vasta síntesis en la que se entrecruzaban ideas y problemas procedentes de variados niveles de complejidad, y que abarcaba desde las bacterias hasta las sociedades humanas, pasando por las habilidades cognitivas del cerebro. Esta síntesis sin duda fue prematura, y en muchos aspectos errónea. Sin embargo, esta síntesis, sumada al conjunto de reacciones favorables y adversas que suscitó, quizá señale un *punto nodal* (en sentido de la ficción de William Gibson), una colectiva reacción cultural en cuyos aciertos y errores existan claves para ahondar los múltiples misterios que aún subsisten. Explorar este sistema de opiniones tal vez nos muestre algunos de los senderos por los que transitará el pensamiento científico en los años venideros y nos sugiera vías de investigación. Quizá haya en las historias que aquí se relatan, indicios de la clase de ciencia que el futuro nos habrá de deparar: una ciencia intensamente integrada, que requerirá la comprensión mutua entre investigadores de distintas áreas, con un marco teórico fuertemente basado en las ciencias de la información, y con muchos principios unitarios aún por ser descubiertos.

El plan de este libro es el siguiente. En el capítulo 1 se describen algunas ideas básicas de la teoría de la evolución, y la forma cómo a lo largo de los años esta teoría comenzó a vislumbrar su sustrato genético y molecular; asimismo, se muestra que, como consecuencia directa de la teoría de la evolución, los conceptos y métodos de la fisicoquímica comenzaron a ser continuamente empleados por los biólogos. En el capítulo 2 se describe la otra gran síntesis que el siglo XIX legó a la biología contemporánea: la teoría de la homeostasis; allí se analiza cómo las teorías cibernéticas desarrolladas durante el siglo XX son las descendientes directas de la idea de homeostasis. Los capítulos 3 y 4 están centrados en la obra de Monod y de algunos científicos que estuvieron involucrados en su aventura; en esos capítulos se relata el dramático encuentro entre la teoría de la evolución y la teoría de la homeostasis, y la llegada a esa nueva síntesis que es el “segundo secreto de la vida”. Finalmente, el capítulo 5 explora la forma cómo esta síntesis puede ser un indicio de cierta clase de desarrollo que las ciencias biológicas quizá

exhiban en los próximos tiempos, así como del nuevo tipo de problemas que los investigadores tendrán que enfrentar.

Como se verá, en este libro se enfatiza la importancia de las improntas. Como también están presentes las improntas del autor, este es un libro sesgado, no ecuánime y no exhaustivo. No es un libro de historia de la ciencia, pero sí hay aquí algunas trayectorias intelectuales por las que siento intensa admiración, y que me gustaría compartir con el lector. Algunos bienintencionados lectores probablemente encontrarán arduos algunos pasajes particularmente “técnicos”. Este libro fue concebido para que aún salteando estas secciones, pueda el lector no científico obtener una idea de esa extraña aventura que es la ciencia *real*, esta ciencia real que tanta gente desconoce pero que tan bien supieron hacer los protagonistas de las aventuras intelectuales que aquí se describen.

Montevideo, setiembre de 1999

Del lado de acá

¿Qué es en el fondo esa historia de encontrar un reino milenario, un edén, otro mundo? Todo lo que se escribe en estos tiempos y que vale la pena leer está orientado hacia la nostalgia.

Julio Cortázar: *Rayuela*, 71

Estamos en Montevideo, hacia finales de la década de 1960. En la Facultad de Medicina, en un laboratorio situado en la torre suroeste del edificio de la Avenida General Flores, Mario Calcagno trata de comprender las propiedades fisicoquímicas de una enzima compleja y elusiva, una transaminasa que rompe con todas las normas y que se aparta de todas las tradiciones.

Eran tiempos de pobreza. Las bibliotecas estaban casi sin suscripciones. Conseguir un artículo científico era un intrincado y muchas veces fracasado proceso, mediado por esperas interminables, a la merced de un servicio de correos casi totalmente imprevisible, donde los tiempos de llegada de correspondencia parecían fuera del control humano. Éramos un país mayoritariamente desesperado. Pero en esa torre de Bioquímica fuimos felices.

Yo me incorporé al grupo de Mario Calcagno por 1969, y allí ya estaban Enrique Arrambide y José Levy. Y algo más lejos, en la torre opuesta por la diagonal, el venerable y extraordinario Horacio Goyena y su joven colaboradora Cristina Arruti, trabajando en el mitológico Laboratorio de Cultivo de Tejidos, eran unos extraños y rigurosos asociados al grupo algo desmelenado y caótico que dirigía Mario. Aún no investigando siempre los mismos temas que Mario y su gente, el señor Goyena y Cristina, y el terco afán de ambos por trabajar en células vivas, nos recordaban constantemente que la existencia de la compleja organización celular era un detalle que convenía no olvidar. Teníamos la suerte de ser bioquímicos contextualizados. También estaban cerca

de nosotros el sobrio rigor del profesor Israel Korc y el humor recubierto de hosquedad de Eugenio Prodanov.

En esa época y en ese grupo, y gracias a la intensidad intelectual de Mario Calcagno, me fue posible conocer por primera vez el verdadero mundo de la ciencia. En las extensas sesiones experimentales, durante las etapas de purificación de la enzima o durante los minuciosos experimentos cinéticos, saltando de una centrífuga a un colector de fracciones o a un espectrofotómetro, Mario hacía girar incesantemente las turbinas de su intelecto. Casi no había tema del que él no extrajese alguna quintaesencia fascinante. Y allí estaban, quizá a las dos de la mañana, mientras esperábamos la elución de una columna cromatográfica, sus análisis de una algo ridícula traducción del Martín Fierro al italiano, o sus comentarios siempre apreciativos sobre los textos de Borges.

A veces, por largos períodos nuestra temperamental enzima decidía no presentarse (la extraíamos del cartílago de pollo, y por razones misteriosas desaparecía de los cartílagos de los sucesivos pollos durante semanas enteras); entonces nos dedicábamos, ante el enorme pizarrón del piso alto de la torre, a desentrañar textos de termodinámica (recuerdo nuestra exégesis de los apuntes del profesor Coch, del libro de Fermi, del de Guggenheim; recuerdo también nuestros esfuerzos para descifrar el enunciado de Caratheodory del segundo principio de la termodinámica).

Pero dos científicos eran nuestros más importantes focos de atracción, y en torno a ellos orbitábamos: Jacques Monod y Jeffries Wyman. Monod, creador algunos años antes de la teoría alostérica, había indicado (en su artículo de 1965 con Wyman y Changeux) a nuestra transaminasa como una excepción a su teoría, pues esta enzima era a la vez alostérica y parecía ser no-cooperativa. Esta condición de excepción le daba a la enzima que estudiaba nuestro grupo en Montevideo un interés especial. La teoría alostérica, y en particular la “guerra” entre los distintos modelos alostéricos –“guerra” en pleno desarrollo por aquellos años– fueron nuestros temas centrales de estudio y reflexión. En este contexto descubrimos los poderosos formalismos termodinámicos de Wyman y (un poco como Champolliones al sur) nos esforzábamos ante nuestro gran pizarrón por descifrar sus artículos, a los que siempre sentíamos como especies de poemas matemáticos.

Súbitamente, en noviembre de 1970, Jacques Monod se nos apareció con otra fase. El semanario *Marcha* de Montevideo, en su número del viernes 13 de noviembre, imprimió una traducción íntegra del reportaje que bajo el nombre “El escándalo de la vida” había publicado en Francia pocos días antes la revista *Le Nouvel Observateur*. La causa inmediata del reportaje era la aparición en Francia del libro de Monod *El azar y la necesidad*. El pensamiento de Monod, condensado en ese reportaje, escandalizó a muchos de los intelectuales de su país, fascinó a otros, y sólo a muy pocos dejó indiferentes. Con su característica falta de hu-

mildad, consecuencia tal vez de su gran talento y de la gran ciencia que tenía entre las manos, Monod situó a la biología en el centro de la ciencia de la época. Y en su ciencia basó y justificó una concepción del mundo estrechamente ligada a la filosofía existencialista de Albert Camus. El semanario *Marcha* trasladó las polémicas francesas al convulsionado mundillo intelectual del Montevideo de 1970. Y nosotros, integrantes del laboratorio de Mario, pasamos a tener el involuntario privilegio de ser casi los únicos en Montevideo que conocíamos las raíces científicas de quien ahora era un hombre público.

Pero además de las quizá poco importantes polémicas entre intelectuales, el reportaje a Monod mostró una notable visión anticipadora de la biología que habría de venir en los años siguientes. Esa poderosa ciencia que es hoy la biología, situada en una región de encuentro entre varias otras disciplinas científicas, comenzó a tomar conciencia de su poder a fines de esos años sesenta, y Monod fue de los que con más énfasis supieron anunciarlo. La visión que él relata brevemente en el reportaje, y con más detalle en su libro, procuraba reunir en una concepción armónica las bases moleculares de la organización celular, los fundamentos físicos y cibernéticos de la evolución biológica, el funcionamiento del sistema nervioso central, y el origen del lenguaje humano.

Recuerdo que un tiempo antes, luego de una extraordinaria clase sobre sistemas de control fisiológicos que ante un anfiteatro repleto nos habían dado Pablo Carlevaro y Elio García Austt, corrí hacia la librería Horizontes a buscar algún libro sobre cibernética. Allí, el sabio, simpático y viejo dueño de la librería me dejó vagar libremente por las estanterías, y en uno de los estantes vi emerger el lomo anaranjado de una versión usada de la edición argentina de la *Introducción a la cibernética*, de William Ross Ashby, que compré de inmediato. En mi propia e incultivada mente Ashby y Monod, el ciberneticista inglés y el biólogo molecular francés, confluyeron como piezas complementarias de un mismo puzzle. En ese reportaje publicado un tiempo después en *Marcha*, Monod decía: “En 1940 la esperanza de saber un día lo que es un gene, cómo funciona, por qué se reproduce semejante a sí mismo parecía quimérica. Actualmente es un problema completamente resuelto. En lo que respecta al sistema nervioso central, será más difícil, pero la investigación fundamental va siempre más aprisa de lo que se puede esperar de ella. No hay que tomar a la ligera las investigaciones de los sabios anglosajones, que consisten en reproducir mediante máquinas cibernéticas procesos comparables a los procesos mentales.”

Pero en medio de todo esto, en nuestro laboratorio de la Facultad de Medicina, nuestra elusiva enzima nos seguía desconcertando. Y la situación política de nuestro continente se deterioraba aceleradamente. Respecto a nuestra enzima, una tenue luz comenzó a parecer muchos meses después. Habíamos abandonado el cartílago, y comenzamos a

extraer nuestra enzima de voluminosos cultivos de la bacteria *Escherichia coli*. Aquí la enzima nos era fiel todo el tiempo, pero no por fiel menos complicada. Comenzaba a invadirnos el entusiasmo. Los difíciles problemas se insinuaban solubles. En 1971, Calcagno y yo encontramos accidentalmente una enzima distinta a la que estábamos estudiando. Esta nueva enzima, llamada glucosamina-6-fosfato desaminasa, se transformó paulatinamente en el centro de las investigaciones del grupo de Mario. Pero en esos tiempos nuestro país ya se ponía en el umbral del golpe de Estado militar. La epidemia que diezmo a nuestro continente en esa funesta década de 1970 tampoco dejó de lado a Uruguay, la ex “Suiza de América”. La ruptura institucional de mediados de 1973 hizo que Mario Calcagno tuviera que exiliarse y nuestro grupo quedó desintegrado. La tenue luz que comenzaba a iluminar a nuestras enzimas quedó así, como un resplandor casi invisible, hasta que Mario, muchos años después y desde su laboratorio de la Universidad Nacional Autónoma de México, supo transformarla en la brillante luz con que ahora alumbramos. En años recientes, la glucosamina-6-fosfato desaminasa se transformó en la primera enzima cuya estructura tridimensional fue resuelta en Latinoamérica, resultado obtenido por el esfuerzo y el talento de un grupo de investigadores uruguayos, brasileños y mexicanos liderados por Mario Calcagno.

En aquellos años lejanos, durante los ratos vacíos en que esperábamos el resultado de algún experimento, o en el bar Yatay, mientras saboreábamos el café que nos había traído don Pedro, solíamos fantasear activamente sobre los futuros posibles de nuestra ciencia. Allí estaban los enigmas de la dinámica de las redes metabólicas, o los límites de la comprensión de la neuroquímica y la biología celular de extensas redes de neuronas, o la posibilidad de ver aparecer leyes generales que gobernaran los sistemas complejos y que crearan una especie de “termodinámica” de la complejidad, con pocos postulados y muchas consecuencias.

Pasó el tiempo, el Uruguay reconquistó su democracia y en años recientes la ciencia uruguaya adquirió, gracias al esfuerzo y a las originales propuestas de sus científicos, una presencia social que antes no habíamos conocido. A nivel internacional, la centralidad de la biología, que Monod preanunciaba hace ya casi treinta años, se manifiesta en los más variados campos de la ciencia y la tecnología. Ultimamente, hemos accedido a refinadas tecnologías de ingeniería genética y celular que ponen en nuestro poder instrumentos con vastas potencialidades. Y en especial, estamos adquiriendo conciencia del papel crítico que para nuestra especie habrá de tener el manejo de la complejidad.

Un día, a comienzos de los años setenta, Mario Calcagno me señaló la siguiente paradoja. Íbamos en su Fiat azul por la calle Sierra a eso de las siete de la tarde, y el pequeño auto se movía con dificultad entre

la multitud de vehículos que circulaba a esa hora. Mario venía de leer un artículo donde se mostraba que en las grandes rutas de los países industrializados, en las horas pico, el flujo de vehículos obedecía de modo muy aceptable a las ecuaciones que gobernaban la dinámica de los fluidos. Mientras trataba de introducir su diminuto Fiat en algún desfiladero fugaz, abierto entre un ómnibus y un camión, me comentó el hecho singular de que los conductores pudiesen estar sometidos a las ecuaciones de la hidrodinámica, igual que las ciegas moléculas de un líquido, y a la vez poseer la intención de llegar a sus destinos programados y lograrlo.

Creo que la paradoja de Mario ilustra un problema de amplio alcance y que permite describir con claridad las intenciones del presente libro. Él sabía, por supuesto, que en ciertas esquinas críticas el conductor debe esmerarse en salirse de la ruta y tomar otro camino. Alcanza su destino programado mediante esos oportunos golpes de timón. Pero también es verdad que bajo ciertas condiciones de flujo de vehículos, puede ya no ser posible salirse de la ruta. En estos casos, la única respuesta “racional” del conductor es seguir andando, no detenerse ni desviarse. Transgredir esto en una carretera en la que miles de autos circulan a 130 kilómetros por hora equivale a perder la vida. Esta situación puede ser una metáfora que ilustra la posible oposición entre complejidad y libertad. El “progreso” representado por el aumento de velocidad y por la mayor cantidad de automóviles podría conducir a una situación de colapso de las intenciones individuales. Para que esto no ocurra, los constructores de carreteras deben ser capaces de inventar un diseño apropiado para que cada persona pueda concretar su decisión. Pero, ¿serán siempre capaces de inventar lo que necesitan, de encontrar buenas soluciones?

La naturaleza gestiona con admirable eficacia la complejidad de sus sistemas moleculares y celulares. Ella sabe ordenar el tráfico de millones de partículas y dar lugar al extraño orden que exhiben los seres vivos. Pero nosotros aún entendemos muy mal cómo la naturaleza consigue estas cosas. Más aún, nuestra inteligencia humana se ve fácilmente desbordada frente a la complejidad de los sistemas sociales, culturales, económicos o políticos que nosotros mismos creamos. La biología quizá pueda develar muchos secretos sobre la forma cómo la naturaleza se las arregló para administrar situaciones de complejidad irreductible. Quizá nuestra especie esté en una situación en la que su capacidad para actuar y modificar la naturaleza comienza a exceder su capacidad para comprender las consecuencias de sus actos. Pero esta puede ser una visión catastrofista y errada. No lo sabemos. Sí, en cambio, sabemos lo impotentes que somos para lograr supuestas “trivialidades”, como sería el diseñar un sistema político y económico que impidiese la persistencia del hambre y de la desigualdad de oportunidades. Como quiera que sea, el hecho es que tras haber sido nuestra especie la cima de la evolución,

la creadora de la cultura y de las tecnologías deslumbradoras, ahora pasamos a tener conciencia del riesgo de aplastamiento a que nos somete el volumen de nuestras conquistas.

Este libro pretende enfatizar, quizá reactualizar, una ilusión algo devaluada por la época: la ilusión de que la naturaleza puede ser aprehendida por la razón humana. El proceso intelectual que aquí se describe –la confluencia de la teoría de la evolución y de la cibernética poniendo a nuestro alcance una visión armónica de la naturaleza de los organismos terrestres– quiere ser mostrado ante todo como un gran triunfo del pensamiento racional, como una tenaz conquista del esfuerzo de comprensión de la mente humana frente a la desbordante riqueza del mundo.

El segundo secreto de la vida, esto es, la capacidad de las proteínas alostéricas de armonizar las rigideces de la fisicoquímica con las libertades de diseño emanadas de los procesos evolutivos, es a la vez un cierre y una apertura. Cierra una búsqueda de armonía entre visiones previamente no bien articuladas. Abre la búsqueda de nuevas construcciones racionales, que suministren firmes bases para nuestra futura comprensión de los sistemas complejos.

El origen de las improntas

1. Filiación de las creencias

En la antigua ciudad de Petra, en el desierto de Jordania, de la desolada belleza de la pared de roca emergen las formas magníficas de sus portales majestuosos. Esta ciudad, una de las maravillas del mundo antiguo, muestra, con sus monumentos directamente esculpidos sobre la piedra, una admirable interpenetración entre el paisaje natural y la construcción humana. Los seres humanos hemos buscado durante siglos conocer los paisajes naturales de nuestro planeta. Las exploraciones geográficas de los siglos pasados ilustran la fuerza de este afán. En un nivel más abstracto, también hemos procurado explorar los desconocidos paisajes del universo. La ciencia es el resultado de esas exploraciones. Es, también, el resultado de un denodado esfuerzo orientado a conseguir un conocimiento objetivo. Queríamos conocer el cosmos sin que nuestra mirada interfiriese sobre nuestro conocimiento. Es como si buscásemos con la ciencia conocer la desolada belleza de una pared de piedra en el desierto. Pero quizá no podamos evitar, luego de tantos siglos habitando este mundo, que al buscar esa pared desnuda nos encontremos con Petra. Una maravilla sustituye a otra. Pero la que nos encontramos superpone al paisaje natural las construcciones magníficas del espíritu humano. La ciencia busca ser *totalmente* objetiva, pero precisamente por el nivel de evolución intelectual de los humanos, quizá sólo consiga ser *parcialmente* objetiva. Como nos enseñó William James, el flujo continuo de percepciones que el mundo exterior suministra al cerebro humano es decodificado por un sistema interpretativo

basado en construcciones conceptuales más o menos arbitrarias. En estas construcciones conceptuales participan sistemas de creencias de filiación complicada, y a veces contingente. Estos sistemas operan en todas las escalas cognitivas del ser humano, tanto en grandes sistemas filosóficos como en sencillas actividades cotidianas.

“El hombre es una libertad en situación” decían los filósofos existencialistas. Para bien o para mal esta frase es cierta e inexpugnable. El hombre aludido quizá es esencialmente libre, pero la situación moldea con mano de hierro la forma en que esa libertad va a encaminarse. El lugar y el tiempo en que una persona se desarrolla suelen condicionar algo tan trascendente como su idioma, pero también determinan sus preferencias en materia de vestimenta, de gastronomía o de música.

En un nivel más elemental, señalemos que las creencias, nuestras más firmes e íntimas convicciones, están fuertemente determinadas por la época en que ellas se consolidan, y por acontecimientos particulares de nuestra historia individual. Así, la época y la geografía hacen que cierto pensador sudamericano de comienzos del siglo XX propenda a ser un positivista laico; su historia personal hace que, hijo de trabajadores manuales inmigrantes, tenga un afecto intenso a la clase trabajadora; sus capacidades extraordinarias, hacen de él un gran escritor, un influyente intelectual y un líder político. Este mismo intelectual, trasladado con su misma dotación de talento y con sus *mismas improntas* hacia finales del siglo XX corre cierto riesgo de resultar intrascendente, en una época en que su racionalismo y su valoración de la solidaridad se han quedado casi sin interlocutores.

En una escala aún más minúscula, notemos que cada uno de nosotros propende a generalizar como un valor universal aquello que le resultó importante para su desarrollo personal. Así, un joven científico latinoamericano, cuyos mejores éxitos profesionales ocurrieron en un laboratorio estadounidense, de retorno en su país, hará de los procedimientos accidentales que fueron su impronta una firme teoría personal, racionalmente fundada, sobre el deber ser de la financiación y la valoración de la actividad científica. O un científico a quien la suerte benefició con una beca francesa, y que luego obtuvo su doctorado en Francia, se construirá una teoría que demuestra en forma completamente lógica que no hay mejor manera de organizar los programas de doctorado que *precisamente* la que él experimentó.

Estas aparentes trivialidades adquieren una importancia especial en el trabajo de aquellos científicos que pretenden emprender exploraciones ambiciosas en terrenos poco conocidos. En efecto, las áreas del conocimiento científico más abiertas a la especulación, ubicadas ante las fronteras de lo desconocido, suelen poblarse de construcciones teóricas. Y en estos casos es donde los investigadores, junto a sus destrezas técnicas, hacen jugar un papel intenso a sus ideas y a su repertorio de

improntas. De hecho, tal vez las más importantes revoluciones científicas dependan de que en el momento apropiado surja un científico con la inteligencia necesaria y con un conjunto de improntas óptimas (quizá arbitrarias, caprichosas y aún equivocadas, pero óptimas para hacerle ver lo que ante otros se oculta).

2. Darwin, Haeckel y Loeb

La biología del siglo XX tiene una impronta dominante, y dentro del marco global que ésta crea se sitúan otras de pequeña escala, las idiosincrasias, que aportan cada uno de los investigadores. Simbolizaré la impronta dominante en los nombres de Darwin, Haeckel y Loeb; ellos han sido personajes muy visibles en una representación que comportó decenas de otros actores.

Charles Darwin construyó una de las más extraordinarias teorías de la historia de la ciencia. Su odisea intelectual es ya parte de la mitología de nuestra especie, y la dimensión de su teoría de la evolución continuó aumentando con el transcurso del tiempo. Recordemos que el *Beagle* era un buque británico al mando del capitán Robert FitzRoy y que entre 1831 y 1836 realizó un viaje alrededor del mundo. Los propósitos de este viaje eran cartográficos y científicos, y América del Sur fue objeto de exploraciones particularmente cuidadosas. Charles Darwin fue el joven naturalista encargado de las prospecciones geológicas, zoológicas y botánicas. Cuando comenzó el viaje, tenía veintidós años. Periódicamente, desde los puertos en los que el *Beagle* atracaba, Darwin enviaba a Inglaterra muestras minuciosamente clasificadas de los diversos materiales que iba recolectando. Durante su viaje, llevó un detallado diario en el que registró sus impresiones y reflexiones. Allí encontramos los gérmenes de su futura gran síntesis científica, así como descripciones pintorescas de lugares y personas. Las varias veces que el *Beagle* atracó en los puertos de Montevideo y Buenos Aires hacen que existan en el diario singulares comentarios sobre sus experiencias en el Río de la Plata. También están allí la bahía de Río de Janeiro, la inmensidad de la Patagonia y la misteriosa fauna de las islas Galápagos.

La idea del carácter evolutivo del mundo terrestre estaba abriéndose paso en los tiempos de Darwin. Biólogos como Lamarck y geólogos como Lyell habían comenzado a convencer a sus colegas sobre el hecho de que nuestro planeta poseía una larga historia de cambios. Esta historia implicaba que donde había montañas, quizá antes había habido mares, y también que las especies biológicas podían modificarse a lo largo del tiempo, y que muchas clases de seres vivos terminaban extinguiéndose. El “transformismo” era una doctrina biológica que empezaba a encontrar adeptos en esas décadas, a pesar de sus potenciales visos de herejía

religiosa. Este transformismo era para Darwin un asunto a constatar. De regreso en Inglaterra, examinando el extensísimo material de sus colectas, encontró abundantes evidencias paleontológicas, zoológicas y botánicas de parentescos evolutivos entre distintas clases de seres vivos. Pero para su mente inquisitiva constatar la existencia de la evolución no era suficiente. A medida que analizaba su material, fue tomando cuerpo en su espíritu una respuesta a la gran pregunta formulada por las concepciones transformistas: ¿cuál es el mecanismo de la evolución?

La existencia de transformaciones en las especies significaba que había alguna clase de interacción entre las invariaciones impuestas por la herencia y las innovaciones propuestas por el ambiente. Lamarck realizó su interpretación sobre el mecanismo de este diálogo entre herencia y ambiente a comienzos del siglo XIX. Él supuso la existencia de una influencia directa del ambiente sobre los mecanismos de la herencia, bajo la forma de una “herencia de los caracteres adquiridos”. Esta suposición suministraba una explicación plausible para las transformaciones de los individuos en las sucesivas generaciones, y en tal sentido era una teoría científica revolucionaria, que se confrontaba con la idea de la inmutabilidad absoluta de las especies – el más firme dogma de la biología de su tiempo. Una teoría como la de Lamarck, aparecida en Francia pocos años después de la Revolución Francesa, y en cierto modo opuesta a los dogmas creacionistas, fue aceptada por un buen sector de los científicos “progresistas” de su época.

Las extensas y minuciosas observaciones de Darwin sí lo convencieron de la existencia de la evolución de las especies biológicas, pero no de la influencia instructiva del ambiente formulada por Lamarck. Su propia propuesta fue publicada muchos años después, en 1859, en su libro *El origen de las especies*. Su idea sobre el mecanismo de la evolución era extraña y sutil. Como era un hombre cauto, consciente de que la Naturaleza es quizá más vasta y compleja de lo que el ser humano puede entender, Darwin no descartó la posible herencia de caracteres adquiridos. Sin embargo, su idea central era que las especies biológicas tendían a conservar inmutables los caracteres hereditarios, y que el ambiente no podía (en general) producir modificaciones en los individuos factibles de ser transmitidos a sus descendientes. Lo que el ambiente hacía sobre los individuos, para bien o para mal, moría con ellos.

Desde esta idea, aparentemente contraria al transformismo, Charles Darwin generó su teoría de la evolución. Asumió que esta tendencia conservadora de las especies se veía, muy esporádicamente, agredida por raros accidentes, que producían individuos distintos a sus progenitores, y estas diferencias accidentales eran, ellas sí, transmisibles a los descendientes. Estas ramas “mutantes” del árbol de la descendencia, poseían habilidades o inhabilidades para vivir en el ambiente en el que hacían su aparición. Ahora bien, el que los individuos de una especie

sobrevivan en un ambiente dado implica varias cosas: poder nutrirse, estar adaptada a las condiciones físicas del mismo, mantener la capacidad de reproducirse y ser capaz de coexistir con otras eventuales especies presentes. Supongamos que los individuos de una especie conviven con individuos de otra especie. Si estos últimos se reproducen mucho más rápido y además consumen los mismos alimentos que los primeros, probablemente la primera especie termine extinguiéndose. Una rama mutante es un involuntario experimento de la naturaleza en el que una nueva clase de individuos se confronta con un ambiente (incluidos en este ambiente los otros seres vivos). Estos nuevos individuos pueden desaparecer de inmediato o al cabo de unas pocas generaciones, si resulta que su adaptación es inferior a la de las especies ya existentes. Pero en algunos casos puede ocurrir que las innovaciones confieran ventajas (que la nueva curvatura o la mayor longitud del pico de un ave le facilite la captura de los alimentos, o que una modificación en la piel de un animal le produzca mayor tolerancia a los cambios bruscos del clima). En estos casos, la nueva rama mutante puede provocar la extinción de la especie que le dio origen. Si este proceso transcurriese ante nuestros ojos con la velocidad del cine veríamos, por ejemplo, que una especie de ave de pico corto que obtiene sus lombrices de modo lento y penoso, es sustituida por otra de pico largo que captura lombrices con gran rapidez. Lo que el filme quizá no permita ver es el breve período de coexistencia, durante el cual la especie original se ve crecientemente desposeída de su difícil alimento.

¿Cuál es el rol del ambiente en el mecanismo imaginado por Darwin? El ambiente selecciona, y como resultado de muchos ciclos de accidentes hereditarios y de consecutivas selecciones, las especies sobrevivientes pueden mostrar especializaciones anatómicas y funcionales muy específicamente adecuadas al medio en que viven. Estas notables adaptaciones fue parte de lo que Darwin documentó en su viaje en el Beagle. Su idea otorgaba una poderosa capacidad inventiva al trabajo conjunto del azar y de la selección.

El rompecabezas que Darwin buscaba resolver requería armonizar evidencias sobre la existencia de miles de especies extinguidas, sobre la estabilidad hereditaria de las especies y sobre la existencia de adaptaciones extraordinariamente ajustadas a ambientes singulares. Darwin aportó varias de sus improntas culturales británicas: por un lado, el temprano evolucionismo de su abuelo Erasmus, pero en especial, la teoría de Malthus. Esta teoría vinculaba el crecimiento del número de individuos en una población con el crecimiento en la cantidad de alimentos. Esquemáticamente, planteaba que el número de individuos crecía según una progresión geométrica, mientras que la cantidad de alimentos crecía según una progresión aritmética. Esta idea implicaba que el hambre estaba en el horizonte de las especies. Esta concepción

esquemática e ingenua de Thomas Robert Malthus fue quizá para Darwin el desencadenante de su idea genial: en un mundo en que el hambre asedia, el ambiente provoca la selección de mutantes mejor adaptados para la lucha por la sobrevivencia (donde “lucha” designa una variedad extensa de situaciones de competencia, que incluye factores alimenticios y reproductivos, entre otros).

Señalemos al pasar que por esos tiempos las investigaciones citológicas e histológicas comenzaron a mostrar una sorprendente unidad en la organización microscópica de los seres vivos. La base estructural de todos (desde un león a un eucalipto) resultó ser la célula. Más aún, muy diversos tipos de animales o de vegetales compartían similares tipos de organización histológica. Esta comunidad morfológica sugería de modo elocuente la existencia de emparentamientos profundos entre las diferentes formas de vida.

En la segunda mitad del siglo XIX, el mecanismo para la evolución propuesto por Darwin se topó con dos clases de opositores. Por un lado, creacionistas que negaban la existencia de la evolución de las especies. Por otro lado, evolucionistas para quienes el mecanismo propuesto por Lamarck era más obvio y aceptable. De hecho, el evolucionismo lamarckiano era compatible con la existencia de un diseño deliberado, preparado inteligentemente por un creador sutil para llevar a las especies a niveles de creciente perfección. Así, el potencial evolutivo podía estar incluido en los diseños del creador. En cambio, el evolucionismo darwiniano implicaba la existencia de accidentes aleatorios, ciegos a cualquier finalidad deliberada. Esta versión del evolucionismo no facilitaba asumir intromisiones inteligentes, capaces de orientar los rumbos de la evolución.

La penetración de las ideas de Darwin contó con la ayuda de publicistas eficientes. Quizá el primero de estos publicistas fue Thomas Henry Huxley, biólogo compatriota de Darwin, militante enfático del evolucionismo seleccionista y polemista mordaz. Otro de estos publicistas, quizá más trascendente por la intensidad de su personalidad y la fuerza de sus ideas, fue el zoólogo alemán Ernst Haeckel.

En 1868, Haeckel publicó un extenso libro cuyo título era *Historia de la creación de los seres organizados según las leyes naturales*. ¿Qué puede ser más elocuente que este título para medir el entusiasmo que sentía ante su libro? En esa extensa obra, el autor transita desde las células primigenias, sus “móneras” hasta el desarrollo de la inteligencia en los primates, pasando por su célebre ley embriológica, la “ley de la recapitulación”. La cosmovisión presentada en ese libro procuró extraer, a menos de diez años de publicado *El origen de las especies*, todas las consecuencias posibles del evolucionismo darwiniano. En su camino, Haeckel pobló la biología de un extenso universo de nuevas palabras, vocabulario que aún persiste aunque muchos conceptos subyacentes hayan sido drásticamente modificados.

La móneras de Haeckel, eslabones perdidos entre la materia inanimada y la materia viviente, células mínimas en las que la vida por vez primera se manifestaba, siguen todavía sin ser descubiertas. En sus tiempos, cuando Haeckel propuso la existencia de estas células primordiales, la fuerza del entusiasmo y de la ilusión llevó a “descubrir” diversas móneras. En 1868, en Inglaterra, Thomas Huxley describió una a la que llamó *Bathybius haeckelii*. Esta presunta célula primigenia provenía de un material obtenido del fondo del océano Atlántico por tripulantes de la nave “Cyclops” en el curso de sondeos previos al tendido de un cable submarino. En Uruguay, otro gran científico, el español José Archavaleta, describió en 1882 otra a la que bautizó *Halobius oterii* y que había obtenido del limo de los bañados de Carrasco. Lamentablemente, estas móneras resultaron ilusorias, y hoy pertenecen al mundo de los seres fabulosos.

La “Ley de la Recapitulación” o “Ley Biogenética Fundamental”, es una de las construcciones teóricas más cautivantes en la historia del pensamiento biológico. En ella se expresa que los embriones de las especies evolucionadas van adquiriendo, y quizá luego perdiendo, en el breve tiempo que los lleva hasta el estado adulto, las estructuras anatómicas de sus ancestros evolutivos. Según esta “ley”, en pocas semanas, días u horas (según el tipo de embrión) el proceso del desarrollo embrionario adquiere –y eventualmente luego pierde– esbozos de estructuras anatómicas que corresponderían a las anatomías que poseían sus ancestros evolutivos. Un animal con pulmones exhibe, durante un corto período de su desarrollo embrionario, branquias que recuerdan las lejanas épocas en que sus ancestros eran peces. Así, el embrión humano en algún momento tendría algo de pez, luego algo de batracio, luego algo de reptil. La ontogenia recapitula los millones de años de la filogenia. Algo en las células del embrión guarda fiel memoria de lo que fue la anfractuosa historia evolutiva que condujo a ese individuo. Pero los detalles de esta extraordinaria conceptualización fueron demolidos por biólogos minuciosos, que en las décadas que siguieron al postulado de Haeckel se ocuparon de mostrar la extensa cantidad de situaciones en que esa presunta ley era falsa.

Señalemos, sin embargo, que los errores mencionados (móneras ilusorias o recapitulación desajustada) no implican que el concepto de mónera sea un error o que no exista ningún componente de recapitulación en el desarrollo embrionario. Al fin y al cabo, prácticamente todos los científicos asumen que en alguna parte del universo (sea en el planeta Tierra o en algún otro objeto cósmico) debe haber existido una primera clase de célula, frontera entre el proceso de evolución química “prebiótica” y el de evolución de seres celularizados. Acertada o errada, ésta es una creencia de finales del siglo XX consistente con las creencias decimonónicas de Haeckel. Por otra parte, es imposible negar que los embriones muestran esbozos anatómicos recapitulativos, cuya existencia



Ernst
Haeckel
(1834-
1919)

taron la misma filosofía de investigación. El magnífico resultado de este esfuerzo fue un gran aumento en la calidad de nuestro entendimiento. Varios previamente misteriosos fenómenos (por ejemplo, la generación de potenciales eléctricos en las membranas de las células, o la producción y transmisión de señales en las células nerviosas o la influencia de la luz sobre procesos bioquímicos como en la fotosíntesis) empezaron a entenderse. Y sobre todo, este movimiento científico creó la firme convicción de que las células son realmente complejísimas máquinas químicas. A partir de esas décadas, la investigación biológica comenzó a utilizar con fluidez métodos químicos y físicos con el objetivo de medir a las actividades biológicas, y también descripciones matemáticas para tratar de explicar el significado de esas medidas.

3. Gottlieb y Arrowsmith

Como es usual, los grandes artistas suelen ser los más capaces de capturar el espíritu esencial de una época. El novelista estadounidense Sinclair Lewis publicó en 1925 *El Doctor Arrowsmith*, novela que abarca (quizá con más precisión que muchas obras técnicas sobre la historia de ese período) los diversos planos de complejidad de este proceso intelectual que venimos de ver.

En esta novela Martin Arrowsmith, estudiante de medicina de una marginal universidad norteamericana, se ve contradictoriamente influenciado por diversas ilusiones y fantasías, hasta que conoce al pro-

requiere ser entendida a la luz de nuestros actuales conocimientos de biología celular y molecular (de hecho, textos tan importantes como la *Embriología humana*, de Hamilton, Boyd y Mossman describían en la década de 1960 a la ley de la Recapitulación como uno de los pilares de la embriología).

Ernst Haeckel era un zoólogo profesional, especializado en organismos unicelulares, y sus descripciones de estos organismos microscópicos son contribuciones perennes. Pero era también un gran generalizador (*un grand généralisateur* como iba a decirse muchos años después de Jacques Monod), amante de las ideas y un incesante inventor de palabras.

Haeckel era además un buscador de la unidad del mundo natural. Él asumía que los principios de la física, de la química y de la evolución eran bases suficientes para explicar la riqueza del universo biológico. Notemos que esta última suposición representa una oposición frontal a las ideas vitalistas. Según estas ideas, la vida emerge a causa de alguna clase de fluido vital capaz de “animar” a la materia inerte, y las leyes físicas y químicas que gobiernan a esta materia inerte no pueden bastar para explicar los fenómenos de la vida.

Por el contrario, el axioma en que se apoyaron muchos científicos a partir de la segunda mitad del siglo XIX fue el que asumía Haeckel: *los fenómenos biológicos no requieren leyes fundamentales distintas que las de la física y la química*. Este axioma, indemostrable como todo buen axioma, fue la base para el enorme desarrollo que ocurrió a partir de esa época en el conocimiento biológico. Hoy en día, más de un siglo después de sus primeros balbuceos, este axioma se mantiene firme, y nada hay hasta ahora que permita ponerlo seriamente en duda.

Uno de los científicos responsables de la utilización de la metodología fisicoquímica en biología fue el biólogo alemán Jacques Loeb. Formado inicialmente como médico Loeb recorrió, durante su vida como investigador, un amplísimo espectro temático, que entre otros problemas incluyó la partenogénesis experimental y la regeneración en los vegetales. El punto común en sus variados trabajos experimentales fue el uso de procedimientos fisicoquímicos y de descripciones cuantitativas. En un libro publicado en 1906, Loeb define a los seres vivos como máquinas químicas, y señala que “nada impide suponer que las ciencias experimentales puedan lograr un día producir artificialmente máquinas vivientes”. Jacques Loeb emigró a los Estados Unidos de Norteamérica y allí editó una revista y contribuyó al desarrollo de un célebre instituto de investigación. El instituto es el Laboratorio de Biología de Woods Hole; la revista es el *Journal of General Physiology*, creada en 1918 y que se especializó en la descripción y el análisis de diversas propiedades biológicas mediante técnicas experimentales y matemáticas provenientes de la fisicoquímica, acorde a la tenaz metafísica de su editor.

Jacques Loeb y su revista son el ejemplo representativo de muchos otros científicos y de varias otras publicaciones que por esa época adop-

fesor Gottlieb, bacteriólogo inmigrado de Europa, solitario, prestigioso y temido. La fascinante y firme personalidad de Gottlieb concentra todas las ilusiones de Martin en un objetivo: la investigación científica. Pasa entonces a ser el alumno de Gottlieb, el único, y en los diálogos entre alumno y maestro vemos desplegarse la ideología científica que por esas épocas Jacques Loeb y su gente estaban difundiendo por Estados Unidos. Influenciado por su profesor, y tras las muchas peripecias de mente y de corazón a que lo conducía su fogosa juventud, Martin decide transformarse en un investigador. Asistimos entonces a las luchas que el joven aprendiz de científico debe emprender contra sus propias insuficiencias culturales, contra los defectos de su formación científica, y asistimos también a su descubrimiento maravillado de las matemáticas.

Cuando Martin, siendo un recién ingresado estudiante de medicina, pretende empezar a trabajar con Gottlieb, éste se niega. Y asistimos al siguiente diálogo:

“- ¿Ha estudiado usted Química Física?

- No, señor, pero estoy bastante enterado de la Química Orgánica.

- Química Orgánica! Química de acertijo! Química repugnante! Química de droguería! La Química Física es fuerza, es exactitud, es vida. Pero la Química Orgánica es cosa de friegaplatos. No; usted es muy joven todavía. Vuelva el año que viene.”

Esplendorosa, desmesurada e injusta diatriba, eco –sin embargo– de una época de intensa pasión científica. Mucho más adelante en el libro, Arrowsmith ya ha madurado y dado sus primeros pasos en la investigación científica. Entonces ocurre entre Arrowsmith y su profesor el diálogo siguiente, donde el doctor Gottlieb empieza diciendo:

“- Pero tengo que hacer una objeción al artículo que usted me envió. Dice usted en él *que la regularidad de la proporción en que desaparece la estreptolisina indica que puede hallarse una ecuación ...*

-Y, en efecto, puede hallarse.

-Entonces, ¿por qué no hizo usted la ecuación?

-Pues ... no lo sé ... No ando muy bien en matemáticas.

-En ese caso no debía usted haber publicado su artículo hasta saber bien las matemáticas.”

El talento de novelista de Sinclair Lewis hace que Arrowsmith lleve a cabo un gran descubrimiento científico que, sin embargo, no lo conducirá hacia la gloria. Pues, a pesar de su inteligencia, de su indudable capacidad de investigador, de su perspicacia, Martin no puede con la mala suerte. Luego de laboriosas investigaciones, en el momento en que cree tener suficiente evidencia para comunicar su hallazgo, se entera que el mismo descubrimiento acaba de ser comunicado por un científico del Instituto Pasteur de París. El científico de la novela era Felix d'Herelle y el descubrimiento fue el hallazgo de un virus capaz

de destruir bacterias: el bacteriófago. Ni este científico ni el virus son ficticios, y de hecho, d'Herelle descubrió el bacteriófago por 1915. Un virus que destruye bacterias parecía una posible vía de ataque contra las infecciones bacterianas, y Sinclair Lewis pone a su personaje Martin en medio de una epidemia en la que tiene ocasión de ensayar los efectos terapéuticos del bacteriófago. En la vida real, el bacteriófago de d'Herelle (abreviadamente llamado "fago") suscitó fuertes esperanzas terapéuticas que luego se vieron defraudadas.

Hacia el final del libro en el capítulo XXXVI, Martin Arrowsmith ha madurado y sufrido, el profesor Gottlieb está lejos, enfermo. Allí leemos que Martin "se inició en los misterios de la determinación del punto de congelación y de la presión osmótica, y trató de aplicar al estudio del fago las generalizaciones de Northrop sobre las enzimas.(...) Se sepultó en el estudio de las leyes matemáticas que permitían predecir los fenómenos naturales. Vivió en un mundo frío, exacto, de una austera materialidad, insoportable para aquellos que fundan la lógica de los hechos en sus impresiones personales. Cada día sentía mayor desprecio por los bautizadores de especies, por los compiladores de datos inconexos e inútiles (...)". Ese capítulo termina mostrando cómo el doctor Arrowsmith finalmente es capaz de resumir sus complejos datos experimentales sobre el bacteriófago, mediante la compacta ecuación matemática que a Gottlieb le hubiera gustado ver.

Muchas cosas hay en esta novela de Sinclair Lewis: las ingenuidades y esperanzas de los jóvenes científicos, la variada fauna psicológica de los investigadores, las coincidencias fortuitas en los descubrimientos científicos, las tensiones en el interior de los institutos de investigación. Pero por sobre todo, Lewis impregna a su novela con la ideología científica y la rica personalidad del doctor Gottlieb, y con la tenaz vocación científica de Martin Arrowsmith, vocación que es capaz de sobrevivir y reconstruirse tras los fracasos y las desilusiones.

El bacteriófago, que deja su traza en la ficción de Sinclair Lewis, habría de transformarse varias décadas después en uno de los personajes clave del desarrollo de la biología del siglo XX, y aunque no resultó ser el agente terapéutico que en un principio se esperó, suscitó investigaciones básicas que tuvieron las amplísimas repercusiones que luego veremos.

4. La enzimología, la genética y J. B. S. Haldane

A mediados del siglo XIX el viejo fenómeno de la fermentación alcohólica comenzó a ser interpretado como el resultado de la actividad celular. El estudio científico de este fenómeno, tan ligado a los placeres sensuales del alcohol –cantados en las cuartetos inmortales de Omar Khayyam– condujo directamente a la clave principal de los secretos de la vida. Fue una sorpresiva entrada al centro del escenario por una pequeña puerta lateral.

Büchner y Pasteur sostuvieron una famosa polémica sobre la naturaleza de la fermentación alcohólica. El centro de la polémica concernía a si la fermentación requería necesariamente que existiesen células vivientes mientras se llevaba a cabo, o si, por el contrario, era posible realizarla a partir de sustancias extraídas de las células. Los experimentos mostraron que sí era posible y le dieron la razón a Büchner. Para lograr fermentaciones en ausencia de células era necesario extraer de éstas ciertas sustancias desconocidas, que eran las que promovían las diversas etapas de las fermentaciones. Estas sustancias desconocidas fueron llamadas “fermentos” o “diastasas”, y luego “enzimas”, nombre que finalmente persistió. En la primera década del siglo XX se desconocía la naturaleza química de las enzimas, pero los métodos preconizados por gente como Loeb condujeron a una buena comprensión de su funcionamiento. Por 1902, el químico francés Victor Henri publicó las primeras descripciones cinéticas de la acción de las enzimas. En 1913, Leonor Michaelis, un fisicoquímico alemán, y Maud Menten, una médica canadiense, publicaron un detallado estudio sobre la acción de las enzimas. En su trabajo pusieron a punto técnicas de control del pH para el ensayo experimental de la actividad enzimática. Estas técnicas hicieron posible el vasto desarrollo que la enzimología adquirió en los años siguientes. En 1930, JBS Haldane publicó *Enzymes*, un pequeño y trascendente libro pleno de ideas en el que, entre otras cosas, el autor desarrolla la teoría matemática de la acción enzimática.

Un hallazgo fundamental fue que las enzimas eran catalizadores, esto es, sustancias que aceleran la velocidad de una reacción química, y que luego de la reacción resultan inalteradas y pueden ser reutilizadas. Otro hallazgo fue que estos catalizadores eran afectados (y eventualmente inactivados) por el pH y la temperatura. Un tercer hallazgo fue que eran refinadamente específicos respecto a las sustancias sobre las que actuaban; podían, por ejemplo, reconocer a sólo uno de un par de isómeros ópticos. Gracias a la teoría matemática, pudo adquirirse ya en las primeras décadas del siglo una buena noción de la “anatomía” molecular de las enzimas. En efecto, esta teoría matemática permitía, a partir de datos cinéticos, inferir el tipo de interacción molecular involucrada. Esto llevó a concebir a las enzimas como moléculas grandes

(macromoléculas), dotadas de sitios de reconocimiento, tanto para sus sustratos (las moléculas protagonistas de la reacción química que las enzimas catalizan) como para eventuales moléculas activadoras o inhibidoras. La capacidad de reconocer isómeros ópticos implicaba que los sitios de reconocimiento debían ser estructuralmente complejos y relativamente rígidos.

Ulteriormente se identificó la naturaleza química de las enzimas: estos catalizadores eran proteínas.

A partir del descubrimiento de estos catalizadores biológicos, la bioquímica comenzó a individualizarse respecto a la química orgánica. El descubrimiento de las enzimas mostró algo sorprendente, que los científicos no habían imaginado: *prácticamente todas las reacciones químicas que ocurren en el interior de una célula viva están catalizadas por enzimas*. Este descubrimiento invirtió lo que tal vez pudo haberse supuesto en un primer momento: no es que las células presenten algunas reacciones especiales que requieran catalizadores, sino que sólo pueden existir aquellas reacciones químicas para las que preexistan los correspondientes catalizadores. Esto puso bajo una óptica completamente diferente a la química de los seres vivos: la bioquímica pasó a ser la ciencia de las reacciones químicas catalizadas por enzimas. Una complicada sucesión de transformaciones químicas, como ocurre durante la fermentación alcohólica, era el resultado de un conjunto de enzimas cuya coexistencia en el espacio generaba una sucesión de transformaciones químicas en el tiempo.

De esta forma se entendió que las enzimas creaban las rutas por las que transitaban las distintas transformaciones moleculares en una célula viva. De estas transformaciones las células obtenían la energía que les permitía mantenerse vivas, y también los componentes con los que fabricaban sus propias moléculas, incluyendo macromoléculas como las enzimas. La generación de ese complejo entramado de reacciones químicas que sustenta la vida celular (entramado al que se da el nombre de "metabolismo") y el mantenimiento de la coherencia y el orden de este entramado, están rigurosamente condicionados por el extenso conjunto de enzimas que la célula dispone.

Las enzimas son las que seleccionan las transformaciones químicas que realmente tendrán lugar. Supongamos que un compuesto A puede transformarse en B, C o D, pero que sólo existe la enzima que cataliza la transformación A→C. En estas condiciones sólo ocurrirá la reacción A→C, aún siendo las otras dos reacciones físicamente posibles. Aquí entra una variable crítica: la temperatura. Reacciones como A→B y A→D podrían ocurrir sin enzimas y de modo perceptible, sólo a temperaturas incompatibles con la integridad estructural de las células y la mayoría de sus macromoléculas.

El orden que las enzimas imponen en el metabolismo celular mediante

su capacidad para seleccionar reacciones químicas, sugirió que estos catalizadores biológicos eran una realización física de un mítico objeto ideal: el demonio de Maxwell. A raíz de esto, brillantes científicos han reflexionado y debatido sobre los vínculos posibles de la acción enzimática con la termodinámica y con los demonios de Maxwell.

Este demonio fue inventado por el físico escocés James Clerk Maxwell por el año 1867, durante sus reflexiones sobre las propiedades estadísticas de los gases. En su libro sobre la teoría del calor, escribió el siguiente célebre párrafo:

“Uno de los hechos mejor establecidos de la termodinámica es que es imposible en un sistema cerrado por un envoltorio que no permita ni el cambio de volumen ni el pasaje de calor, y en el que tanto la temperatura como la presión sean las mismas por todas partes, producir ninguna desigualdad de temperatura o de presión sin la realización de un trabajo. Esta es la segunda ley de la termodinámica, y es indudablemente verdad en tanto nos refferamos a los cuerpos como masas, y no tengamos el poder de percibir o de manipular las moléculas individuales de las que están hechos. Pero si concebimos un ser cuyas facultades son tan agudas que pueden seguir el curso de cada molécula, este ser, cuyos atributos son esencialmente finitos como los nuestros propios, podría ser capaz de hacer lo que en el presente es imposible para nosotros. Hemos visto que las moléculas en un recipiente lleno de gas a temperatura uniforme se mueven a velocidades que no son en absoluto uniformes, aunque la velocidad media de un gran número de ellas, arbitrariamente seleccionadas, es casi exactamente uniforme. Ahora, permítasenos suponer que ese recipiente es dividido en dos porciones, A y B, por una división en la que hay un pequeño agujero, y que ese ser, que puede ver las moléculas individuales, abre y cierra este agujero de modo de dejar pasar sólo las moléculas veloces de A a B, y sólo las lentas de B a A. Él habrá entonces, sin ejecución de trabajo, aumentado la temperatura de B y descendido la de A, en contradicción con la segunda ley de la termodinámica.”

La existencia de vínculos entre los demonios de Maxwell y las enzimas ha sido sospechada reiteradamente por investigadores de primer nivel. Sin embargo, estos vínculos nunca han podido exceder el nivel de vagas insinuaciones, de aventurados golpes de intuición. Así, por ejemplo, en su libro sobre enzimas, Haldane escribe, algo misteriosamente, lo siguiente:

“Si las enzimas no actuasen como meros catalizadores, existiría la posibilidad de obtener suministros de energía libre desafiando la segunda ley de la termodinámica. Como hemos visto, todas las reacciones enzimáticas estudiadas hasta ahora obedecen esta ley. Sin

embargo, si algo análogo a los demonios de Maxwell existe fuera de los libros de texto, presumiblemente tenga las dimensiones de una molécula de enzima, por lo que las investigaciones que muestran que la segunda ley se cumple en el caso de la acción enzimática poseen un interés muy general.”

Y en 1948, en su libro sobre cibernética, Norbert Wiener también conecta, más misteriosamente aún, a esos famosos demonios con las enzimas:

“No hay razón para suponer que los demonios de Maxwell metaestables no existan de hecho; ciertamente puede ocurrir que las enzimas sean demonios metaestables de Maxwell, disminuyendo la entropía, quizá no por la separación entre partículas rápidas y lentas, sino por algún otro procedimiento equivalente.”

Apelando a la indiscutible autoridad intelectual de los autores de estos comentarios, pensemos que tras sus sospechas está la importante idea de que el orden biológico puede estar determinado por la existencia de estos catalizadores microscópicos, capaces de reconocer formas moleculares y de decidir qué reacciones habrán de ocurrir. De hecho, las enzimas utilizan las propensiones termodinámicas de las reacciones químicas, pero añaden a éstas sus propias capacidades de procesar información conformacional a la hora de realizar esas decisiones. Hay aquí una sugestiva interacción entre termodinámica, orden e información que parece estar reclamando una teoría que la abarque.

La catálisis enzimática, entonces, comenzó a mostrarse desde el inicio mismo del siglo XX como el mecanismo molecular íntimo con el que la naturaleza había implementado los engranajes químicos de la maquinaria celular. Y a la vez, comenzó a reflexionarse sobre el enigma del origen del orden biológico, sobre el hecho de que los sistemas moleculares de los seres vivos a la vez obedecen a la segunda ley de la termodinámica y son capaces de sustentar estructuras y funciones extraordinariamente organizadas.

Durante el final del siglo XIX y el comienzo del XX ocurrieron los desarrollos fundacionales de la genética y de la teoría cromosómica de la herencia. En 1865, Gregor Mendel publicó en la revista de la Sociedad de Historia Natural de Brno sus primeros resultados sobre la forma como se repartían los caracteres hereditarios sobre la descendencia (resultados que se condensan en la famosa “ley de la segregación independiente”). Este austríaco, monje del monasterio de Santo Tomás en Brno y profesor de ciencias naturales, había realizado en el pequeño jardín de su monasterio, una extensa y sistemática serie de experimentos de hibridación. En estos experimentos usó una variedad de arvejas y su metodología “manual” fueron las técnicas habituales del arte de la jardinería. Su metodología “intelectual” fue la sistemática descripción estadística de

los resultados y un gran esfuerzo de abstracción. Las “leyes de Mendel” publicadas por el monje no fueron reconocidas durante su vida. Sólo varios años después de su muerte, ocurrida en 1884, su trabajo sería descubierto gracias a un artículo de revisión bibliográfica en el que se indica que “un monje austriaco cree haber encontrado *relaciones numéricas constantes entre los tipos producidos por hibridizaciones*”. Esta cita despierta la curiosidad de varios botánicos que, independientemente, estudian los trabajos de Gregor Mendel y reproducen sus experimentos. Esto ocurría por 1900, y los botánicos eran Hugo De Vries, Karl Erich Correns y Erich von Tschermak. Los resultados de Mendel se ven confirmados y estos investigadores se ocupan de difundir enérgicamente la obra científica de su desconocido precursor.

El hecho de que los caracteres hereditarios pudieran transmitirse de modo independiente sugería que debían existir entidades “indivisibles” que codificaban en forma compacta la naturaleza de estos caracteres. Aparentemente, el primero en bautizar a estas entidades fue Wilhelm Johannsen, quien las llamó “genes”. Pero, ¿cuál era la ubicación física de estos hipotéticos genes? Naturalmente, desde que toda forma de vida estaba ligada a la estructura celular, estos genes debían emplazarse en algún sitio de las células. La respuesta la dio el embriólogo estadounidense Thomas Hunt Morgan. Él mostró mediante sus estudios sobre la mosca del vinagre, que la existencia de caracteres hereditarios dependía de la presencia de ciertas regiones en los cromosomas de las células germinales. Estos hallazgos establecieron las bases celulares de la herencia, y condujeron a la distinción entre genotipo y fenotipo. El genotipo designa a la información genética residente en los diversos cromosomas; en cambio el fenotipo designa al conjunto de propiedades morfológicas, o químicas, o aún funcionales, que el organismo exhibe.

La enzimología y la genética se criaron firmes y sólidas, pero representaban dos mundos que casi no contactaban. Por los mismos años, ambas ciencias fueron construyéndose y fueron refinando sus metodologías. Hacia finales de la década de 1920, la enzimología había establecido sus fundamentos experimentales y su teoría matemática. Por la misma década, la genética había logrado ubicar muchos de los genes de la mosca *Drosophila* en lugares precisos de sus correspondientes cromosomas; asimismo, diversos desarrollos inspirados en los hallazgos de Mendel habían comenzado a construir una detallada teoría matemática de la estructura genética de las poblaciones.

La enzimología enfocaba sobre todo al individuo celular, si bien su método implicaba la extracción de las enzimas mediante destrucción de las células y su ensayo *in vitro*. La escala de tiempo de los fenómenos estudiados por la enzimología iba de los milisegundos a las horas, que son los tiempos típicos de los eventos de la fisiología celular.

La genética se concentraba en los procesos hereditarios, y si bien los caracteres heredados se manifestaban en el individuo mediante procesos bioquímicos, la escala de tiempo de los fenómenos estudiados por la genética se mide en términos de generaciones, y esto recorre de horas a años.

Usualmente, los investigadores en enzimología, por su tipo de entrenamiento e intereses, no solían hacer contribuciones originales a la genética. Recíprocamente, los genetistas no solían estar preparados ni motivados para realizar aportes originales a la enzimología. J.B.S. Haldane fue una notoria excepción a esta regla. Su padre, John Sanderson Haldane, fue uno de los fundadores de la moderna fisiología respiratoria y el inventor de una lámpara de seguridad que salvó miles de vidas de trabajadores en las minas de carbón. El joven John Burdon Sanderson Haldane (JBS en la jerga de sus contemporáneos y de sus biógrafos) resultó ser un extraordinario y exótico científico. Durante su adolescencia, su afortunada condición familiar le permitió participar, junto con su padre y Archibald Vivian Hill, en las primeras medidas experimentales de la saturación de la hemoglobina con el oxígeno. De estos experimentos nació la célebre ecuación de Hill, con la que se describe la curva que resume el experimento. De estos experimentos nace, también, la noción de cooperatividad en la unión de una macromolécula (como la hemoglobina) y un ligando pequeño (como el oxígeno). Brillante estudiante, pero con metas erráticas, JBS aprovechó, según él mismo testimonia, la caótica organización que por esos tiempos tenía el Colegio de Eton para dotarse de una formación versátil, que aunaba múltiples disciplinas que no solían estar reunidas en el mismo *curriculum*. Esto luego le permitió poseer conocimientos sólidos de química, fisiología, matemáticas y genética. Como algunos otros grandes científicos, JBS Haldane pudo permitirse el lujo de nunca graduarse.

Haldane era un hombre de múltiples facetas: a la vez, profundo conocedor de la cultura griega, erudito admirador de la poesía utópica de William Blake, militante político, sujeto de sus propios experimentos sobre los efectos fisiológicos de la falta de oxígeno, comentarista mordaz y anticonvencional, ironizador temible. Era un generador incesante de ideas novedosas, muchas de ellas expuestas en breves escritos destinados a difundir el conocimiento científico entre el público general. Es por eso que su nombre aparece ligado a tópicos tan diversos como la respiración en condiciones de baja presión de oxígeno, el origen de la vida en la Tierra, o la forma cómo las condiciones físicas en que viven los animales y las plantas condicionan sus escalas anatómicas. Sin embargo hay áreas en las que las contribuciones de JBS Haldane han resultado especialmente trascendentes: la enzimología y la genética de la evolución. Resumió sus aportes a estas áreas en dos libros: el ya mencionado *Enzymes* de 1930, y *The Causes of Evolution* publicado en

1932. El propósito de Haldane en los trabajos que reúne en este último libro, fue desarrollar modelos matemáticos que integrasen los mecanismos evolutivos derivados de la teoría de Darwin, con los conocimientos recientes sobre las leyes de la herencia. Sus aportes en este tema lo hacen integrar, con Ronald Fisher y Sewell Wright, el triunvirato fundador de la teoría matemática de la evolución.

La enzimología y la genética, tan separadas en general, convergen en la obra de JBS Haldane, quien, en muchos sutiles comentarios dispersos en sus escritos (y en especial en un libro semidivulgacional sobre genética humana), aventuraba conjeturas sobre vínculos necesarios entre esas dos clases de conocimientos biológicos. En particular, el estudio de las enfermedades genéticas, insistía JBS, podía ser una clave para mostrar el vínculo necesario entre la bioquímica y la genética.

Años después, por 1946, los resultados experimentales de George Beadle y Edward Tatum, obtenidos en el hongo *Neurospora*, mostraron una inesperada conexión entre la enzimología y la genética. Estos experimentos, que combinaban las técnicas de la genética (en los que era un experto Beadle) y las técnicas del cultivo de microorganismos en medios químicamente definidos (especialidad de Tatum), los llevan a postular que a cada gen corresponde una enzima. Esto significa que a cada unidad responsable de la transmisión de caracteres hereditarios de un individuo a otro (esto es, a cada gen), se le debía asociar una enzima responsable de alguna transformación química específica, integrante normal de la bioquímica de los individuos celulares. A partir de ese momento, el postulado “un gen, una enzima” se transforma en un puente tendido entre dos mundos antes casi incomunicados.

Los aportes científicos de JBS Haldane simbolizan la forma cómo las grandes improntas que el siglo XIX impuso sobre la biología se encaminaron en tendencias definidas durante la primera mitad del siglo XX. Su obra contenía gérmenes que desplegarían toda su vitalidad a partir de 1950. Además, tiene el mérito de ser quien, quizá con más claridad, enunció la ley fundamental que rige el progreso científico. En efecto, al comienzo de un artículo titulado “Porvenir de la Biología”, JBS Haldane escribía: “Al predecir el futuro de las investigaciones científicas, notamos una ley general: siempre ocurre lo inesperado.”

La ciencia del control

1. La homeostasis

No cabe ninguna duda de que uno de los fundadores de la biología moderna es el fisiólogo francés Claude Bernard. Su libro *Introducción al estudio de la medicina experimental*, publicado en 1865, fue y sigue siendo una insoslayable referencia metodológica. Su trabajo científico nos dejó como legado un conjunto de experimentos inmortales; también nos dejó un conjunto de ideas que definieron los postulados sobre los que se asentó la fisiología moderna.

Digamos, de paso, que la leyenda afirma (quizá verazmente) que el joven Claude Bernard no quería ser científico sino artista. Su afán era escribir obras teatrales, cosa que comenzó efectivamente a hacer. Esta leyenda señala que fueron lectores de sus esbozos de presuntas obras de teatro quienes afectuosamente orientaron a Bernard hacia los estudios científicos. Es invaluable lo que las ciencias biológicas deben a estos sabios consejeros. En cambio Claude Bernard, según se dice, nunca dejó de sentir cierto pesar por no haber sido más calurosamente aceptado en el mundo del arte dramático.

Resignado, el joven Bernard ingresó en la Facultad de Medicina de la Universidad de París. La fisiología, ciencia que estudiaba el funcionamiento de los organismos, capturó vehementemente su atención. El conocimiento de François Magendie lo introdujo en el mundo de la investigación experimental, y allí comenzó para él una nueva vida. Pronto habría de convertirse en un virtuoso experimentador, y en uno de los más profundos pensadores de la biología.

Una de sus ideas centrales era la necesidad de considerar a la célula como la unidad funcional de los fenómenos de la vida. Esto implicaba que aún en complejos organismos multicelulares, como un reptil o un mamífero, los elaborados mecanismos de regulación de la fisiología estaban al servicio del mantenimiento de la vida celular. Por lo tanto, la vida de la célula debía guardar las claves para explicar la fisiología de los organismos en cualquier escala de complejidad. Bernard sostenía que en las células que poseían núcleo, las dos cuestiones decisivas para la vida celular, la herencia y el ambiente, se reflejaban en dos estructuras celulares diferentes: el núcleo y el citoplasma.

Al igual que tantos científicos de esos tiempos, insistió en la necesidad de importar al territorio de los estudios biológicos, las técnicas de la química y de la física. Destacaba el hecho de que la célula es una maquinaria fisicoquímica que está, en general, lindante con un medio ambiente que interactúa con ella intercambiando –precisamente– variables fisicoquímicas (por ejemplo, sales, azúcares, pero también variables más abstractas como la temperatura o la presión osmótica). Esa interacción entre las células y sus ambientes se lleva a cabo mediante el lenguaje común de sus propiedades físicas y químicas: la célula y su ambiente “dialogan” en términos de temperaturas, presiones osmóticas, concentraciones de azúcar, presiones parciales de oxígeno, o potenciales eléctricos, entre otros.

En los organismos unicelulares como las bacterias o los protozoarios, el medio con el que las células interactúan es usualmente el agua de una laguna, o de un río, o de un mar. Estos diferentes medios acuosos proponen a las células diversos problemas fisiológicos, que éstas deben resolver para poder mantener su integridad funcional y estructural. De estos medios acuosos las bacterias y los protozoarios extraen sus alimentos y a ellos vierten sus desechos.

En los organismos multicelulares complejos, como es el caso de los vertebrados, existen sistemas circulatorios que consiguen aportar un medio acuoso a las diversas células que componen los tejidos del organismo. Por ejemplo, en el ser humano la sangre circulante posee células (los glóbulos rojos) que flotan en un medio llamado plasma; estas células están especializadas en transportar oxígeno entre los alvéolos pulmonares y la intimidad de los tejidos. El plasma es un medio acuoso en el que están disueltas una gran variedad de moléculas y de iones. Este plasma es el medio ambiente líquido con el que nuestras células establecen sus diálogos químico-físicos.

Según la célebre imagen de Macallum, los organismos terrestres son los descendientes de organismos marinos que conquistaron la vida aérea acarreado consigo el mar y ubicándolo en el interior de sus sistemas circulatorios. La imagen de Macallum no es exacta en ningún detalle, ni quizá los seres terrestres evolucionaron de esa forma, pero es una

bella imagen, que enfatiza un hecho fisiológico central: la necesidad de un medio ambiente líquido interno, al servicio de las células que yacen inmóviles en la intimidad de los tejidos.

Desde el punto de vista físico, la vida aérea ofrece en general más incertidumbre que la vida acuática. El agua es un gran regulador térmico y químico. Los medios ambientes acuosos, y extensos, amortiguan los cambios de temperatura y de composición química; los organismos que habitan en esos medios se encuentran ante una relativa constancia de las condiciones fisicoquímicas que los rodean.

El aire, en cambio, permite cambios térmicos abruptos en el término de pocas horas (piénsese en las variaciones de temperatura de las regiones desérticas entre el día y la noche) e incluso temperaturas muy por debajo del punto de congelación del agua. Dentro del enorme conjunto de los animales que viven fuera del agua, una gran cantidad no es capaz de controlar la temperatura de sus cuerpos; en estos seres, sus actividades fisiológicas están a merced de los cambios de temperatura. La incesante actividad de las hormigas durante un tórrido día de verano, comparada con su inactividad un helado día de invierno, da un ejemplo de este sometimiento a las condiciones exteriores.

A partir de cierto nivel de complejidad orgánica, los animales comienzan a ser capaces de controlar su temperatura corporal. También controlan otras variables, como es el caso de la acidez (medida por el pH) o el nivel de glucosa de su sangre. Claude Bernard puso en evidencia algunos de los mecanismos usados por los animales para mantener constantes esas variables internas. A diferencia de lo que ocurría con los animales acuáticos, aquí la constancia de las condiciones fisicoquímicas es impuesta desde dentro. Un ser humano mantiene una temperatura corporal de 37 grados Celsius en el seno de sus tejidos, con independencia de que habite en una isla del trópico o en la ciudad de Montevideo. De modo análogo, la concentración de glucosa en la sangre que irriga su cerebro será de alrededor de 1 gramo por litro, y la acidez de su sangre se mantendrá muy próxima a $\text{pH}=7,4$. La constancia de la temperatura corporal y de la fisicoquímica sanguínea aseguran que las células de los tejidos realizan sus procesos fisiológicos en condiciones prácticamente constantes (esta constancia es promedial, existiendo ciertas periodicidades a la vez que fluctuaciones aleatorias que modifican levemente estas variables internas).

El hecho de que los exponentes más avanzados y complejos de la evolución de la vida en la Tierra posean estas condiciones de constancia, llevó a Claude Bernard a la noción de que la libertad para conquistar la mutable superficie de nuestro planeta por parte de individuos complejos, sólo pudo obtenerse una vez que los organismos “aprendieron” a mantener constantes ciertas variables quimicofísicas esenciales, noción que resumió en su famoso aforismo: *“La constancia del medio interior es la condición de la vida libre”*.

Las ideas centrales de Bernard fueron desarrolladas años después por el fisiólogo norteamericano Walter Cannon. Este fisiólogo creó el concepto de *homeostasis* para describir, a la vez, la constancia de las variables fisiológicas y *al complejo conjunto de mecanismos de control que el organismo utiliza para la regulación de esas variables*. En un libro llamado *La sabiduría del cuerpo*, publicado en 1932, Cannon describe los refinados mecanismos de control existentes en los animales. La perfección de los mecanismos de control fisiológicos usados para retener dentro de rangos aceptables a ciertas variables fisiológicas (como la tasa de oxígeno de la sangre arterial, la acidez sanguínea, la presión arterial, la concentración de glucosa en la sangre, el volumen sanguíneo total, el volumen de sangre que irriga al cerebro por unidad de tiempo, así como también la temperatura corporal o el flujo de luz sobre la retina), pone en evidencia un hecho fundamental y perturbador: estos sutiles mecanismos adquieren una clara lógica si se explican desde la óptica de sus objetivos, de sus finalidades. Las complicadas respuestas hemáticas, cardiovasculares, neurales y endócrinas con las que un ser humano responde ante una hemorragia quedan lógicamente reunidas y explicadas a la vista de sus objetivos finales: restaurar en primer lugar el volumen de sangre que irriga al cerebro, y en segundo lugar el volumen total de sangre. Esto es perturbador porque los objetivos finales están totalmente ausentes de la teoría de la evolución en su versión post-Darwin, y por consiguiente parecen poner en evidencia una potencial flaqueza de las teorías seleccionistas. *¿Cómo es, entonces, que los seres vivos desarrollan sistemas de control que parecen gobernados por la finalidad?* Veremos que esta es una pregunta que hoy en día parece tener distintos niveles de respuesta. En la próxima sección se muestra un nivel de respuesta que establece algunas condiciones necesarias. Más adelante, y en particular en el capítulo 4, se mostrará otro nivel de respuesta, que liga esta pregunta a la existencia de cierto tipo de configuraciones moleculares.

2. Homeostasis y evolución

A partir de las concepciones de Claude Bernard y Walter Cannon, la fisiología se convierte naturalmente en la ciencia de las regulaciones, y su lógica es la de los mecanismos “teleológicos”, esto es, al servicio de finalidades. Mecanismos de esta clase son los procesos que aseguran la constancia del nivel de glucosa sanguínea, o de la presión arterial. O los procesos que preparan a un animal para el combate o la huida.

Estas concepciones extendieron al dominio fisiológico lo que era desde siglos antes evidente en el diseño anatómico. La plena comprensión de casi todos los aspectos del diseño anatómico se adquiere una vez que se advierten los objetivos del mismo: la anatomía del cristalino está al

servicio de la formación de una imagen nítida sobre la retina; la anatomía de las cavidades cardíacas y de sus válvulas está al servicio de la generación adecuada de las presiones que aseguran una circulación eficaz de la sangre. De modo análogo, los mecanismos fisiológicos se explican por su finalidad: el control fisiológico del diámetro de la pupila consigue mantener casi constante el flujo de luz que ingresa al globo ocular; la sincronización espacio-temporal de la contracción del músculo cardíaco consigue una eyección óptima de la sangre. Esta enumeración podría continuar hasta casi agotar la morfología y la función de todos los órganos presentes en todos los seres vivos de nuestro planeta.

Estas justificaciones por la finalidad, estas explicaciones teleológicas –con sus intensas reminiscencias lamarckianas– resultaban perturbadoras y molestas, especialmente en tiempos en que se consolidaba la concepción darwiniana de la evolución. El evolucionismo seleccionista a la Darwin tenía como premisa que ninguna propiedad morfológica o funcional podía ser explicada por su finalidad. Por ejemplo, en este marco explicativo, el cristalino no fue en realidad fabricado para proyectar imágenes sobre la retina sino que miles de años de evolución, y el ensayo de millones de cristalinos imperfectos determinaron la supervivencia de aquellos animales dotados de cristalinos con buen enfoque. Estos animales podían, por ejemplo, ver bien qué comer, de quién huir y con quiénes acoplarse sexualmente. Los que no hacían bien estas cosas, por portar imperfectos cristalinos, ya no están entre nosotros. Y sus cristalinos inadecuados desaparecieron hace mucho tiempo del catálogo anatómico de nuestro planeta.

El carácter un tanto inquietante de “la sabiduría del cuerpo” para la doctrina de la evolución generó una contraofensiva interesante: la búsqueda de imperfecciones, o de “errores” funcionales y anatómicos que no pudiesen ser explicados más que como accidentes evolutivos, o eventualmente como atavismos. Así fue cómo anatomistas y fisiólogos comenzaron a describir estructuras supuestamente atávicas. Estos accidentes evolutivos iban desde pequeños estigmas anatómicos sin importancia funcional, hasta enormes imperfecciones capaces de generar desajustes que podían incluso conducir a la extinción de la especie. En los seres humanos se señalaron, entre otros, el “tubérculo de Darwin” en el pabellón auricular, o las regiones de la corteza cerebral responsables de comportamientos agresivos e irracionales, supuestamente desajustados con nuestro estilo intelectual.

Pero es claramente imposible desconocer que “la sabiduría del cuerpo” es la que domina el trazado global de la anatomía y la fisiología de los organismos; negar esto es negar una de las características más notables de los seres vivos. Este hecho puso entonces en un primer plano la necesidad de confrontar el finalismo aparente del diseño orgánico, con los mecanismos de la evolución. ¿Podría esta confrontación terminar

mostrando compatibilidad entre el finalismo visible y los mecanismos “ciegos” de la evolución darwiniana? Tal como queda implícito en el ejemplo previo acerca del perfeccionamiento del cristalino, esta compatibilidad podría ser posible en principio si se verifican al menos dos condiciones: a. que exista un mecanismo generador de mutaciones en el genotipo capaces de manifestarse en el fenotipo; b. que la escala de tiempo evolutivo permita explicar la convergencia hacia sistemas anatómicos y funcionales muy ajustados a los diversos ambientes.

3. La retroalimentación

Los estudios de los fisiólogos mostraron que los organismos utilizaban abundantemente un procedimiento de control, hoy en día llamado “retroalimentación negativa” (o “*feedback* negativo”). Este procedimiento se basa en la capacidad de un sistema para reducir las perturbaciones que afectan el valor de ciertas variables relevantes. Un ejemplo natural, verificable por el lector sobre su propio ojo, es el control del diámetro pupilar: una iluminación intensa reduce el diámetro, mientras que en condiciones de relativa oscuridad la pupila se dilata. En este ejemplo, la variable mantenida es el flujo de luz sobre la retina. En este sistema de control, el organismo pone en juego elaborados dispositivos neuromusculares. La retroalimentación negativa es un proceso básico de la homeostasis, y es el responsable de que ciertas variables se mantengan estables antes las perturbaciones usuales. Este proceso tiene, sin embargo, un limitado rango de respuesta, y cuando las perturbaciones exceden ciertos límites deja de ser operativo.

Existe en los seres vivos también un proceso llamado “retroalimentación positiva” (también “*feedback* positivo”). En esta situación, la perturbación de una variable fisiológica se exagera: si su valor aumenta, ese aumento promoverá un ulterior aumento, y así sucesivamente; si disminuye, esa disminución promoverá una ulterior disminución, y así hasta la extinción de la variable. La fisiología utiliza la retroalimentación positiva para procesos “explosivos” de corta duración. La exacerbación de la intensidad de las contracciones uterinas durante el parto es un ejemplo de retroalimentación positiva. En general lo son todos los procesos fisiológicos expulsivos (como la eyaculación, la micción o la defecación). Escasas en la fisiología, las retroalimentaciones positivas son comunes en la patología, donde se presentan como el complejo juego de círculos viciosos con que los patólogos explican el desarrollo de las enfermedades.

Por cierto que estos sistemas de retroalimentación pueden natural o artificialmente instalarse en fenómenos de cualquier nivel de complejidad. Un bonito ejemplo está dado por la situación a la que llamaré *fenómeno de De Latil*. La situación que veremos fue presentada por el escritor francés Pierre de Latil en un fascinante y extraño libro llama-

do *El pensamiento artificial*, publicado en la década de 1950. He aquí la situación: usted está esperando un ómnibus junto a algunas otras personas. El ómnibus no pasa a la hora en que debería, se retrasa. Las personas continúan llegando a la parada. Finalmente el ómnibus llega y usted nota que va más lleno que de costumbre. Lo detienen, y el ómnibus debe esperar que suban todos los pasajeros. Al haber más gente que lo usual esperando en la parada, permanece detenido más tiempo. Luego reemprende su viaje hasta la próxima parada. Allí se encuentra con mucha más gente esperando que lo habitual. Mientras esa gente sube, el ómnibus exacerba su retraso. Y así sucesivamente. Un ligero retraso inicial determina acontecimientos que empeoran la situación y lo aumentan. El retraso ejerce una retroalimentación positiva sobre sí mismo.

Supóngase que usted, que ahora conoce el fenómeno de De Latil, deja pasar ese ómnibus retrasado y repleto. ¿Con qué puede encontrarse? Puede ocurrir (siempre que usted no esté en una de las paradas iniciales) que antes de lo previsible pase el siguiente ómnibus considerablemente más vacío. ¿Por qué? Porque en las precedentes paradas ese ómnibus se encontró con menos gente y permaneció detenido menos tiempo que lo usual. Así, llega a su parada más rápido y más vacío que lo normal. Pero en su parada quizá sólo está usted, por lo que el ómnibus se adelanta aún más. Nótese que aquí también estamos ante una retroalimentación positiva, donde el adelanto se incrementa en cada parada. Si los conductores no corrigen la situación (permutando sus posiciones, por ejemplo) no sería raro que ambos ómnibus marchasen casi juntos durante largos trayectos, uno retrasado y lleno, el otro adelantado y casi vacío.

Los biólogos sabían que estos mecanismos de retroalimentación no operaban sólo sobre las variables internas de los organismos. A través de actividades sensoriales y motoras del sistema nervioso, los animales podían utilizar diversas estrategias de retroalimentación para ajustar su comportamiento frente a variables ambientales, y en particular frente a presas o agresores. Un águila avista a un conejo y se lanza sobre él; el conejo la oye, luego la ve y huye, velozmente zigzaguea, vuelve sobre sus pasos, trata de evitar al águila, pero al final fracasa, y el águila lo aprehende entre sus garras. En este tan natural y triste proceso, los dos protagonistas, la presa y el depredador, ponen en juego mecanismos de retroalimentación que ajustan sus conductas motrices a objetivos precisos: en el caso del águila, contactar con la posición del conejo, y en el caso del conejo, evitar la cercanía del águila. En nuestro ejemplo, uno de los procesos de retroalimentación fue más eficaz que el otro. Estos procesos de retroalimentación donde el ajuste se hace respecto a objetivos variables se conocen en las ciencias de la ingeniería con el nombre de "servomecanismos". Ejemplos como el referido mostraron a los ingenieros que los sistemas biológicos operaban como servomecanismos con un altísimo grado de eficacia y miniaturización.

Hacia el final de la década de 1930, con el mundo ensombrecido por la inminencia de la guerra, había muchos científicos involucrados en encontrar procedimientos óptimos para la defensa de la población civil contra ataques aéreos. Por ejemplo, en 1938 JBS Haldane publicó un conocido trabajo evaluando las condiciones en que convenía agrupar a los habitantes de una ciudad en refugios durante un raid enemigo (este trabajo fue parcialmente reproducido en el famoso libro *Matemáticas e imaginación*, de Edward Kasner y James Newman, reeditado en 1985 por Borges en su Biblioteca Personal). No resulta claro para el lector si este artículo de Haldane –originalmente publicado en la revista *Nature*– es una seria y rigurosa teoría matemática, o una cruel ironía, en el estilo de la modesta proposición de Swift. Casi seguramente es ambas cosas a la vez. Pero en todo caso, este texto de Haldane testimonia sobre una creciente inquietud en comprender las condiciones de defensa óptimas contra raids aéreos. La defensa antiaérea involucraba la posibilidad de acertar con fuego antiaéreo a blancos móviles. El caso en que un artillero debe anticipar al disparar su cañón la posición en que va a estar un avión enemigo, es semejante a las situaciones en las que las aves de presa muestran toda su eficiencia. El águila que persigue al conejo, cuando se lanza sobre él, ha hecho un cómputo que anticipa la posición la presa. El águila puede errar si una vez que se lanzó para atraparlo es detectada por el conejo y éste es capaz de un rápido cambio de la dirección de la corrida. De modo análogo, el artillero apunta su cañón anticipando dónde va a estar el bombardero y dispara hacia un espacio vacío. Si en el intervalo apropiado, el avión cambia de dirección (o si el cálculo del artillero no fue bueno) el proyectil yerra el blanco.

Estos problemas de artillería preocupaban especialmente a Norbert Wiener, el célebre y precoz matemático de Harvard. Este célebre superdotado de la matemática estadounidense era hijo de Leo Wiener, profesor de lenguas y literatura eslavas de la Universidad de Harvard. Cuando en 1913, a la edad de 18 años, Norbert Wiener recibió su doctorado en Matemática con una tesis sobre los sistemas lógicos de Schroeder y de Whitehead y Russell, su padre Leo escribió una carta a Bertrand Russell gestionando una estadía para su hijo en Cambridge. Russell transcribe esta carta en su *Autobiografía*. Hablando de la formación de su hijo Norbert, en un lugar de su carta el profesor Leo Wiener dice lo siguiente: “Aparte de una amplia y clásica educación liberal, que incluye el griego, el latín y las lenguas modernas, ha seguido un concienzudo curso en ciencias, y, en cuanto a las matemáticas, ha estudiado los cálculos diferencial e integral, ecuaciones diferenciales, la teoría de ecuaciones de Galois y algunas ramas del álgebra moderna (bajo el profesor Huntington). En filosofía ha cursado estudios con los profesores Royce, Perry, Palmer, Münsterberg, Schmidt, Holt, etcétera, en las universidades de Harvard y Cornell.” Y aquí Bertrand Russell hace una llamada al texto, y comenta

en el pie de la página: “No obstante lo cual, el muchacho resultó bien.”

A fines de la década de 1930, además de estar interesado en esos temas de tecnología bélica, Wiener (ya célebre por sus trabajos sobre series temporales y transformadas de Fourier) estaba fuertemente motivado por los mecanismos de regulación de la fisiología. En su misma universidad estaba Walter Cannon (el autor del célebre libro sobre “la sabiduría del cuerpo” que mencionábamos previamente), lo que dio a Wiener la oportunidad de vincularse a fisiólogos que investigaban diversos mecanismos homeostáticos. Uno de estos fisiólogos fue el mexicano Arturo Rosenblueth, de quien Wiener se volvió un amigo cercano. Años después, y debido a este vínculo, Wiener pudo realizar algún trabajo de investigación experimental en el prestigioso Instituto de Cardiología que había fundado en la ciudad de México el gran cardiólogo Ignacio Chávez. De estos y otros trabajos, Wiener obtuvo cierta experiencia personal sobre los problemas planteados por un concreto y complejísimo dispositivo biológico, como es el caso del sistema cardiovascular.

En ese ambiente de búsqueda de ideas generales y de innovaciones creado en torno a la figura de Cannon, Rosenblueth tuvo a su cargo una actividad “social” que habría de tener vastas repercusiones en la segunda mitad del siglo XX. Convencido, como tantos biólogos de fines de los años 30, de que era importante crear instancias de interacción entre científicos de diferentes disciplinas, Arturo Rosenblueth organizó una serie de reuniones mensuales que Wiener describe así:

“En aquellos días, el doctor Rosenblueth, que fue colega y colaborador del fallecido doctor Walter B. Cannon, dirigió una serie de reuniones mensuales donde se discutía sobre el método científico. La mayor parte de los participantes eran jóvenes científicos de la Harvard Medical School y nos reuníamos para cenar haciendo mesa redonda en Vanderbilt Hall. La conversación era animada y sin restricciones. No había lugar para que ninguno pudiera mantenerse en posturas formalistas. Después de la comida, alguno de los presentes –bien de nuestro grupo o bien un invitado– leía un escrito sobre algún tema científico, generalmente uno en el que predominaran cuestiones de metodología. Después el orador tenía que aceptar el reto de una aguda crítica, benévola pero sin limitaciones. Era una catarsis perfecta para las ideas medio cocidas, para la autocrítica insuficiente, la exagerada confianza en sí mismo y la pomposidad. Los que no podían soportar el arpón ya no volvían, pero entre los primeros habituales de estas reuniones hay más de uno de nosotros que piensa que fueron una contribución importante y permanente a nuestro desarrollo científico.”

Esto lo escribe Wiener en la introducción de su libro *Cibernética*, cuyo subtítulo es “Control y Comunicación en el Animal y la Máquina”, publicado en inglés por la editorial Hermann de París en 1948. De este

libro importante y complejo, quizá lo que más repercusión haya tenido es su título. La palabra “cibernética” fue propuesta por Wiener como una clave compacta para describir todo lo relativo a la ciencia del control en animales y en máquinas. Implícita en esta conjunción estaba la idea de que pueden existir leyes generales concernientes a las regulaciones, y que sean aplicables a la vez a los seres vivos y a los artefactos humanos. Por ejemplo, al control motor en un ave de rapiña y a un sistema de defensa antiaéreo, digamos. La palabra cibernética ha sido degradada por el tiempo, y se ha transformado en una caricatura algo alejada de su contexto inicial. El libro de Wiener, en cambio, permanece complejo y rico en ideas sólo parcialmente exploradas. Este libro recorre desde sutiles tópicos matemáticos de la mecánica estadística, hasta las habilidades lógicas de los cerebros humanos y de las máquinas computadoras. Entre otros temas, incluye un capítulo sumamente técnico donde presenta una teoría matemática sobre el contenido de información de un mensaje (también en 1948 Claude Shannon publicó su versión de la teoría de la información, en la que hay algunos puntos de contacto con los resultados de Wiener).

Sus reflexiones sobre la organización de los seres vivos hacen que Wiener incluya en *Cibernética* una mención –que hemos transcripto en otro capítulo– a un vínculo posible entre la catálisis enzimática y los demonios de Maxwell. Quizá Norbert Wiener intuía, al igual que hombres como Leon Brillouin y Denis Gabor, que esa mitad del siglo XX estaba invitando a profundizar la investigación en un área trascendente e inexplorada: la termodinámica de la información. Y que en esa investigación, la organización de los seres vivos podría tener el rol orientador que, a mediados del siglo XIX, las máquinas térmicas tuvieron en el desarrollo de la termodinámica clásica.

4. Las máquinas de W.R. Ashby

A comienzos de la década de 1940, las ciencias de la homeostasis adquirieron en Inglaterra un color particular. Una gran tradición en investigaciones sobre la anatomía y la fisiología del sistema nervioso poseían las Islas Británicas. Allí estaban grandes investigadores como C. Sherrington, W.E. Le Gros Clark y J.Z. Young, entre muchos otros. También la neurología allí poseía una sólida tradición de eficacia. Sin embargo, en el campo de la psiquiatría los investigadores británicos compartían las mismas desazones, y los mismos desalientos, que sus otros colegas del mundo: las enfermedades de la mente, en particular las psicosis, resultaban incomprensibles (y por lo tanto insuficientemente tratables a pesar de ciertos importantes avances empíricos). William Ross Ashby era un psiquiatra inglés, que asumió que la base de la insuficiencia terapéutica de la psiquiatría era la incapacidad de

la ciencia en general para enfrentarse al tipo de sistema complejo que es un cerebro humano. Y en tal sentido supuso que esta incapacidad no era circunstancial, dependiente de singulares propiedades de las enfermedades mentales, sino –por el contrario– que se trataba de una incapacidad metodológica, compartida por las ciencias que se ocupan de sistemas organizados, en los que hay múltiples variables que se influyen mutuamente. En esta categoría entran, además de las actividades del cerebro humano, los sistemas sociales, las interacciones ecológicas, los procesos económicos, entre muchos otros fenómenos.

Ashby trabajaba en un hospital psiquiátrico llamado Barnwood House, situado en Gloucester. Según se relata, para acceder a su laboratorio era necesario franquear dos puertas consecutivas, cada una con su cerrojo; en esos tiempos, no todos los pacientes internados en Barnwood House eran inofensivos. En este laboratorio, además de escribir sus artículos científicos, Ashby avanzaba en la construcción de una extraña máquina a la que bautizaría con el nombre de “homeóstato”.

Esta máquina –que en su época hizo de Ashby una especie de doctor Frankenstein electricista– fue importante pero, permítaseme enfatizar esto, no fue mucho más que un *gadget* accesorio, una ilustración electro-mecánica de ideas profundas. Ashby difundió estas ideas en varios artículos y luego las expandió en un libro célebre llamado *Proyecto para un cerebro*, publicado en 1952. En él analiza las propiedades que *necesariamente* debería poseer un sistema capaz de ejercer un control homeostático sobre ciertas variables críticas. Escribe Ashby en el Prefacio:

“Este libro no es un tratado sobre los mecanismos cerebrales, sino la solución que propongo a un problema específico: el origen de la capacidad que tiene el sistema nervioso de dar origen a un comportamiento adaptativo, capacidad verdaderamente única.”

Y luego agrega:

“(...) existe actualmente una lógica bien desarrollada de los mecanismos puros, tan rigurosa como la geometría y que parece habrá de desempeñar en nuestra comprensión de los complejos sistemas de la biología el mismo papel que la geometría desempeña respecto a la astronomía”.

En ese mismo prefacio, también Ashby da a conocer su nítida opinión sobre el papel de la matemática en su teoría:

“Por haber experimentado la confusión que tiende a surgir siempre que tratamos de poner en relación unos mecanismos cerebrales con el comportamiento observado, me había fijado de antemano la norma de no aceptar nada que no pudiera enunciarse en forma matemática, ya que solamente con este lenguaje puede uno estar

seguro de que al ir adelantando no cambia inconscientemente el significado de los términos, añade supuestos nuevos ni se desliza de ninguna otra manera hacia el reino de la confusión.”

El homeóstato fue la máquina diseñada para ilustrar el tipo de comportamiento al que Ashby bautizó como “ultraestabilidad”. Señalemos, de modo esquemático, que la ultraestabilidad requiere los siguientes componentes:

a. un conjunto de *variables esenciales* que deben permanecer estabilizadas alrededor de ciertos valores concretos.

b. Mecanismos internos (llamemos “leyes” a estos mecanismos) que tienden a bloquear las influencias externas y a retornar las variables a sus valores normales, si es que ellas son perturbadas.

c. En cada instante, esas variables esenciales están gobernadas por un conjunto dado de leyes, pero existen otros repertorios de leyes capaces de actuar sobre esas mismas variables. Si una perturbación no puede ser corregida, el sistema ultraestable puede explorar estos otros repertorios de leyes hasta encontrar uno (si existe) capaz de retornar las variables esenciales a sus valores normales.

La teoría de la ultraestabilidad trata de los procesos mediante los cuales las variables inestabilizadas y erráticas, quebrado el control de las leyes que las gobiernan, desencadena el proceso de exploración de los repertorios de leyes. Esta teoría de Ashby es abstracta y formal. El homeóstato es la máquina que ilustra la teoría. La función de esta máquina no era generar una acción *exterior* (como es usual en las máquinas) sino una acción *interior*, manifestada por la capacidad “homeostática” de sus partes móviles de recuperar las posiciones de equilibrio aun en presencia de perturbaciones fuertes. Un colega de Ashby ironizó que el homeóstato era la más elaborada máquina conocida inventada cuidadosamente para hacer exactamente *nada*.

Señalemos al pasar que el propio homeóstato era una máquina describible en términos de ecuaciones diferenciales, emergidas de la física de sus componentes electromecánicos; estas ecuaciones diferenciales particulares llevaron a Ross Ashby a investigar un profundo problema general: el vínculo entre la estabilidad y la conectividad. Así, el homeóstato, mero instrumento ilustrativo, fue también la fuente de la que emanó un nuevo problema de vastísimo alcance.

Una vez que el lector de *Proyecto para un cerebro* termina de recorrer ese libro y ha parcialmente captado su rico contenido de ideas originales, e incluso penetrado en los tecnicismos de su apéndice matemático, quizá se haga esta pregunta: ¿por qué este libro, que trata principalmente de la homeostasis y de la estabilidad de los sistemas complejos, se llama *Proyecto para un cerebro*? ¿Dónde está el cerebro, en este libro que no trata ni de la organización histológica del sistema nervioso, ni de las



W. Ross Ashby junto a su homeóstato.

vías nerviosas, ni siquiera de las propiedades biofísicas elementales de las neuronas? Para responder a esto, es necesario entender que para Ashby, el cerebro no era una estructura “flotante”, susceptible de ser comprendido en sí mismo, sino que era un especializado dispositivo al servicio de la homeostasis, un refinado órgano que conduce a la mejor adaptación del organismo a un ambiente concreto.

Por esos años, Ross Ashby concibió otro libro, que publicaría algún tiempo después con el nombre *Introducción a la cibernética*. Aquí el autor intenta una exposición sistemática de una teoría general de los mecanismos, en particular, de los mecanismos adaptativos. Usando una de sus comparaciones preferidas, señala que los mecanismos son dignos de una teoría general, independiente de la materialidad de las máquinas que los ejecuten, de modo análogo a cómo la geometría es una teoría general de las formas espaciales, independiente de cómo se materialicen estas formas. En este enfoque, la cibernética adquiere un aspecto distinto que en el libro de Wiener.

La cibernética de Ashby es su intento de construir esa especie de “geometría” de los mecanismos. En la búsqueda de representaciones matemáticas apropiadas para enmarcar esta teoría general de los mecanismos, hubo un hecho importante: ocurrió a comienzos de la década de 1950, y consistió en la llegada al laboratorio de Ross Ashby de un

joven investigador francés llamado Jacques Riguet, quien importó al laboratorio de Gloucester los formalismos algebraicos desarrollados en Francia por el grupo Bourbaki.

Ashby encontró que uno de los conceptos básicos de su teoría, el de máquina con entrada, era completamente superponible con el tipo de función matemática a la que Bourbaki llamaba “ley de composición externa cerrada”. Estas funciones suelen representarse del modo siguiente:

$$\phi: E \times P \rightarrow E,$$

donde ϕ representa la ley de transformación involucrada, E es un conjunto abstracto de estados y P es un conjunto abstracto de parámetros. La expresión indica que a cada estado y a cada parámetro la ley ϕ asigna un bien definido estado. Para Ashby, los mecanismos eran precisamente leyes de composición externas cerradas al conjunto de estados. Ejemplifiquemos esto: supongamos que la ley ϕ representa un juego por el cual se nos presenta una palabra y se nos pide que le asignemos un sinónimo o un antónimo. El conjunto E contiene a las palabras de nuestro vocabulario y el conjunto P contiene las dos instrucciones (“buscar un sinónimo” y “buscar un antónimo”). La ley de transformación implica que a cada par {palabra, instrucción} se le asocia una palabra. Así, al par {“efímero”, “buscar un sinónimo”} puede asignársele la palabra “fugaz”, y al par {“efímero”, “buscar un antónimo”} puede responderse con la palabra “permanente”.

A veces los biólogos miran a la matemática con ojos distintos que los matemáticos, los físicos o los ingenieros. Quizá sea la mirada que impone la carencia de dones, la ausencia de esas capacidades deslumbrantes que nos exhiben quienes tienen aptitudes matemáticas naturales. El hecho es que Ashby, en un formalismo que puede resultar desesperantemente trivial para cualquier matemático o físico, vio la entrada a un nuevo universo. Advirtió que la gran generalidad del concepto de función de Bourbaki permitía representar lo esencial de una máquina, cualquiera fuese la naturaleza de las variables que representaban a los estados o a los parámetros. Según él, lo esencial de las máquinas es la transformación de un estado en otro, de acuerdo a cierta regla. Un nivel ulterior de complejidad ocurre en las máquinas capaces de cambiar la naturaleza de sus reglas de transformación, en función de diversas condiciones representadas por los parámetros. Es precisamente a estas máquinas complicadas, a las que Ashby llamaba *máquinas con entradas*, que la “ley de composición externa” bourbakiana representaba.

Ashby asumió como un axioma que para la supervivencia de un organismo el problema central es asegurar la homeostasis de ciertas variables esenciales. Para ello era necesario un diseño capaz de asegurar comportamientos adaptativos. El instrumento idóneo para comprender el origen del comportamiento adaptativo es la teoría de las máquinas con entrada. Pero en el marco de esta teoría, la cuestión crítica es la siguiente: para

que un sistema sea aceptablemente homeostático, la evolución biológica debe ser capaz de generar mecanismos dependientes de parámetros. Pero en el mundo real, esto requiere máquinas con entrada susceptibles de ser físicamente implementadas. Esto implica que los materiales de construcción de los seres vivos deben poseer la plasticidad necesaria para generar máquinas adaptativas.

El caso más complejo de máquina adaptativa lo representa, quizá, el cerebro humano. Este órgano posee elevadas capacidades de aprendizaje y conceptualización. En él, los procesos cognitivos que generan las conductas pueden ser finamente modulados por parámetros. Por ejemplo, el país en que uno esté y los idiomas que se conozca, definen qué tendrá que hacerse para pedir un vaso de agua. Uno lo hará mediante frases en su propia lengua, o con frases más o menos bien armadas del idioma del lugar, o aún con meros gestos. En el marco teórico que propone Ashby, las diversas conductas que el cerebro imponga con vistas a saciar la sed son representables como máquinas con entradas. La sucesión de actos motores que el cerebro dicte a ese sediento personaje (la emisión de la palabra, o movimientos de la mano) estará modulada por el ambiente idiomático en que se encuentre; este ambiente define los parámetros (las entradas) de la máquina.

Pero la teoría de W.R. Ashby no pretende ser una teoría del cerebro humano, exclusivamente. Es más bien una teoría de toda máquina adaptativa construida natural o artificialmente. La construcción natural involucra los millones de años de selección natural operando sobre un material capaz de construir sistemas de control sutiles, adaptados para una sobrevivencia casi óptima en una diversidad de ambientes. Toda especie nueva utilizará los recursos moleculares y celulares, de millones de años de antigüedad, que definen el estilo material de vida en este planeta. El ser humano es una especie relativamente nueva que posee, sin duda, numerosos dispositivos cibernéticos refinados. Ahora bien, ¿somos los seres humanos los organismos más evolucionados del planeta? Quizá seamos los más complejos, pero si medimos el refinamiento evolutivo teniendo en cuenta la intensidad de la "presión selectiva" sufrida por las especies, entonces hay que prestar atención al número de generaciones que una especie ha engendrado, desde su origen hasta el presente. Desde esta óptica, los humanos (especie con sólo unos pocos cientos de miles de años sobre la Tierra) quizá seamos menos evolucionados que casi todos los otros animales y plantas.

Algunas clases de bacterias están entre los organismos más antiguos del planeta. Es interesante señalar que existen bacterias que muestran complejas adaptaciones conductuales, enmarcables totalmente en la cibernética de Ashby. Por ejemplo, hay bacterias que son capaces de producir movimientos que finalizan acercándolas a ambientes donde hay moléculas que les son útiles. Esta capacidad de guiar su movimiento

en función de la concentración de moléculas en el ambiente, se llama "quimiotactismo". Los mecanismos usados por estas bacterias han sido considerablemente investigados en décadas recientes. Algunos de estos microorganismos poseen sistemas de receptores moleculares capaces de "sentir" las propiedades químicas del medio. También poseen un sistema motor, representado por un flagelo, capaz de reaccionar ante la información aportada por los receptores. La concentración creciente de moléculas ambientales "favorables" produce un tipo de rotación del flagelo que hace mover a la bacteria en forma aproximadamente rectilínea. En cambio, ambientes químicos "desfavorables" provocan una rotación del flagelo en sentido contrario que en el caso previo, y esto lleva a un cambio brusco en la dirección del movimiento de la bacteria. En este caso, alternando los dos sentidos de rotación de su flagelo, la bacteria es capaz de explorar aleatoriamente otros ambientes y así termina alejándose de su posición inicial.

La bacteria dispone entonces de un cierto repertorio de conductas sensorio-motoras adaptables al ambiente químico en que se encuentra. Dispone también de múltiples sistemas adaptativos que controlan actividades bioquímicas. Estas bacterias muestran que aún los más elementales organismos de nuestro planeta, poseen complicados sistemas moleculares de control adaptativo. Hoy en día estamos seguros de que es en los materiales básicos de estos sistemas moleculares donde yace el secreto de la construcción de los diversos dispositivos cibernéticos de regulación que utilizan los organismos más complejos.

5. La Ley de la variedad necesaria

Si se centra el punto de vista en la homeostasis, la vida de un organismo resulta ser un complicado juego en el que un adversario (el clima, un parásito, un depredador, la falta de alimentos) ejecuta una movida que desacomoda algunas variables esenciales del organismo, y en el que éste debe responder con alguna movida que las restituya a su valor normal. Es como una partida de ajedrez en la que el adversario nos diese continuamente jaque, y donde nosotros debiésemos siempre realizar jugadas que nos saquen del jaque.

La metáfora del juego, coincide con el espíritu de los años cincuenta, años de la guerra fría, donde los teóricos de la guerra como Von Neumann habían desarrollado una teoría matemática de los juegos que era directamente traducible a situaciones de confrontación bélica. Como productos derivados de estas teorías matemáticas se encuentran los modelos de L.F. Richardson sobre la carrera armamentista y también la Ley de la variedad necesaria de W. Ross Ashby.

En su descripción de esta ley, Ashby implícitamente asume que los organismos actuales son el resultado de un muy prolongado período de

evolución y de selección, por lo que han adquirido cierto grado de optimización en su diseño. Esta optimización se nota en el hecho de que, en sus ambientes convencionales, los organismos poseen un repertorio de respuestas regulatorias que les resulta suficiente para la homeostasis. Por demás está decir que los humanos no podemos controlar nuestra temperatura corporal en el interior de un torrente de lava, ni podemos respirar debajo del agua. Pero sí logramos sobrevivir bien en nuestros ambientes aéreos usuales.

Ashby define “variedad” de la siguiente manera: dado un conjunto, su variedad es el número de diferentes elementos que lo conforman, contados éstos según algún criterio predeterminado. Un conjunto de tres perros, dos gatos y un ratón posee una variedad de tres si el criterio se centra en las clases de animales; pero su variedad es seis si el criterio se centra en los individuos.

En el juego de la regulación se confrontan dos conjuntos: un conjunto de perturbaciones y un conjunto de respuestas. Se trata de conjuntos “potenciales”, porque en una partida concreta (esto es, en el lapso de la vida de un individuo) muchas de las posibles perturbaciones y de sus correspondientes respuestas quedan sin ser realizadas. Ross Ashby llamó “regulador” al conjunto de respuestas potenciales.

La Ley de la variedad necesaria establece una relación cuantitativa entre tres factores: la variedad del conjunto de perturbaciones, el tamaño del conjunto de variables esenciales, y la variedad de respuestas regulatorias. Evitaremos los detalles técnicos, que en su libro *Introducción a la cibernética* el autor enmarca en el formalismo de la teoría de los juegos. La ley de Ashby establece que para conseguir la homeostasis, un regulador “instalado” en el organismo debe poseer al menos la misma variedad que el ambiente que lo perturba. Desde la óptica de la evolución biológica, el ajuste a un ambiente se logra cuando los organismos desarrollan reguladores que disponen de un repertorio de respuestas capaz de neutralizar las agresiones ambientales *esperables*. Usando un conocido aforismo de Ashby, “sólo la variedad puede destruir la variedad”.

En los vertebrados superiores, y en especial en los humanos, el sistema nervioso central ofrece un ejemplo notable de sistema de regulación. Las capacidades de aprendizaje del cerebro hacen que este órgano sea capaz de extender su variedad de respuestas hasta un límite que aún ignoramos (porque desconocemos todavía los límites de la memoria). Nuevas perturbaciones del ambiente (como hoy en día es la necesidad, para obtener casi cualquier trabajo, de conocer algunos rudimentos sobre uso de computadores), encuentran en el sistema nervioso un dispositivo capaz de construir y aprender respuestas adecuadas. Ni Galileo, ni Newton, ni Einstein, con sus capacidades mentales presumiblemente superiores a las de casi todos nosotros, tuvieron que ser instruidos en los métodos de programación de computadoras que hoy sabe casi

cualquier estudiante. El cerebro posee la plasticidad necesaria para permanentemente poder incorporar nuevos instrumentos cognoscitivos. Y esto vale para diferentes individuos en distintas épocas históricas, y también para distintas edades de un mismo individuo.

La sociedad por un lado, y el mundo natural por el otro, oponen a los individuos problemas para los cuales el cerebro debe encontrar respuestas adecuadas. En la especie humana, el lenguaje y la transmisión cultural crean un proceso evolutivo del conocimiento, donde se atesora y registra en una escala de tiempo histórico un vasto conjunto de habilidades. Todas ellas forman parte del enorme regulador cibernético supraindividual con que cuenta la especie humana para mantener su homeostasis. Notemos que esto no es una metáfora y que la homeostasis en cuestión concierne a los individuos: un enfermo cardíaco puede mantener correctamente su homeostasis porque la cultura humana atesoró recursos farmacológicos descubiertos hace decenas de años. Es muy plausible que a estas habilidades neurológicas se deba la actual preeminencia de la especie humana en la Tierra. Notemos que la creación de vacunas o la producción industrial de antibióticos, actividades capaces de erradicar epidemias devastadoras, forman parte de las respuestas regulatorias de nuestra especie ante perturbaciones “ecológicas” con las que nos agreden virus y bacterias. Pero también hay que considerar, como tanta gente ha señalado, que aún no sabemos hasta cuándo el cerebro humano conseguirá regular a tiempo los desastres y peligros causados por sus propias violentas inarmonías.

La Ley de la variedad necesaria tiene una faz algo trivial y una faz completamente no trivial. La primera resulta del hecho de que los seres humanos poseemos en nuestro cerebro un extraordinario órgano de anticipación, que nos permite planificar la variedad de instrumentos que necesitaremos antes de enfrentarnos a los problemas. Un buen cirujano sabe de antemano qué instrumental habrá de necesitar para una operación. Pero notemos que esta faz “trivial” surge de la completa no trivialidad de nuestra organización cerebral. La faz no trivial está presente en los humanos, pero también en los organismos completamente carentes de sistema nervioso, y consiste en que *dentro del repertorio de respuestas del organismo hay soluciones para problemas que los ambientes pueden no haber aún planteado*. Así, el sistema inmunitario es capaz de preparar anticuerpos contra motivos antigénicos con los que el organismo nunca ha contactado, con los que quizá nunca contacte, o que quizá sean artificialmente fabricados por algún químico alemán o suizo muchos años después. De modo análogo, organismos elementales como las bacterias disponen de sistemas enzimáticos capaces de destruir antibióticos que todavía nadie ha inventado, y que la bacteria jamás conoció.

Notemos entonces que el diseño “óptimo” que genera la evolución no se basa en economías espartanas o en una racionalización estrecha de los recursos materiales, sino que incluye una reserva funcional, un cierto volumen de respuestas potenciales que el organismo quizá no utilice nunca, y, por consiguiente, completamente carentes de rentabilidad inmediata. Este repertorio regulatorio es necesariamente muy costoso desde el punto de vista del metabolismo energético. Involucra procesos celulares intensamente consumidores de energía libre, que incrementan las necesidades alimenticias de los organismos. Insistamos, esos sistemas costosos pueden nunca ser utilizados por un individuo particular. Sin embargo, esta presunta malversación de energía en un repertorio de respuestas latentes, es seguramente el factor determinante para la sobrevida de los individuos, y para la conservación de la especie.

6. Conectividad *versus* estabilidad

Los experimentos que realizó sobre su homeóstato, llevaron a Ashby hacia un problema fascinante. Para esta máquina, la homeostasis se traduce por la tendencia de ciertas variables (las posiciones de sus partes móviles) a permanecer estacionarias en el tiempo y a recuperar sus posiciones originales si estas variables son alejadas de sus valores estacionarios. Esta capacidad se denomina “estabilidad”, y es una propiedad ligada a un repertorio de leyes dado. La ultraestabilidad es la capacidad que emerge cuando un sistema explora múltiples repertorios de leyes hasta encontrar el que sea estable ante las condiciones particulares en que se encuentra el sistema.

El homeóstato era una máquina constituida por varias unidades idénticas, y el experimentador podía ajustar el nivel de conectividad entre estas unidades. Esta máquina ultraestable estaba diseñada para llevar a cabo una búsqueda aleatoria de las reglas capaces de estabilizarla. Durante sus pruebas, Ashby notó que si las unidades estaban completamente conectadas entre sí, el homeóstato tenía dificultades para encontrar una ley que lo estabilizara. En este sistema, parecía haber vínculos sutiles, y no obvios, entre la estabilidad de las partes y la estabilidad del sistema en que esas partes están conectadas. La estabilidad intrínseca de una parte podía inestabilizar al sistema conectado. Y también lo opuesto: un subsistema inestable podía estabilizar al sistema total.

Otra cuestión de especial importancia fue la observación de que parecía existir un vínculo decreciente entre la probabilidad de las reglas estabilizadoras y el número de conexiones. De acuerdo a su estilo, Ross Ashby se planteó el problema de evaluar en forma matemática el vínculo entre estabilidad y cantidad de conexiones. Para esto usó sistemas de ecuaciones diferenciales que surgían naturalmente de las propiedades

físicas de su máquina. La cantidad de conexiones del sistema incidiría sobre la estructura de ciertos polinomios cuyo análisis permitiría determinar si el sistema era estable o inestable. Para ello existían técnicas estándar de la teoría de las ecuaciones diferenciales. El problema del vínculo entre la estabilidad y el número de conexiones parecía claramente planteado, pero Ashby no encontró resultados previos que permitieran resolverlo en forma general.

Ante este hecho frustrante, dio muestras de su profundo talento y su gran originalidad. Pertrechado con instrumentos básicos (los rudimentos del álgebra de matrices, la técnica de los determinantes de Routh-Hurwitz para evaluar la estabilidad de polinomios característicos, y la tabla de números aleatorios de Fisher y Yates), Ross Ashby incursionó en el dominio de las matemáticas experimentales.*

A partir de sus experimentos, y de los largos cálculos manuales que debió hacer (recordemos que esto ocurría en los años finales de la década de 1940), pudo determinar para cada dimensión de la matriz la frecuencia relativa (probabilidad) de casos estables. Sus resultados fueron publicados en una revista de electroencefalografía en 1950, y posteriormente incluidos en el apéndice matemático de *Proyecto para un cerebro*.

Transcribo parcialmente algunas de las muy importantes conclusiones de su artículo de 1950:

- “(1) La estabilidad del todo no es deducible a partir de las estabildades de las partes. Se dan ejemplos mostrando que partes todas ellas inestables pueden formar un todo estable, y recíprocamente.
- (2) Si una parte singular se vuelve intrínsecamente muy estable ella tiende a volverse constante y a perder su efecto en el comportamiento del todo.
- (3) Si todas las partes se vuelven intrínsecamente muy estables, el todo se vuelve equivalente a una colección de partes aisladas.
- (4) Al incrementar la riqueza de las conexiones entre las partes usualmente se reduce la probabilidad de la estabilidad.”

Esta última conclusión tiene una consecuencia importante: si un sistema extenso pretende ser homeostático, entonces debería encontrar alguna estrategia suplementaria para estabilizarse. Tal como Ashby sugirió, esta estrategia puede consistir en la desconexión parcial, lo que produciría una colección de subsistemas con débiles conexiones entre ellos.

Señalemos al pasar que el biometrista francés Eugène Schreider

* Su técnica fue la siguiente: a. construir una matriz de una dimensión prefijada y con componentes aleatorios; b. evaluar la estabilidad por el método de Routh-Hurwitz; d. repetir el proceso para diversas matrices aleatorias de la misma dimensión; e. fijar una nueva dimensión para las matrices, y reiterar el proceso.

(uno de los pocos seguidores en Francia de la faz biométrica de la obra de JBS Haldane), con el propósito de combatir un enfoque dogmático de la idea de “constancia del medio interno”, realizó un extenso estudio de las fluctuaciones estadísticas entre variables fisiológicas humanas y de sus correlaciones mutuas. Sus resultados mostraban muy bajas correlaciones entre las fluctuaciones de las variables orgánicas, y a partir de aquí, Schreider realiza una reflexión teórica sobre estabilidad y desconexión similar a la de Ashby. Notemos el hecho interesante de que técnicas completamente distintas y motivaciones ideológicas casi opuestas, llevaron a Ashby y Schreider a algunas conclusiones casi idénticas. Ambos tenían en común, sin embargo, el ser evolucionistas convencidos, y el pensar que los organismos guardan estigmas de los azares e improvisaciones del proceso evolutivo.

Veinte años después de su primer artículo sobre el tema, en 1970, W.Ross Ashby publicó en colaboración con Mark Gardner un breve artículo experimental en la revista *Nature* en el que complementan los resultados de 1950. En este nuevo trabajo, los autores exploran para matrices de dimensión fija, el efecto de la conectividad sobre la estabilidad. Su método fue desconectar matemáticamente al sistema poniendo ceros en posiciones aleatorias de la matriz. A partir de la proporción de ceros se medía la conectividad, y por el método de Routh-Hurwitz se medía la estabilidad. De estos experimentos surgió una gráfica que mostraba que la probabilidad de la estabilidad decrecía claramente con la conectividad. O, dicho de otro modo, que la desconexión parcial de un sistema extenso y de tamaño fijo, aumenta la probabilidad de la estabilidad, tal como Ashby y Schreider habían anticipado.

Por esos años setenta, este trabajo fue intensamente leído: sus métodos computacionales fueron refinados, la curva decreciente de su gráfica fue suavizada, se buscaron contraejemplos emanados de construcciones ad hoc (pues el resultado de Gardner y Ashby es estadístico y los contraejemplos son posibles). El desencadenante de esta corriente de interés fue un breve artículo de Robert May en el que apoyaba la argumentación de Ashby y Gardner mediante una demostración teórica. Robert May –australiano con una formación de físico teórico– era en esos momentos un destacado ecólogo, y en su artículo mostraba que la relación decreciente entre estabilidad y conectividad se oponía directamente a uno de los paradigmas centrales de la ecología de la época (paradigma que establecía que los integrantes de un ecosistema se estabilizaban precisamente aumentando sus interacciones mutuas, es decir, su conectividad).

William Ross Ashby murió en noviembre de 1972, pero seguramente no se hubiera sorprendido en lo más mínimo del efecto que su teorema cibernético (que vio la luz en una revista médica) tuvo sobre la ecología matemática. Esa influencia “cruzada” sobre otra área del conocimiento

que la que motivó el problema inicial, corroboraba la naturaleza general de los resultados cibernéticos de Ashby, generalidad en la que él siempre creyó. Notemos, finalmente, que en este fin del siglo XX –anunciado como la era de la globalización– en el que el planeta está sometido a una intensa conectividad informativa, y con la economía mundial plena de intensas interdependencias, los resultados de Ashby pueden adquirir una renovada relevancia.

7. La evolución y las ruletas de Ashby

El desarrollo de la fisiología condujo a la búsqueda de principios cibernéticos generales capaces de explicar la lógica de los sistemas de control adaptativos. De modo análogo a la forma en que los principios de la termodinámica explican los procesos energéticos, o los axiomas geométricos explican las propiedades espaciales de los objetos, estos principios cibernéticos podrían explicar las condiciones de diseño necesarias para la estabilidad de los sistemas complejos. En parte estos principios cibernéticos han sido encontrados y hoy poseemos una teoría general de los mecanismos. Pero esta teoría está signada por el peso inevitable que las finalidades poseen en ella. En efecto, las acciones regulatorias de un sistema de control están al servicio de un fin. En general este fin es el mantenimiento de ciertas variables dentro de ciertos rangos de valores apropiados para el funcionamiento de los sistemas.

Pero paralelamente a esto, la biología de la “era evolucionista”, post-darwiniana, luchó denodadamente para extirpar de su seno las explicaciones que invocaran finalidades. En el marco de las explicaciones seleccionistas, la finalidad surgió como un acontecimiento no previamente programado, los sistemas de control biológicos surgían de un proceso sin ingenieros que los diseñaran. ¿Cómo era posible compatibilizar la existencia de diseños “inteligentes” y teleológicos como los mostrados por la fisiología con la moderna teoría de la evolución?

La búsqueda de compatibilidad requiere en primer lugar explicar la acumulación de estructuras y sistemas de control eficientes en el diseño de un organismo individual.

En su libro *Proyecto para un cerebro*, Ashby nos describe un problema –vinculado al juego de ruleta– que nos da un buen punto de partida para reflexionar sobre la cuestión de la acumulación de habilidades. Describo a continuación el problema de las ruletas de Ashby.

Imaginemos una ruleta sin números, donde sólo quedan sus dos colores, el rojo y el negro. La ruleta está bien equilibrada, y el rojo y el negro salen con igual probabilidad. Imaginemos un enorme casino, con mil de estas ruletas sin números. Usando la denominación de Ashby llamemos “magno acierto” al hecho de que todas estas ruletas terminen

detenidas en el rojo. Supongamos que en este casino fantástico las ruletas son extraordinariamente veloces, y que los *croupiers* son virtuosos capaces de realizar un lanzamiento por segundo. Nos preguntamos: ¿Cuánto tiempo deberíamos esperar para obtener un magno acierto?

Ashby nos propone tres maneras de jugar con estas mil ruletas:

Modo 1: se lanzan las mil ruletas a la vez. El juego finaliza al obtener el magno acierto.

Modo 2: se lanza la primera ruleta las veces necesarias hasta obtener el rojo; luego se lanza la segunda hasta obtener el rojo, y así hasta obtener el magno acierto.

Modo 3: se lanzan las mil ruletas. Las que quedan en rojo se dejan en ese estado y se lanzan las otras; se dejan quietas las que ahora queden en rojo, y se lanzan las siguientes. Se sigue hasta que todas estén en rojo.

Llamemos T1, T2 y T3 a los tiempos esperables para la obtención del magno acierto jugando con los modos 1, 2 y 3, respectivamente. Un cálculo aproximado muestra que:

T1 $\approx 10^{293}$ años

T2 ≈ 33 minutos

T3 ≈ 11 segundos

Esta notable situación nos enseña que aún las *aparentemente* más improbables metas pueden ser alcanzadas en muy pequeños tiempos si se dispone de la capacidad de retener los aciertos parciales.

Esta accesibilidad a metas pseudoimprobables por retención de éxitos parciales requiere la existencia, en cada caso particular, de las condiciones materiales capaces de permitir esta estrategia. Desde esta óptica, la compatibilidad entre el diseño de los organismos actuales y la teoría seleccionista de la evolución requiere explicar en términos de biología molecular cuáles son los mecanismos de retención de aciertos parciales. Estos aciertos consisten usualmente en sistemas de control que aumentan las chances de sobrevivencia de los organismos que los portan. Si se trata de un nuevo órgano (el cristalino del ojo de un águila, digamos) los mecanismos de control son los procesos bioquímicos –y, por ende, celulares– responsables de asegurar la morfogénesis de ese nuevo órgano. Señalemos que muchos años después de que Ashby presentase este argumento, el biólogo evolucionista Richard Dawkins lo redescubrió y difundió enérgicamente en un libro llamado *El relojero ciego*.

La explicación molecular, de la que hablábamos previamente, involucra por un lado al genoma y a la capacidad del material genético de funcionar como “memoria transindividual”, capaz de guardar información y códigos concernientes a los diversos hallazgos evolutivos. Pero por otro lado, las bases moleculares de los sistemas de control tienen que satisfacer otras exigencias. En efecto, hemos aprendido que el diseño de reguladores eficientes debe estar sujeto a la Ley de la variedad necesi-

ria. Toda la riqueza de un ambiente debería poder ser “absorbida” por los sistemas de regulación para lograr una adaptación* perfecta. Esto último es imposible en la realidad biológica, pero en todo caso las más frecuentes configuraciones del ambiente deben ser anticipadas por los sistemas de control de los seres vivos, e incorporadas en su repertorio de repuestas. Dado que los ambientes son arbitrarios, el problema físico más enigmático es el del origen de la plasticidad material que permite esas adaptaciones. Resolver este problema físico implica mostrar la completa compatibilidad entre, por un lado, la presencia de sistemas de control refinados y, por el otro, la existencia de procesos evolutivos esencialmente aleatorios capaces de generarlos. La mencionada plasticidad material es especialmente notable en el sistema nervioso de animales como las aves o los mamíferos, capaces de imprimir en sus redes de células nerviosas una extensísima y arbitraria cantidad de habilidades conductuales. Pero esta plasticidad tiene un origen evolutivo muy previo al desarrollo de estos avanzados sistemas nerviosos. Este origen está ligado a la aparición de una clase de proteínas a las que Jacques Monod llamó “alostéricas”, aparición ocurrida muy tempranamente en la evolución de los organismos. Según Monod, estas proteínas han sido la solución física (insistamos: espontáneamente descubierta durante la evolución biológica) al problema del origen de la plasticidad material. Esta solución es lo que él llamó “el segundo secreto de la vida”. La aventura intelectual de Monod, y la forma cómo llegó a develar el “segundo secreto” serán temas de los capítulos siguientes.

* Notar que la palabra “adaptación” posee acepciones diferentes según se trate de la escala de tiempo de la evolución, donde la adaptación puede surgir de singularidades en el genotipo, o de la escala de tiempo de la fisiología, donde la adaptación concierne a las modificaciones rápidas de las variables *fenotípicas* de un individuo.

Jacques Monod

1. El falso eclipse de Monod

En 1967, en las *Crónicas de Bustos Domecq*, don Honorio Bustos Domecq –ese Bourbaki bicéfalo de la literatura argentina– nos ofrece esta magnífica (y hermosamente ridícula) dedicatoria: “A esos tres grandes olvidados: Picasso, Joyce, Le Corbusier”. Al cumplirse en 1996 veinte años de la muerte de Jacques Monod, han aparecido en Francia al menos dos biografías importantes sobre él, su nombre designa institutos de investigación, hospitales, anfiteatros, seminarios científicos, y quizá ya haya con su nombre alguna calle o alguna plaza. Como es usual, y más allá de la sincera voluntad de homenaje, los reconocimientos públicos en honor de cualquier muerto famoso contienen un componente de cierre y punto final. Sin duda para algunos pocos de sus contemporáneos Monod persiste como una presencia vívida e intensa. Pero casi seguramente para la mayoría, y en especial para las generaciones posteriores, Monod es una figura del pasado profundo. Por consiguiente, aun a riesgo de parecerme demasiado a Bustos Domecq, quiero dedicar este capítulo a Jacques Monod, en su carácter de gran olvidado de nuestro tiempo.

Varias son las razones para que sobre Monod exista esa dual situación de recordado-olvidado. Veamos una de las formas cómo se lo recuerda. Vivimos –se dice– una época de creciente interdisciplinariedad que lleva a que científicos de las más diversas procedencias procuren trabajar juntos ante los difíciles desafíos intelectuales que el mundo les propone. Muchos investigadores sienten que es necesario aclarar las leyes que gobiernan la evolución de la materia viviente, y para ello

suelen apelar a resultados recientes de la física y de la matemática. En ciertos libros de divulgación científica es frecuente ver citado a Jacques Monod como si se tratara de una suerte de fósil intelectual, como un pensador de fines del siglo XIX cuya cultura arcaica no le permitió asomarse a las sutilezas dinámicas de los sistemas no lineales. Pero esta forma de evocación es también una manifestación del cerrado olvido (o de la simple ignorancia) de las no triviales razones que había tras el complejo pensamiento de Monod.

Quizá el carácter deslumbrante de su libro *El azar y la necesidad* tuvo el efecto paradójico de sumir en las sombras la obra científica de Monod, especialmente ante muchos científicos ajenos al campo de la biología. Libro fascinante, dogmático y panfletario, produjo polémicas torrenciales por la época de su publicación, a comienzos de la década de 1970. Diversos grupos de poder se vieron agredidos por la metafísica de su autor. Por ejemplo, físicos que asumían que la evolución biológica era susceptible de algún tipo de teoría de campo, capaz de mostrar el carácter inevitable del aumento de la organización de la materia, se veían desautorizados por la idea de Monod sobre la aparición de vida como un evento contingente de probabilidad prácticamente nula. Otro ejemplo: sociólogos marxistas que basaban toda su actividad profesional en el materialismo histórico, se veían tratados por Monod como religiosos oscurantistas y reaccionarios, con el agravante de que el ataque procedía de un científico con el prestigio social de un premio Nobel y con acciones objetivas que lo ubicaban claramente en el flanco de la izquierda política.

Como él murió antes que muchos de sus contrincantes, los grupos de poder sobrevivientes se mantuvieron más tiempo en el uso de la palabra, y siguieron polemizando en solitario. Pero estas polémicas luminosas de salón de fiesta, que operan ahora a un solo interlocutor, ignoran en general los productos elaborados en los oscuros recintos de las fábricas. La obra científica de Jacques Monod consiste, por un lado en un conjunto de fundamentales resultados obtenidos en el laboratorio –esa fábrica de la ciencia–, y por otro lado en un conjunto de profundas ideas teóricas. En el pensamiento de Monod se produce una estratégica convergencia de la teoría de la evolución y la teoría del control, y su obra es un fiel reflejo de esta convergencia. Es sobre esta obra científica, intenso testimonio de toda la riqueza conceptual de la biología del siglo XX, sobre la que tenazmente actúa el olvido.

2. Las improntas

Jacques Monod nació en París el 10 de febrero de 1910, pero era un hombre del Mediterráneo. Su padre, Lucien, retratista, paisajista e historiador del arte, se instaló en Cannes cuando Jacques tenía siete

años. Es allí donde el joven Jacques realiza sus primeros estudios. Como dice Bernardino Fantini: “Él amaba esta región y él mismo siempre se consideró como un *hombre del Midi*, los espacios soleados, abiertos, le dieron una mirada amplia, habituada a sobrepasar los primeros planos, a abordar los otros horizontes más lejanos, más inaccesibles.”

Su padre pertenecía a una antigua familia protestante y su madre, Charlotte Todd McGregor, era una estadounidense de Milwaukee y descendiente de escoceses.

Lucien Monod era un intelectual de principios de siglo, y transfirió a su hijo su profunda admiración por la obra de Darwin y Haeckel. También le transmitió una fuerte sensibilidad artística. A estas influencias, el joven Jacques sumaba la intensa sensación de libertad que le producían sus paseos y exploraciones por los luminosos paisajes de Cannes. Como contrapartida de todos estos enriquecimientos, el tránsito de Jacques Monod por los estudios secundarios fue más bien mediocre, con profesores que él prefirió luego olvidar, excepto un joven y anticonvencional profesor de letras clásicas. Aprobó (luego de algún traspíe) su bachillerato en filosofía, y después de muchas vacilaciones optó por inscribirse en la Facultad de Ciencias de la Universidad de París, con el propósito de estudiar zoología. Esto ocurría en el año 1928.

Por razones no explicadas pero quizá imaginables, a muchos de sus profesores universitarios Monod prefirió también olvidarlos. Retuvo, sin embargo, un recuerdo agradecido hacia Georges Urbain, que le enseñó termodinámica. Fue en la estación marítima de Roscoff (una dependencia costera de la Universidad de París, en la que era posible realizar esta-días de entrenamiento) donde conoció a los científicos que habrían de tener decisiva influencia sobre su vida. Ellos son: Georges Teissier, Boris Ephrussi, André Lwoff y Louis Rapkine. El encuentro temprano y breve entre el joven Jacques y estos investigadores habría de tener consecuencias que se advertirían en distintos momentos de los años venideros.

De Louis Rapkine, obtendrá una constante devoción hacia la explicación fisicoquímica de los hechos biológicos. Rapkine era un inmigrante ruso, soñador, poético y especulativo, que en los posteriores años oscuros de la Segunda Guerra Mundial, llevaría a cabo un heroico combate diplomático en Londres y en Washington para salvar a judíos franceses de los campos de deportación nazis. Pero por 1929, lejos aún de la hecatombe, trataba de aplicar los incipientes métodos de la bioquímica a la descripción del desarrollo embrionario. La influencia de Rapkine indujo en el joven estudiante de zoología una propensión tenaz a tratar de explicar los fenómenos biológicos apelando a las propiedades dinámicas de los sistemas enzimáticos.

Boris Ephrussi abriría la mente de Monod a los progresos de la genética (ciencia muy subvaluada en Francia por aquella época) y algunos

años después lo ayudaría a realizar una estadía de un año en el laboratorio de Thomas Hunt Morgan, quizá el genetista más importante de su época debido a sus trabajos sobre la genética de la mosca *Drosophila*.

La búsqueda de leyes matemáticas que gobernasen el crecimiento biológico fue muy activa durante las primeras décadas del siglo XX. Georges Teissier poseía una formación matemática que lo predisponía a esta clase de búsqueda. Estas leyes de crecimiento emergían de estudios experimentales realizados sobre distintos tipos de organismos y sobre distintas escalas de tiempo. Teissier se convirtió primero en un zoólogo con trabajos reconocidos sobre la biología de los cnidarios y, en particular, sobre los vínculos entre las condiciones ecológicas y los ciclos de reproducción. Esto lo condujo al estudio matemático del crecimiento, y al problema de cómo las diversas condiciones ambientales influyen sobre el crecimiento. Este enfoque biométrico es utilizado por Teissier para analizar el crecimiento de poblaciones de insectos bajo condiciones de nutrición rigurosamente controladas. La adaptación de esta metodología a poblaciones de bacterias, habría de tener en el futuro gran importancia en el nacimiento de la obra científica de Monod. El esfuerzo de Georges Teissier se enmarcaba en el afán de construir una teoría matemática de la evolución de las especies, afán alentado por las contribuciones pioneras de Alfred Lotka y JBS Haldane.

En varios sentidos Teissier resulta una influencia decisiva para Monod. Él le induce el gusto por las descripciones matemáticas, afición a la cual Monod se mantendrá constantemente fiel. Por otra parte, Teissier será años después el director de su tesis de doctorado. Finalmente, también años después, Monod se casará con Odette Bruhl, brillante arqueóloga experta en culturas orientales, cuñada de Teissier.

¿Pueden las causas ordenarse según su importancia, jerarquizarse, cuando los efectos son el resultado de una vasta red de diversas causas entrelazadas? Quizá no, pero en el entramado de causas que moldearon la obra de Jacques Monod, la influencia de André Lwoff fue uno de los factores decisivos. Y fueron sus recomendaciones las que más incidieron en la futura gloria de Monod (paradojalmente, parece que el joven petulante que era Monod en Roscoff produjo en Lwoff, ocho años mayor que él, una profunda antipatía).

André Lwoff pertenecía a una extirpe de científicos quizá hoy en vías de extinción. Era un investigador erudito y solitario, que durante muchos años trabajó solamente con la colaboración de su esposa Margueritte, una excelente microbióloga. Se dice que él repudiaba los grupos de investigación demasiado numerosos, así como el enfoque de la investigación como actividad de producción masiva, casi industrial. Profundo conocedor de la biología microbiana, introdujo a Monod en las técnicas de cultivo de microorganismos y le dio, en distintos momentos de la vida del joven investigador, consejos críticos que encauzaron su

trabajo hacia los problemas fundamentales. Con la perspectiva que da el tiempo, Lwoff adquiere el aspecto de un visionario ubicado en alguna elevada cima del conocimiento, con un amplio panorama que solo sus ojos proféticos alcanzan a ver, y que desde su privilegiada perspectiva es capaz de orientar a ciertos talentosos investigadores jóvenes por caminos que terminan llevándolos a grandes metas. Así es que algunas de las enormes contribuciones de investigadores del Instituto Pasteur como Élie Wollman y François Jacob, además de Jacques Monod, son en parte el resultado de la capacidad de Lwoff para situar gente brillante ante problemas importantes.

En su propio trabajo científico André Lwoff transporta al mundo de la microbiología las ideas fisiológicas de Claude Bernard, y se interesa en la fisiología de la adaptación de ciertos protozoarios ciliados ante diversas condiciones fisicoquímicas del ambiente, y en particular ante la naturaleza de sus nutrientes. Estos intereses tendrán amplias repercusiones sobre la carrera científica de Monod.

3. Los primeros años

En 1931 Monod obtiene su licenciatura en Ciencias y recibe una beca que le permite trabajar en la Universidad de Estrasburgo con Edouard Chatton, quien era –según Lwoff– uno de los más grandes protozoólogos de su época. Allí realiza sus primeros trabajos de investigación. De ellos surgen sus dos primeras publicaciones, firmadas junto con Chatton y con André y Margueritte Lwoff, y referidas al desarrollo y la evolución de ciertas estructuras anatómicas de protozoarios ciliados.

En 1932, Monod retorna a París para trabajar en ese laboratorio que tan militantemente se llamaba “Laboratorio de evolución de los seres organizados” y que estaba dirigido por uno de sus profesores, Maurice Caulleri (a quien mencionará en 1970, en el famoso reportaje de *Le Nouvel Observateur*).

Por esa época, según se dice, Monod se concentró más en desarrollar sus habilidades como violoncelista aficionado que como investigador. Sin embargo, llevó a cabo experimentos sobre el efecto de las corrientes eléctricas sobre algunos protozoarios ciliados. En particular se ocupó de un fenómeno al que se conocía como “galvanotropismo” y encontró una ley simple que ligaba este fenómeno con una propiedad a la que llamó “edad fisiológica”. El resultado de dos años de trabajo fue comunicado en una breve nota titulada “Galvanotropismo y edad fisiológica”, publicada por la Academia de Ciencias. Muchos años después comentaba con franca condescendencia hacia sí mismo:

“Esta misteriosa noción de ‘edad fisiológica’ me encantaba, ella debía explicar todo. Provisto de estas bellas conclusiones me llené

de perplejidad porque no era tan tonto como para no ver pronto que ellas eran más pretenciosas que utilizables. ¿Qué significa la 'edad fisiológica' de un organismo capaz, al menos en principio, de reproducirse indefinidamente por división? Para precisar esta idea, era necesario estudiar cuantitativamente el crecimiento.”

Estos comentarios, transcritos en la biografía que Patrice Debré dedicó a Monod, señalan su viraje hacia el tema del que extraería luego las más fundamentales bases para su obra científica: el crecimiento microbiano.

Dos acontecimientos importantes pospusieron la dedicación de Monod al problema del crecimiento; uno fue su expedición a Groenlandia en el buque *Pourquoi pas?*, y el otro fue su beca en el laboratorio de Morgan en el Instituto de Tecnología de California (conocido en la jerga de los investigadores como Caltech).

En el verano europeo de 1934 Monod se embarcó en el famoso buque *Pourquoi pas?*, capitaneado por Jean-Baptiste Charcot, el célebre explorador. Jean-Baptiste, hijo del famoso neurólogo de la Salpêtrière, Jean-Martin Charcot, antes de convertirse en explorador debió graduarse de médico para contentar a las aspiraciones de su prestigiosa familia. Luego de brillantes estudios, y con un lujoso consultorio y una pudiente clientela esperándolo, el joven Jean-Baptiste decidió convertirse en un explorador polar. Así empezó, a partir de 1898, a familiarizarse con las imprevisibles condiciones del Atlántico Norte navegando por las Shetland, las Hébridas y las Faroe. La primera exploración ártica la realizó antes de la Primera Guerra Mundial, capitaneando el *Pourquoi pas?*. En 1934, viejo y férreo, Charcot seguía a bordo cuando Jacques Monod se embarcó. La expedición tenía propósitos científicos, y durante el viaje se realizaron prospecciones geológicas y biológicas en las costas de las Faroe, de Islandia y de Groenlandia. Al retorno, algunos de los resultados de la expedición fueron publicados en un artículo técnico, con Monod como uno de los coautores. Una expedición complementaria se preparaba para 1936, y Monod, ya habituado a las duras condiciones de la exploración ártica, estaba dispuesto a embarcarse nuevamente.

A último momento, sin embargo, recibió una invitación de Boris Ephrussi para pasar un año en Pasadena, en el laboratorio de Morgan. Monod, quizá confrontando el clima de California con el de Groenlandia, aceptó. Por lo tanto, en ese 1936 Jacques Monod se instala en el Caltech, en el seno del más prestigioso grupo de genética que existía en el mundo. Sin embargo, él y las moscas de Morgan no se entendieron. Para gran crispación de Ephrussi, la actividad más destacada de Monod durante su beca californiana parecía haber sido la dirección de una orquesta de aficionados. La prensa de Pasadena publicó fotos de ese joven y cautivador francés, que con tanto brío había organizado esas

memorables sesiones musicales en las que una novísima orquesta y un coro ejecutaban temas de Schubert y Bach.

Cuando en 1937 volvió a Francia, Ephrussi y Rapkine debieron hacer esfuerzos intensos para persuadirlo de abandonar la música y volver a la ciencia. Pero de hecho, nunca abandonó la música. Ejecutante de violoncelo hasta el fin de su vida, a partir de 1938 y por muchos años, dirigió en París una orquesta y coro llamados "La Cantata".

Su estadía en el Caltech le enseñó que la genética de la *Drosophila* no era su tema. Pero tuvo dos consecuencias extremadamente trascendentes en su futuro. Por un lado, aprendió a valorar el poder de la genética, adquirió la capacidad de entenderse con genetistas profesionales, y también de acceder al elevado nivel de abstracción que suelen poseer los diseños experimentales de la genética. Por otro lado, Monod fue fuertemente impresionado por el estilo informal de la comunidad científica del Caltech y por los vínculos fáciles entre científicos de diferentes generaciones, lo que mostraba un neto contraste con la rígida estructura jerárquica del sistema académico francés. Allí comprendió que ciertos temas sólo pueden ser enfocados exitosamente por grupos en los que varios investigadores establezcan discusiones científicas francas, informales y amistosas.

Hay otro hecho que explica que la estadía en el Caltech haya tenido para Monod un significado especial. En el mismo momento en que él viajaba hacia California, el *Pourquoi pas?* fue atrapado por una tempestad cerca de Islandia y naufragó, muriendo Charcot y todos los tripulantes.

4. El crecimiento bacteriano

De vuelta en el oscuro y aislado laboratorio de zoología de la Sorbona, Jacques Monod retornó a su intención de estudiar el crecimiento de microorganismos. Al principio se interesó en el crecimiento de un protozooario ciliado (llamado *Tetrahymena*). Aquí, el crecimiento se analizaba en función de diversas concentraciones de nutrientes. Por esos tiempos, André Lwoff estaba trabajando sobre la nutrición de *Tetrahymena* en su laboratorio del Instituto Pasteur, y Monod, arrancándose del aislamiento de la Sorbona, fue a pedirle consejos. Lwoff le señaló que los ciliados, dada su compleja fisiología, son un mal sistema para el tipo de estudio que proponía, y le sugirió cambiar de microorganismo y usar una bacteria como *Escherichia coli*, capaz de crecer en medios sintéticos. Según Debré, Jacques Monod reemprendió el camino hacia el laboratorio de la Sorbona llevando en un bolsillo de su saco un frasquito que le había dado Lwoff con colonias de *E. coli*, y en el otro bolsillo, los ingredientes necesarios para fabricar los medios de cultivo.

En primer lugar, decidió evaluar el efecto que provoca sobre el creci-

miento de la población bacteriana la concentración de un azúcar. Este azúcar era la única fuente de carbono presente en un medio de cultivo completamente sintético. Asimismo, todos los otros parámetros, como la concentración de iones hidrógeno (medida por el pH) o la temperatura, eran perfectamente controlables. Para evaluar el crecimiento poblacional adoptó como variable dependiente a la tasa de crecimiento (cociente entre la velocidad instantánea de crecimiento y el tamaño de la población), variable clásica entre los biometristas y presumiblemente aconsejada por Teissier. Ya en estos primeros experimentos Monod encontró un resultado especialmente importante: la curva que vincula la tasa de crecimiento con la concentración del azúcar es del mismo tipo que la curva que usualmente vincula la velocidad de la catálisis enzimática con la concentración de sustrato (una hipérbola rectangular). La explicación satisfactoria de este hallazgo vendría muchos años después, con el descubrimiento de las permeasas, proteínas transportadoras emplazadas en las membranas de las células bacterianas. Pero en los años treinta, la singularidad del hallazgo quizá consistió en mostrar que el más famoso modelo matemático de crecimiento, el llamado “modelo logístico”, no era apropiado para el crecimiento bacteriano.*

Provisto de este sistema experimental, Monod estuvo en condiciones de estudiar varios otros parámetros, en particular la temperatura, y de medir su efecto sobre la tasa de crecimiento. Asimismo, él logró poner todos sus resultados en forma matemática. Hasta donde llega mi conocimiento, este modelo (llamado “modelo de Monod”) sigue siendo una de las mejores descripciones matemáticas del crecimiento de poblaciones bacterianas.

Monod había convenido con Georges Teissier y con el director de su laboratorio que estas investigaciones sobre el crecimiento fuesen utilizables para su tesis de doctorado en ciencias. La nueva representación matemática del crecimiento bacteriano y la cuidadosa exploración del efecto de los parámetros fisicoquímicos sobre la tasa de crecimiento ya habrían sido suficientes para que su tesis fuese memorable, y dejase un rastro indeleble en la microbiología y en la biometría. Pero hubo algo más.

Cuando el 11 de diciembre de 1965 Jacques Monod recibe el premio Nobel, comienza su conferencia en el Instituto Karolinska con la siguiente frase:

“Un día, hace exactamente veinticinco años—era el debut del sombrío invierno de 1940— entré en el escritorio de André Lwoff, en el Insti-

* Estos experimentos mostraron que en las curvas que describían el curso temporal del crecimiento el punto de inflexión estaba más cerca de la asíntota que lo previsto por el modelo logístico. Este hecho era un “síntoma geométrico” de un proceso bioquímico subyacente, responsable del vínculo hiperbólico entre la tasa de crecimiento y la concentración del azúcar.

tuto Pasteur. Quería discutir con él sobre unas muy sorprendentes observaciones que yo había hecho recientemente.”

Estas “sorprendentes observaciones” fueron el resultado del siguiente tipo de experimento: evaluar el desarrollo en el tiempo (esto es, la cinética) del crecimiento de una población bacteriana en presencia de dos azúcares, y no ante un solo azúcar como en las experiencias iniciales. En algunos casos, los resultados no depararon ninguna sorpresa. Ante mezclas de glucosa y manosa, o de glucosa y fructosa, la cinética del crecimiento era la usual. Pero cuando los pares de azúcares eran glucosa-galactosa, o glucosa-xilosa, o glucosa-arabinosa, las curvas de crecimiento eran anormales. Su forma parecía resultar de dos curvas normales consecutivas, separadas por un intervalo de crecimiento nulo, de modo que la segunda curva comenzaba en la meseta en la que terminaba la primera.

De modo que, desconcertado fue a mostrar a André Lwoff sus resultados experimentales. Después de echarle un vistazo a los resultados, Lwoff puso de manifiesto el genial virtuosismo de su intuición. Monod relata:

“Lwoff, luego de un momento de reflexión, ante este extraño resultado, me dijo: ‘Esto debe tener alguna cosa que ver con la adaptación enzimática’ –¿La adaptación enzimática? Yo no la conozco!– le dije.”

La respuesta de Lwoff fue prestarle el antiguo *Traité de microbiologie*, de Émile Duclaux, y el *Bacterial Metabolism*, de Marjorie Stephenson, así como algunas copias de artículos técnicos.

Monod se convenció de la exactitud de la intuición de Lwoff, y se concentró en el estudio de la adaptación enzimática. El análisis de las condiciones de aparición de esas curvas con dos fases, fenómeno al que bautizó “diauxia”, fue incluido como una segunda parte en su tesis de doctorado. La tesis fue defendida en 1941, durante los tristes y trágicos años de la ocupación nazi. Monod alternó la precipitada finalización de su tesis con su trabajo clandestino en la resistencia. En ese año 1942, la tesis de Monod *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes* fue publicada como libro por Hermann, de París, la misma editorial en la que el grupo Bourbaki publicó los fascículos de su tratado de matemática, y donde años después Norbert Wiener publicaría *Cibernética*.

5. La adaptación enzimática

En 1934 apareció en Viena la primera edición de *La lógica de la investigación científica*, de Karl Popper, pero este libro fue publicado por primera vez en Francia en 1973. Esta edición tiene un prefacio de Jacques Monod. En ese prefacio, el biólogo, entre otras cosas, señala:

“El criterio de demarcación (o de falsabilidad) ha sido el origen, y permanece en el centro de la epistemología de Popper. No se trata solamente, como él pronto nota, de un instrumento para la crítica, utilizable a posteriori para la evaluación de una teoría, sino de un principio esencial, sobre el cual se ha edificado y reposa realmente todo el edificio, jamás terminado, del conocimiento científico.”

El criterio de demarcación aludido consiste en admitir como científicas solamente a las proposiciones susceptibles de ser refutables. En su prefacio, Monod añade:

“Quizá es necesario prevenir un posible malentendido. Popper (contrariamente a los neopositivistas) no recusa en absoluto de la especulación, aunque sea de carácter metafísico o mitológico, como fuente posible de progreso en el conocimiento. La especulación está en el origen de “conjeturas”, eventualmente refutables, que constituyen la riqueza misma de la que se alimenta el conocimiento, cuyo edificio crece por una sucesión de ensayos, de tentativas, que no tienen por función establecer una imposible “verdad” empírica, sino *eliminar el error*.”

Y agrega más adelante:

“Conjetura y refutación juegan en suma en el enriquecimiento del conocimiento, según Popper, el mismo rol lógico (como fuente de información) que mutación y selección, respectivamente, en la evolución del mundo viviente. Y si la selección natural pudo, en el mundo viviente, construir el ojo del mamífero o el cerebro del *Homo sapiens*, ¿la selección de ideas no podría acaso, en su reino, construir la teoría darwiniana, o la de Einstein?”

El intrincado proceso que condujo a Monod, y a sus múltiples colaboradores, desde el descubrimiento de la diauxia hasta el esclarecimiento del mecanismo de control de la síntesis de enzimas –base de la adaptación enzimática– es un extraordinario ejemplo de evolución de ideas promovida por una dinámica confrontación de conjeturas contra refutaciones.

Monod, popperiano *avant la lettre* (pues su conocimiento de la obra de Popper plausiblemente fue tardía, posterior a su propio trabajo científico), fue un intenso generador de conjeturas fértiles. Quizá allí residió la esencia de su genio, en su notable capacidad de abrirse paso –mediante conjeturas audaces y diseños experimentales aptos para refutarlas– a través de intrincados eventos bioquímicos, sobre los que había indicios incompletos y una casi total ausencia de teorías sólidas.

Entre los años 1940, época del descubrimiento de la diauxia, y 1960, época en que se establece el modelo del operón-lactosa, Jacques Monod desencadenó una trayectoria de investigación que convergió hacia la

solución del mecanismo básico de la adaptación enzimática. El avance fue impulsado por un sostenido proceso de construcción de hipótesis, diseño de experimentos y desarrollos tecnológicos. Esta trayectoria convergente ocurrió en un contexto de gran diversificación metodológica, con continuas asociaciones con investigadores (virólogos, o inmunólogos, o genetistas) capaces de importar sus habilidades técnicas a la resolución de los diversos problemas que iban apareciendo en el camino.

La adaptación enzimática consistía en la modificación de las capacidades metabólicas de las bacterias, como respuesta ante la modificación de la composición química del medio de cultivo. Así, existían cepas bacterianas que en ausencia de lactosa carecían de sistemas enzimáticos capaces de iniciar el metabolismo de la lactosa ("lactosa-negativos"), pero que comenzaban a fabricar las enzimas necesarias para consumir la lactosa si ésta era incorporada al medio de cultivo. Más tarde, a estas cepas se las llamó "inducibles". Se trataba de un fenómeno poco conocido, estudiado a principios de siglo por los microbiólogos Duclaux, Dienert y Went, y más tarde, en su tesis de doctorado, por Karstrom, quien fue el que llamó a este fenómeno "adaptación enzimática". Mucho después, se entendió que la adaptación enzimática era un fenómeno sumamente complejo, que involucraba inducciones o represiones a nivel de la biosíntesis de ciertas enzimas. Pero por 1940, todo era tinieblas en este tema. A través de algunos experimentos aislados, realizados en el laboratorio de Lwoff durante los años de la ocupación alemana, Monod pudo constatar la desaparición de la adaptación a la lactosa si se inhibía el metabolismo energético. La adaptación era, entonces, energéticamente costosa, lo que sugería que la aparición de esas actividades catalíticas adaptativas requería o bien la biosíntesis de enzimas, o bien la remodelación de precursores preexistentes.

Los años difíciles de la ocupación y el trabajo clandestino de Monod en la resistencia enlentecieron su trabajo de investigación. Una vez liberado París, el perfecto bilingüismo que poseía gracias a su madre, hizo de él una figura importante para los vínculos entre la resistencia y las tropas norteamericanas. En esas circunstancias, en una biblioteca ambulante del ejército norteamericano, descubrió algunos números sueltos de la revista *Genetics*, y en uno de los ejemplares, el hoy célebre artículo de 1943 de Salvador Luria y Max Delbrück en el que suministraban sólidos argumentos apoyando el carácter espontáneo de las mutaciones bacterianas. También por esa época, se mostró la capacidad de los ácidos nucleicos de transformar el fenotipo bacteriano, y se descubrió la sexualidad de las bacterias.

En 1945, ingresó como investigador en el Instituto Pasteur, con cierto deseo de abandonar el problema de la adaptación enzimática, tema marginal y oscuro, y migrar hacia la biología de los bacteriófagos, tema que en esos momentos estaba adquiriendo su pleno desarrollo.

Pero comenzaron a aparecer algunos resultados estimulantes. Usando una famosa cepa de *Escherichia coli* llamada ML (por proceder del tubo digestivo de André Lwoff), Monod y otros investigadores del Pasteur estudiaron una mutación que transformaba a bacterias previamente lactosa-negativas en lactosa-positivas, esto es, en bacterias que poseían siempre las enzimas necesarias para metabolizar la lactosa (es decir, aún en ausencia de lactosa). Estas mutantes se llamaron “constitutivas”. Respecto a este hallazgo, en su conferencia Nobel señala:

“(…) constatamos que la cepa original (Lac -) y la cepa mutante (Lac +) no diferían una de otra por la presencia de un equipamiento enzimático específico, sino más bien por la capacidad de producir este equipamiento enzimático en presencia de lactosa. La mutación, en otros términos, afectaba una propiedad genética virtual que sólo era revelada en presencia de lactosa.”

Luego dice:

“Nada tan simple y nada nuevo: los genetistas sabían desde hacía mucho que ciertos genotipos no se expresan en todas las circunstancias. Pero aquí se trataba de un genotipo que gobernaba selectivamente una enzima, y sus condiciones de expresión parecían directamente vinculadas a la actividad química del sistema. Esta relación me fascinaba.”

En 1947 Monod es invitado a exponer una visión de conjunto del fenómeno de la adaptación enzimática en un simposio sobre el crecimiento. Esto resultó crítico para su decisión de permanecer en el tema de la adaptación enzimática. La revisión de la literatura le mostró que este fenómeno era realmente misterioso, pero a la vez era sumamente regular y reproducible. Por otra parte, la existencia de cepas mutantes en las que el fenómeno aparecía modificado (como la mencionada mutación que transforma Lac- en Lac +) mostraba que la adaptación enzimática podría ser un territorio apropiado para explorar las interacciones entre los genes y los ambientes químicos celulares. Jacques Monod decidió, entonces, consagrarse plenamente a su estudio. La enzima protagonista de las históricas investigaciones que a partir de ahí Monod y sus diversos colaboradores emprendieron, fue la β -galactosidasa, cuya función es la hidrólisis de azúcares que poseen el ciclo β -galactosídico, como ocurre con la lactosa y la galactosa.

André Lwoff señala que en el tortuoso camino hacia la solución del problema de la adaptación enzimática, Monod y sus colegas encontraron varios resultados colaterales importantes, entre los que destaca el descubrimiento de una nueva enzima, la amilomaltasa (con Anne-Marie Torriani), la demostración de que la infección de *E. coli* por bacteriófagos impedía la síntesis de β -galactosidasa (con Élie Wolman), el hallazgo de que la irradiación de cepas inducibles de *E. coli* con luz ultravioleta la

volvía incapaz de sintetizar la enzima β -galactosidasa, pero en cambio sí podía producir bacteriófagos (con Torriani y François Jacob), y, en particular, la elaboración de la teoría y el diseño y construcción del equipo para el cultivo continuo de bacterias.

Esta última fue una contribución metodológica de extraordinaria importancia. Inspirado por el problema de “perpetuar” un cultivo bacteriano en la fase de crecimiento exponencial, el cultivo continuo implicaba diseñar un sistema hidráulico en el que los flujos de líquidos se ajustaran a las propiedades cinéticas de la población bacteriana. Este sistema permitía estacionar a las bacterias en una modalidad metabólica fija, y este logro fue decisivo para los estudios ulteriores de la cinética de la inducción enzimática. Este sistema de cultivo continuo (llamado a veces “quimóstato” o “bactogene”) más las ecuaciones que lo gobiernan (llamadas usualmente “ecuaciones de Monod”) se transformó en un instrumento tecnológico de amplia utilización industrial. Es interesante notar que por esa época, comienzo de los años cincuenta, Aaron Novick y Leo Szilard también diseñaron un procedimiento de cultivo continuo semejante, guiados por otra motivación científica. Algunos años más tarde, los caminos de Monod y Szilard convergerían en un punto crucial de esta historia.

La incorporación en la investigación de Monod de técnicas inmunológicas, en particular a partir de la llegada en 1948 de Melvin Cohn, permitió abordar la cinética de la inducción de la enzima β -galactosidasa. En estos experimentos cinéticos se obtuvieron resultados que indicaban de modo convincente que la β -galactosidasa era totalmente sintetizada a partir de sus aminoácidos constituyentes, y no resultaba (como Monod había propendido a creer) de la modificación química de una proteína precursora. Estos mismos experimentos mostraron que una vez formada la enzima sus aminoácidos permanecían estables en las macromoléculas, y no estaban sometidos a un intercambio dinámico con aminoácidos del medio (tal como sostenía que ocurría para todas las proteínas uno de los más aceptados “paradigmas” de los años cincuenta). Estos “pequeños” experimentos de cinética de la inducción de enzimas, rompieron un pequeño paradigma personal de Monod y un gran paradigma de la bioquímica.

¿Eran los desencadenantes de la adaptación enzimática –los inductores, como comenzaban a denominarse en 1950– necesariamente sustratos de las enzimas inducidas? La conjetura inicial fue que sí lo eran, pero esto pronto se vería desmentido por los hechos. En el caso de la inducción de β -galactosidasa, Monod y varios colegas emprendieron un estudio sistemático usando distintos galactósidos para los que analizaban su capacidad de ser sustratos para la enzima β -galactosidasa; esto lo hacían mediante la especificidad de la catálisis, pero también evaluaban la capacidad de estos galactósidos de unirse a la enzima midiendo

las constantes de afinidad. Las conclusiones de estas investigaciones sistemáticas fueron extrañas:

- a. existían sustratos que a la vez eran inductores;
- b. también existían sustratos incapaces de inducir;
- c. existían galactósidos que carecían de afinidad por la enzima pero que eran potentes inductores;
- d. existían compuestos que eran buenos inductores y que inhibían la actividad de la enzima.

De estas piezas de información emergían dos generalizaciones: 1. sólo los azúcares con estructura de β -galactósidos eran sustratos, y 2. todos los inductores poseían un residuo galactósido completo en alguna posición.

Antes, todas las ideas iban en la dirección de asumir que los inductores eran procesados de alguna manera por la enzima inducida, y que, por lo tanto, estaban directamente vinculados a la reacción catalizada por la β -galactosidasa. Ahora, después de estos desconcertantes resultados, había evidencia sobre que el inductor podía ser independiente de la reacción de la enzima. Esta independencia entre inductor y sustrato, esta "gratuidad" de la morfología química del inductor fue seguramente el germen de la gran concepción que Monod elaboraría diez años después.

El panorama de la adaptación enzimática se complementó con el estudio del fenómeno de represión enzimática. En este caso, ciertos compuestos –que se llamaron "represores"– eran capaces de frenar la síntesis de ciertas enzimas. Varios sistemas de este tipo fueron estudiados por el grupo de Monod. En particular se constató que la enzima básica para síntesis del aminoácido triptofano, llamada metionina-sintetasa, era reprimida por la metionina. Estas represiones ocurrían a nivel de la biosíntesis de las enzimas; no eran inhibiciones de su actividad catalítica.

La inducción y la represión enzimáticas pusieron en evidencia la existencia de sistemas cibernéticos de retroalimentación negativa en el control de la biosíntesis de enzimas. Estos sistemas cibernéticos de alguna manera involucraban al genoma, pues podían sufrir drásticas modificaciones (por ejemplo, desaparecer) en cepas mutantes.

6. El universo paralelo de François Jacob

Quizá esta historia no hubiese evolucionado como lo hizo de no mediar el genio de François Jacob. El comienzo, pleno de zozobras, de su vida científica está maravillosamente relatado por él mismo en su libro *La estatua interior*. Se ha dicho que este libro es un testimonio del gigantesco escritor que Francia perdió al haber Jacob elegido la profesión de científico.

La Segunda Guerra Mundial interrumpió precozmente los estudios de medicina de François Jacob, comenzados con la intención de transformarse en cirujano. Se incorporó al ejército de la Francia Libre donde prestó servicios médicos, pero en 1944 es herido gravemente. Una vez terminada la guerra, y tras una interminable y dolorosa convalecencia, retomó sus estudios, pero debió descartar el plan original de dedicarse a la cirugía. El tema elegido para su tesis de doctorado le dio una ocasión para asomarse al mundo de la microbiología (esta tesis trató sobre la preparación y la utilización clínica de un antibiótico llamado tirotricina). Comenzó entonces a interesarse en la posibilidad de entrar en un laboratorio de investigación. En 1949, a pesar de su edad (Jacob había nacido en 1920) y quizá por su condición de excombatiente herido, consiguió una beca de ingreso al Instituto Pasteur, becas usualmente destinadas a la captación de potenciales investigadores jóvenes. Su primera actividad fue realizar el famoso curso de bacteriología, virología e inmunología del Instituto. Luego debía elegir un laboratorio y tratar de ser admitido. Algo vacilante por lo que él consideraba era una excesiva edad para iniciarse en la investigación científica, y cohibido por la personalidad algo severa de André Lwoff, Jacob decidió finalmente consultar a Monod, a quien había visto en una reunión sobre el affaire Lyssenko. Sin embargo, Monod, que en esos momentos no tiene nada que ofrecerle, lo envía a hablar con el jefe Lwoff. Pero éste tampoco tenía en ese momento algo para ofrecerle.

Por esos años, André Lwoff estaba concentrándose en sus investigaciones sobre el bacteriófago. Este virus había sido un protagonista importante de la historia del Instituto Pasteur. Luego de su descubrimiento por d'Herelle, fue el tema de los trabajos precursores de Eugène y Élisabeth Wollman. Durante la guerra este matrimonio fue deportado a Auschwitz, y allí murieron ambos. Luego de la guerra, Lwoff decidió revivir las investigaciones sobre el bacteriófago y continuar el trabajo de los Wollman. Además de involucrarse él mismo, encaminó en esta dirección a Élie Wollman, hijo de los investigadores asesinados.

El bacteriófago es un parásito de la bacteria *Escherichia coli*. Hoy en día se sabe que este virus posee un genoma envuelto en una cápsula proteínica en la que existen dispositivos que sirven para inyectar este genoma viral dentro de la bacteria. Usualmente, el genoma del fago una vez dentro de la célula bacteriana comienza a usar los sistemas bioquímicos de ésta para fabricar más genoma viral. También fabrica las proteínas de la cápsula y del sistema de inyección. Los fagos se autoensamblan en el interior de la bacteria y al llegar a cierta cantidad de ejemplares (algunas centenas de fagos) la célula estalla, literalmente desaparece, y los nuevos fagos pueden recomenzar su ciclo biológico, infectando a otras células.

El bacteriófago fue el objeto biológico en torno al cual se constituyó el “Grupo del fago” en el Instituto de Tecnología de California, con Max Delbrück, Salvador Luria y Alfred Hershey como sus principales propulsores. Este célebre grupo se consolidó a mediados de la década de los cuarenta. El trabajo de Luria y Delbrück, publicado en 1943 –y que tanto impacto produjo en Monod– fue uno de los primeros grandes resultados emanados de este grupo. Este grupo de gente tan brillante, sin embargo, se mostró escéptico frente a un fenómeno “francés”: la lisogenia. Descrita en 1925 por Jules Bordet, la lisogenia era una situación en la que el ciclo de infección de la bacteria por parte del fago parecía abortar. Algunas células bacterianas que habían tenido contacto con los bacteriófagos no eran destruidas y continuaban su vida, duplicándose y deviniendo muchas bacterias, aparentemente libres de la infección por el fago. Sin embargo, súbitamente, estas bacterias eran víctimas de la proliferación de los fagos, y resultaban destruidas. Todo pasaba como si el fago hubiese permanecido “dormido”, latente, en el interior de la célula bacteriana original y de sus descendientes. Y como si en algún momento, alguna causa desconocida lo despertara. Esta situación, errática y de difícil sistematización experimental, era el tema de estudio de Eugène y Élisabeth Wollman.

André Lwoff constató, mediante experimentos que exigían gran virtuosismo manual, que el estado latente de los fagos lisogénicos era una propiedad hereditaria. Las bacterias transmitían a las células hijas la potencialidad infectiva del fago: el bacteriófago no se diluía durante la multiplicación bacteriana. Esto sugería que el fago latente se duplicaba junto con la célula que lo hospedaba.

Este fue un resultado crucial. Lwoff bautizó al fago latente con el nombre de “profago”. Sin embargo, el “despertar” del profago era incontrolable e imprevisible. Sus intentos de activar fagos lisogénicos fueron durante mucho tiempo infructuosos. Hasta un día de la primavera europea de 1949, en que diseñó un experimento desesperado, un disparo a ciegas, un experimento que no se apoyaba en ninguna base teórica. Este experimento consistió en la irradiación con rayos ultravioletas de bacterias infectadas. Inesperadamente, los fagos latentes se despertaron. Esta activación de los profagos por irradiación ultravioleta se mostró completamente reproducible. El hallazgo de Lwoff transformó a la lisogenia en un fenómeno controlable por el experimentador. Esta controlabilidad abría nuevos y ricos fértiles enfoques experimentales.

Entretanto, François Jacob de vacilante se había transformado en tenaz. Frecuentemente iba a visitar a Lwoff para reiterarle su interés en ingresar a su laboratorio, y siempre recibía una cordial negativa. Hasta un día de junio de 1950 en que encuentra a un Lwoff entusiasta que le dice: “Usted sabe, venimos de encontrar la inducción del profago. ¿Le interesaría trabajar sobre fagos?”. Cuando Jacob asiente presuroso,

y sin saber realmente qué era un profago, Lwoff le dice esta frase tan francesa: “Entonces, váyase de vacaciones y vuelva el 1 de setiembre”.

A partir de ese momento, Jacob se asocia con Élie Wollman y ambos llevan a cabo investigaciones que se han vuelto “clásicos” de la historia de la microbiología. En estos trabajos, Jacob y Wollman investigaron la lisogenia mediante una metodología innovadora, creada por ellos, y que utilizaba la recientemente descubierta sexualidad de la bacteria. Pocos años antes, los microbiólogos habían puesto en evidencia que bacterias como *Escherichia coli* eran capaces de un acoplamiento sexual, durante el cual la célula masculina introducía moléculas portadoras de información genética en la célula femenina. Esta unión sexual (llamada “conjugación”) implicaba la transferencia de una ordenada sucesión de genes masculinos que adquirirían la posibilidad de expresarse en las bacterias hembras receptoras. Así, una bacteria femenina carente de una enzima del metabolismo de los azúcares, puede recibir el gen correspondiente a esa enzima mediante la conjugación con una bacteria masculina que lo posea.

Jacob y Wollman tuvieron la idea de interrumpir la conjugación agitando violentamente el medio de cultivo en el que las bacterias se duplicaban, y eventualmente se conjugaban. Esta agitación violenta separaba las bacterias conjugadas, y detenía la penetración del material genético. En estas condiciones, la bacteria hembra quedaba con sólo una porción del genoma de la bacteria macho. Usando este procedimiento se pudo demostrar que durante la conjugación el material genético se transfería de la bacteria masculina hacia la femenina a una velocidad casi uniforme. De este modo, estudiando la sucesión de genes recibidos por la bacteria hembra para distintos tiempos de interrupción de la conjugación, fue posible crear un mapa de la ubicación relativa de los distintos genes bacterianos sobre el cromosoma.

Este *coitus interruptus* bacteriano fue el instrumento utilizado por Jacob y Wollman para investigar la lisogenia. El método básico fue cruzar bacterias masculinas infectadas por fagos lisogénicos con bacterias no infectadas, y viceversa. El gran hallazgo fue el siguiente: *cuando la bacteria masculina infectada se conjuga con la femenina no infectada, llega un momento en el que la hembra receptora comienza a desarrollar el fago y estalla*. Este fenómeno fue llamado primero “inducción erótica” y luego, más formalmente, “inducción zigótica”. En cambio, en la experiencia inversa (macho no lisogénico y hembra lisogénica) no hay inducción del ciclo reproductivo del profago. Esta experiencia crucial condujo a la siguiente interpretación: *en el citoplasma de la bacteria lisogénica, existía alguna molécula represora del ciclo del profago*.

Estos resultados se obtuvieron en los primeros años de la década de 1950. Por ese tiempo ocurrió otro hallazgo crucial: la estructura en doble hélice de la molécula de ácido desoxirribonucleico, ADN, comu-

nicada en 1953 por James Watson y Francis Crick. El mecanismo de complementariedad entre las dos cadenas de esta molécula, confería una base molecular muy nítida a la transmisión invariante de los caracteres hereditarios. Los genes debían residir en alguna parte de la molécula de ADN, y el gran esfuerzo de múltiples laboratorios durante los años siguientes se orientó a tratar de especificar cómo se emplazaban los genes sobre el ADN y cómo estos genes codificaban proteínas.

Como se ha dicho frecuentemente, aquí la naturaleza dio una soberbia lección a los seres humanos. Ninguno de los brillantes científicos que habían *teorizado* sobre la naturaleza de la duplicación invariante del material genético, ninguna de esas grandes mentes –entre las que estaban algunos de los más talentosos investigadores de su tiempo– había podido entrever una solución física tan sencilla y elegante, como resultó ser la cadena doble helicoidal del ADN descubierta por Watson (un biólogo) y por Crick (un físico). Las bases moleculares de la herencia y la naturaleza química de las mutaciones genéticas se mostraron inmediatamente comprensibles a partir de la maravillosa estructura de la molécula de ADN. En 1953, uno de los mejor guardados secretos de la vida fue develado.

Recordemos que las proteínas son polímeros construidos a partir de unos veinte aminoácidos, y que los ácidos nucleicos como el ADN son polímeros construidos a partir de cuatro diferentes nucleótidos. La correspondencia de Beadle-Tatum *un gen-una enzima* planteaba entonces el problema de la codificación de la estructura de las proteínas mediante la estructura del ADN. Puesto el problema en términos lexicográficos, debía haber un código que conectase textos escritos a partir de un alfabeto de cuatro letras en textos escritos mediante un alfabeto de veinte letras. Pronto se entendió (George Gamow, el famoso físico, fue de los primeros en señalar esto) que por cada símbolo del “alfabeto aminoácido” eran necesarios al menos tres símbolos del “alfabeto nucleotídico”.

Con el advenimiento del modelo de Watson y Crick, los experimentos de conjugación bacteriana comenzaron a ser interpretados del modo siguiente. Durante la conjugación, la bacteria masculina transfería una cadena lineal de ADN conteniendo una sucesión lineal de genes. Los experimentos de agitación de Jacob y Wollman rompían la cadena de ADN en la zona de interacción entre las dos bacterias. Mayor el tiempo de conjugación, mayor el segmento de ADN introducido en la hembra. El genoma del bacteriófago lisogénico es también una molécula de ADN que se transfiere junto al ADN propio de la bacteria masculina.

Los métodos desarrollados por Jacob y Wollman resultaron un instrumento de gran versatilidad. Otros aspectos de la expresión genética en bacterias podían ser ahora abordados con ellos. Concluidas a mediados de 1950 estas investigaciones –hoy clásicas– sobre fagos lisogénicos, Wollman y Jacob fueron en busca de nuevos horizontes.

En el Instituto Pasteur, Jacob, cuyo laboratorio estaba en el ático, y

Monod, cuyo laboratorio estaba ahora en la planta baja, se encontraban con frecuencia, en seminarios o almuerzos. Monod seguía sumergido en el vasto laberinto de datos y de incertidumbres de la adaptación enzimática, ahora rebautizada "inducción enzimática". Uno de los hallazgos recientes había sido la aparición de una actividad de transporte de galactósidos a través de la membrana de la bacteria. Esta actividad se inducía junto con la enzima β -galactosidasa. El punto de partida de este hallazgo fue el aislamiento de ciertos mutantes de *Escherichia coli* llamados "crípticos". Estos mutantes crípticos eran capaces de sintetizar la enzima β -galactosidasa pero, paradójicamente, no eran capaces de metabolizar galactósidos del medio de cultivo. Los rigurosos experimentos del grupo de Monod demostraron que estos mutantes no podían transportar los galactósidos hacia el interior de las células. Los análisis cinéticos llevaron a postular la existencia de una proteína transportadora a la que Monod bautizó como "galactósido-permeasa". Dice Lwoff: "Una nueva categoría de enzimas que mediaban la penetración de pequeñas moléculas en la bacteria apareció en escena; un nuevo capítulo de la fisiología celular fue abierto". El descubrimiento de las permeasas ocurrió en 1956. La proteína, sin embargo, fue aislada recién en 1965. Otra nueva enzima, la galactósido-transacetilasa fue también descrita por el grupo de Monod en 1959.

Un descubrimiento de extraordinaria importancia fue el siguiente: en aquellas bacterias en las que la β -galactosidasa era constitutiva, también lo eran la permeasa y la transacetilasa. Pero, a la vez, la existencia de mutantes crípticos mostraban que estas bacterias podían fabricar β -galactosidasa pero no permeasa, lo cual sugería que ambas proteínas dependían de genes distintos. Por lo tanto, el que en las bacterias constitutivas la β -galactosidasa y la permeasa aparecieran juntas indicaba que esos genes distintos estaban, sin embargo, controlados por un mecanismo que determinaba su expresión conjunta. ¿Cómo analizar algo tan complejo? ¿Qué factor controlaba y coordinaba la expresión de estos genes en las bacterias inducibles?

En 1957, el prolongado recorrido de Monod en el territorio de la adaptación enzimática comenzó a penetrar el dominio de la genética. Pero las habilidades y técnicas de la genética eran ajenas a Monod. Y es este el punto en que la búsqueda de nuevos horizontes por parte de Jacob y el complejo peregrinaje científico de Monod dejaron a uno y a otro frente a frente. Alguien dijo que Jacques Monod y François Jacob fueron desarrollando por la misma época y a pocos metros de distancia uno del otro, dos universos paralelos: distintos énfasis, distintas estéticas científicas, distintas propensiones técnicas, distintos estilos personales, y hallazgos pertenecientes a dos mundos que aparentemente no interesaban. Sin embargo, estos universos paralelos colisionaron en 1957, y produjeron lo que Francis Crick denominó "la gran colaboración".

7. El operón

La inducción y la represión enzimáticas revelaban que en la célula bacteriana existían mecanismos cibernéticos refinados, con procesos regulatorios que apelaban a la retroalimentación negativa como instrumento para la homeostasis. Además, esta homeostasis involucraba también a la expresión de los genes.

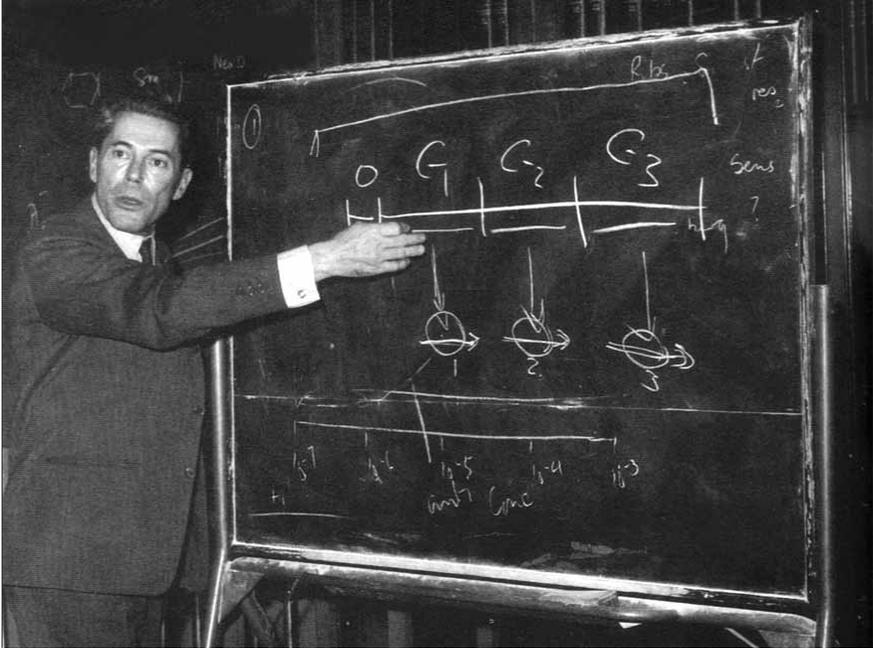
En el caso de la inducción de la β -galactosidasa, el panorama mostrado por el estudio exhaustivo de mutantes era el siguiente: había un gen, llamado *z*, para la enzima β -galactosidasa; había otro gen, llamado *y*, para la galactósido-permeasa; y había un gen, llamado *i*, que condicionaba que la galactosidasa y la permeasa fuesen inducibles. Estos genes mutaban independientemente, y estos mutantes, más las técnicas de Jacob y Wollman, produjeron condiciones óptimas para ciertos experimentos que resultaron cruciales.

En 1957, Jacob y Monod decidieron trabajar juntos en el problema de la genética de la inducción de la β -galactosidasa. En ese momento, llegó al Instituto Pasteur, para pasar allí su año sabático, un investigador norteamericano llamado Arthur Pardee. Se trataba de un virtuoso experimentador que introdujo en el laboratorio de Monod procedimientos técnicos prácticos y eficaces, que hicieron factible en pocos meses la obtención de resultados que revolucionaron todas las concepciones sobre la expresión génica.

El objetivo de Monod, al diseñar los experimentos que realizó junto a Jacob y Pardee, era evaluar su hipótesis preferida. Esta hipótesis, llamada "inducción generalizada", asumía que en las bacterias constitutivas existía un inductor endógeno, no identificado, y que explicaba la continua presencia de la β -galactosidasa en el interior de esas células.

El primer experimento que realizaron Pardee, Jacob y Monod a comienzos de diciembre de 1957 consistió en introducir genes de β -galactosidasa, procedentes de bacterias masculinas inducibles, en el interior de bacterias femeninas constitutivas, pero que no tenían ese gene (en los símbolos de los genetistas, este es un cruzamiento $M\ i(+)\ z(+)$ x $F\ i(-)\ z(-)$). El resultado fue el siguiente: a los 3 o 4 minutos de introducido el gen *z*(+) en la bacteria femenina, ésta comienza a sintetizar β -galactosidasa a máxima velocidad. En cambio, en el cruzamiento entre una bacteria masculina no inducible y sin el gen *z*, con una receptora femenina inducible y poseedora del gen *z* (cruzamiento $M\ i(-)\ z(-)$ x $F\ i(+)\ z(+)$) la bacteria receptora no es capaz de fabricar la enzima en un medio de cultivo sin inductor.

Varios meses después, Pardee, Jacob y Monod pudieron realizar un experimento especialmente dificultoso. Se trataba de una versión cinética del experimento de cruzamiento $M\ i(+)\ z(+)$ x $F\ i(-)\ z(-)$. El resultado fue espectacular: a los tres-cuatro minutos, la bacteria receptora comienza



Jacques Monod en la conferencia de prensa en el Instituto Pasteur después de la atribución del Premio Nobel de Medicina, 1965.

a sintetizar la β -galactosidasa, pero alrededor de dos horas más tarde, la síntesis prácticamente se anula y la célula se vuelve inducible. Los genetistas describirían el resultado diciendo que el gen $i(+)$ es dominante ante $i(-)$. Esta serie de hallazgos de Pardee, Jacob y Monod conocida con el supuesto nombre humorístico de “la experiencia Pijama” (por PA.JA.MA), tuvo consecuencias trascendentes.

En primer lugar, destruyó la hipótesis de Monod según la cual las bacterias constitutivas producían un inductor endógeno. La dominancia del gen del que dependía la inductividad* significaba que este gen era responsable de la aparición de una molécula que bloqueaba la síntesis de la galactosidasa y de la permeasa. Así, la inducción enzimática no dependía de la preexistencia de una estimulación espontánea de genes, sino de la preexistencia de una inhibición. La hipotética molécula bloqueadora fue bautizada con el nombre de “represor”.

En segundo lugar, la rápida síntesis de β -galactosidasa en bacterias que acababan de recibir el gen z (y que antes no lo poseían), condujo a sospechar la existencia de una molécula intermediaria que conectase

* Recordemos que cuando la bacteria es inducible hay enzimas que no aparecen espontáneamente, aunque existen los genes que las codifican.

la información existente en el gen con la síntesis de una molécula de proteína. Un experimento diseñado por Pardee, Jacob y Monod, y realizado por Pardee y Monica Riley, mostró que si el gen es destruido, la síntesis de la enzima cesa rápidamente. Esto firmemente sugería que la molécula que vinculaba al gen con la proteína tenía una vida corta. A partir de sutiles conjeturas y brillantes experimentos, es postulada así la existencia de otra molécula hipotética, el ácido ribonucleico mensajero (abreviadamente, ARN mensajero). Poco después, los dramáticos experimentos de Brenner, Jacob y Meselson, realizados en California (y cuyos notables pormenores son vívidamente relatados por Jacob en *La estatua interior*) mostraron convincentemente la existencia del ARN mensajero.

En 1958, François Jacob fue invitado a dar una conferencia en Nueva York, en las Harvey Lectures del mes de setiembre, sobre bacteriófagos lisogénicos. Pero estaba desconcentrado. El agotador trabajo de las últimas semanas lo había alejado del bacteriófago. Su mente estaba sumergida en las inconexas piezas de ese puzzle que era el sistema lactosa de *Escherichia coli*.

Una tarde de domingo, en el mes de julio de 1958, Jacob trata de preparar su conferencia sobre el bacteriófago, pero el trabajo no avanza. Finalmente, él y su esposa deciden irse al cine. Demos ahora la palabra al propio Jacob:

“Sobre la pantalla las sombras se agitaban. Cierro los ojos, atento a algo extraordinario que me está pasando. Una excitación brusca mezclada de un placer confuso me invade. Me aíslan de la sala, de mis vecinos cuyos ojos estaban clavados en la pantalla. Y súbitamente, un relámpago. El deslumbramiento de la evidencia. ¿Cómo no lo había pensado antes? La experiencia de conjugación hecha con Élie sobre el fago, la inducción erótica, y la hecha con Pardee y Monod sobre el sistema lactosa, la experiencia PAJAMA, son las mismas. Misma situación. Mismo resultado. Misma conclusión. En ambos casos, un gen gobierna la formación de un producto citoplásmico, de un represor que bloquea la expresión de otros genes, impidiendo sea la síntesis de la galactosidasa sea la multiplicación del virus.”

Luego, agrega:

“Pero hay más. Con el fago, no son sólo dos o tres proteínas cuya síntesis es bloqueada, sino al menos una cincuentena. Y también la reproducción del cromosoma del fago, de todo un fragmento de ADN. ¿Dónde puede entonces actuar el represor para poder detener todo a la vez? La única respuesta simple, la única que no hace intervenir una cascada de hipótesis complicadas, es: sobre el ADN mismo!”

Pero es el mes de julio en París, y la ciudad está vacía; ni Monod ni Lwoff ni Wollman están cerca. Portando esta iluminación, cuya fuerza

lo eleva al más alto de los cielos pero cuyo peso lo abruma, Jacob debe viajar para de todos modos dar su conferencia en Harvey. En Nueva York se encuentra con Wollman y trata de contarle su hipótesis, pero no consigue atraer su atención. En setiembre, el día de su retorno de Nueva York, Jacob ve que Monod ya está de vuelta, y, a pesar de la fatiga del viaje, se precipita a contarle su idea. Una vez que Jacob termina –algo atropelladamente a causa del cansancio y del entusiasmo– de exponer, Monod, risueño y condescendiente, le dice que esa idea es infantil y le explica las rigurosas razones que la hacen imposible. Ese día Jacob se rinde, pero al día siguiente, una nueva arremetida. Esta vez, la muralla comienza a agrietarse. Monod está más atento, y parece interesarse. Sus críticas empiezan a volverse constructivas, empieza incluso a encontrar algunos argumentos experimentales que apoyan a los de Jacob, en particular el paralelismo que solía haber en los niveles de actividad de la galactosidasa y la permeasa. El esquema de Jacob implicaba que el represor actuando sobre el ADN oficiaba como “*switch*”, un interruptor que abría o cerraba plenamente la expresión de los genes. Nada parecido a esto había sido postulado antes en el mundo de las moléculas. Estas conductas binarias, esos mecanismos de “sí o no” eran propios de los circuitos lógicos de los computadores, no de los sistemas moleculares. Monod se resiste a aceptar un interruptor. Pero Jacob advierte que Monod ha sido capturado por su esquema:

“A medida que la discusión avanzaba, Jacques se animaba. Se levantaba. Caminaba de un lado a otro. Se detenía frente al pizarrón. Dibujaba un esquema. Se quedaba pensando un instante. Se tomaba el mentón entre los dedos. Se volvía a sentar. Guardaba silencio. Se ponía a pensar en voz alta.”

El día termina con Jacob agotado y con Monod matinalmente fresco. Y finalmente cierran la jornada con un whisky.

Un día, Monod señala que si el represor actúa sobre un interruptor, este interruptor debía ser químicamente específico. Y que, por lo tanto, podría haber mutantes con esa especificidad alterada. Se suceden entonces los diagramas de circuitos con los que buscaban representar el mecanismo del interruptor y los posibles efectos de las mutaciones. Finalmente llegan a un circuito compuesto por dos genes: el emisor y el receptor de una señal citoplasmática. El represor es esa señal emitida, y su rol es el bloqueo de la síntesis de la β -galactosidasa. El receptor es el interruptor desconocido. Jacob y Monod depuran el esquema, refinan los argumentos experimentales. Jacob ilustra el esquema con la metáfora del bombardero: “Un poco a la manera de un emisor que en el suelo envía a un bombardero una señal: *No soltar las bombas. No soltar las bombas. ...* Si el emisor o el receptor se rompen, el avión suelta las bombas.” A partir de la observación de Monod sobre mutantes en la especificidad, Jacob se da cuenta de que en el caso del fago, él y Wollman habían,

tiempo atrás, aislado un mutante con las propiedades esperables en una mutación del receptor. El esquema se vuelve aún más verosímil.

La colaboración entre Jacob y Monod se torna cada vez más intensa. Comienzan, cada uno en el marco de sus respectivas habilidades técnicas, una sostenida actividad experimental. Monod y su grupo se enfocan en la coordinación de la síntesis de la galactosidasa y la permeasa. Jacob y su equipo se concentran en aislar mutantes constitutivos, en los que existen deterioros en el sistema receptor del represor. Los experimentos se sucedieron, los circuitos de control se precisaron aún más, y finalmente las evidencias convergieron y estabilizaron un esquema. El operón había nacido.

El operón fue el primer circuito de regulación de la expresión genética descubierto. "El operón: grupo de genes de expresión coordinada por un operador." Tal es el nombre del sucinto artículo del año 1960, publicado en francés y con las firmas de François Jacob, David Perrin, Carmen Sánchez y Jacques Monod. Allí se utilizan algunas definiciones que habrían de incorporarse indeleblemente en la biología: *gen estructural*, es el responsable de la estructura de la proteína; *gen regulador*, es el que gobierna la expresión de los genes estructurales mediante un represor; *operador*, es la región del material genético adyacente a un grupo de genes cuya actividad comanda, región que es sensible al represor producido por el gen regulador. En el famoso párrafo final de este artículo podemos leer:

"La hipótesis del operador implica que entre el gen clásico, unidad independiente de función bioquímica, y el cromosoma entero, existe una organización genética intermedia. Ésta *comprende unidades de expresión coordinada (operones)* constituidas por un operador y el grupo de genes estructurales coordinados por él. Cada operón estaría, por medio del operador, sometido a la acción de un represor, cuya síntesis sería gobernada por un gen regulador (no necesariamente unido al grupo)."

Esta fue una deslumbrante comunicación preliminar que preparó el camino para el extraordinario artículo de 1961, firmado por François Jacob y Jacques Monod y titulado "Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins" (publicado en el *Journal of Molecular Biology*, volumen 3, pp 318-356). Seguramente no es exagerar decir que ahí se presenta una de las mayores construcciones intelectuales de la ciencia de nuestro tiempo. El control genético de la síntesis de enzimas es abarcado por un esquema general. En él se incluye la existencia de la molécula clave para la conexión entre la información genética y la estructura de las proteínas, el ARN mensajero, recientemente demostrado por los experimentos californianos de Jacob. Además, este esquema de síntesis proteica generaliza la idea del represor como producto génico cuyo objetivo es el control de la expresión de otros genes. Tanto la inducción

como la represión enzimáticas son explicadas. En ambas situaciones, el represor controla la expresión de los genes mediante su sensibilidad a las influencias químicas del ambiente. En estos circuitos de control genético, la cibernética –que había nacido inspirada por los circuitos de control de la fisiología clásica– estaba mostrando su presencia también en los precisos mecanismos moleculares que regían la vida de las bacterias.

Durante este proceso que condujo al descubrimiento del operón, a Monod –que tanto amaba a Bach– le fue dado vivir junto a Jacob una especie de fuga en la que dos voces se entrelazan inextricablemente creando una construcción sublime. Sus diferentes miradas científicas, sus habilidades complementarias se encontraron, y durante esos años de colaboración erigieron uno de los monumentos cimeros de la ciencia del siglo XX.

Este comienzo de la década de 1960 representó para la biología algo similar al descubrimiento de un nuevo continente. Vastos territorios vírgenes esperando sus exploradores, la esperanza de descubrimientos prodigiosos, la promesa de inmensas riquezas, aunque también la asechancia de peligros desconocidos.

8. El estilo Monod

Permítaseme ser exageradamente esquemático. Luego de los años cincuenta, muchos de los investigadores en biología se repartieron en dos categorías casi disjuntas: los que amaban las proteínas y los que amaban los ácidos nucleicos. Estas eran categorías afectivas, obviamente no intelectuales. Los ácidos nucleicos representaron la tan esperada materialización de esos abstractos iconos que eran los genes. Antes de los descubrimientos de Avery, o de Watson y Crick, los genes eran como dioses invisibles que regían, todopoderosos, la historia de los linajes biológicos. A veces, estos dioses condescendían a ciertas innovaciones que les deparaba el azar: para bien o para mal, mutaban y exponían a sus portadores al dramático juego de la selección natural.

François Jacob, con su habitual franqueza y perspicacia describe su sesgo personal hacia la genética:

“Pensar en términos de genética y no de bioquímica convenía a un ignorante de mi tipo. Porque a la bioquímica del metabolismo no se la podía inventar. La genética, en cambio, constituía un sistema lógico que funcionaba como una ciencia exacta, una combinatoria de ‘factores’ y ‘caracteres’. De lo visible, el ‘fenotipo’, se deducía lo invisible, el ‘genotipo’. Ninguna necesidad de referirse a la composición o al origen de esas abstracciones.”

Cuando estas abstracciones fueron concretadas y adquirieron la materialidad bioquímica, los ácidos nucleicos heredaron el peso episte-

mológico de la genética, e incluso hicieron a la genética accesible también a aquellos investigadores poco inclinados al nivel de abstracción aludido por Jacob.

Las proteínas, en cambio, poseían otro tipo de adoradores. Muy temprano en el siglo se constató que las enzimas eran proteínas. Esto mostró que las proteínas eran moléculas capaces de reconocer y de actuar. La capacidad de reconocer se evidenciaba en la especificidad, tanto ante variaciones de la naturaleza química de los sustratos, como ante variantes geométricas de un mismo compuesto (como ocurre en la discriminación enzimática de estereoisómeros). La capacidad de actuar se evidenciaba en la ejecución de actos catalíticos, que posibilitaban la ocurrencia de transformaciones químicas que sin enzimas jamás podrían ocurrir en las condiciones de temperatura de las células vivientes. Esta suma de especificidad más catálisis creó un escenario químico completamente singular, donde la fisicoquímica fue sutilmente “domesticada” y puesta al servicio del diseño de sistemas metabólicos.

La emergencia de este nuevo mundo químico tuvo en las proteínas a sus principales actrices. Estas capacidades de las proteínas también se extendieron al dominio físico: el hallazgo de la galactósido-permeasa mostraba que la especificidad podía ser usada para promover un transporte a través de una membrana celular. Esto debía implicar algún acontecimiento mecánico vinculado a la conformación espacial de la proteína, tal como se había supuesto también en el caso de las proteínas “contráctiles” de músculos y flagelos.

Toda la vida científica de Monod testimonia su claro sesgo hacia la enzimología y los métodos cinéticos. Como vimos, ya sus primeros trabajos sobre el crecimiento bacteriano resultaron innovadores por el hecho de utilizar una metodología experimental similar a la de la cinética enzimática. Quizá aquí resida la influencia decisiva y permanente que sobre él tuvo Louis Rapkine. Este investigador se centró en la bioquímica del desarrollo embrionario, y Monod y él nunca trabajaron juntos. No obstante, a él iba Monod en busca de apoyo y orientaciones. Rapkine –que murió en 1948– fue (según el testimonio de Lwoff) el único cuya opinión era capaz de influenciar al joven Monod. Así, Rapkine y Teissier fueron una suerte de doctor Gottlieb desdoblado para el que Monod fue su Arrowsmith. Entre ambos le enseñaron el valor de la descripción matemática y fisicoquímica de los fenómenos biológicos.

El significado biológico de la especificidad y de la afinidad de las proteínas por sus ligandos fue una constante preocupación de Monod. De hecho, la exploración experimental de la especificidad en el caso de la inducción enzimática, lo condujo a algunos de sus resultados científicos fundamentales. Más adelante, su reflexión sobre las capacidades de reconocimiento de formas geométricas por parte de las proteínas lo llevaría hacia una de sus contribuciones más trascendentes: la teoría

alostérica. Su fuerte interés en la fisicoquímica y en las proteínas estaba enmarcado en su básica creencia en la evolución darwiniana de los seres vivos. Quizá para Monod, la armonía del mundo pasaba por compatibilizar lógicamente lo animado con lo inanimado, la ciega acción de las fuerzas naturales con la excelsa inteligencia del diseño biológico.

En muchos sentidos, Jacques Monod fue una metafórica reencarnación de Ernst Haeckel. Ambos fueron: evolucionistas irreductibles, constructores de vastas generalizaciones, enfáticos extrapoladores que frecuentemente terminaban sumergidos en el error, profundos pensadores capaces de ver más lejos que muchos de sus contemporáneos, infatigables inventores de palabras, científicos capaces de mirar el mundo con el espíritu del artista, valerosos luchadores sociales que trataron de extender sus ideas científicas al dominio de los asuntos humanos, coleccionistas de adversarios, pero ante todo, grandes investigadores que amaban profundamente el conocimiento.

Monod murió el 31 de mayo de 1976 luego de una leucemia que le permitió permanecer activo hasta el último momento. Una de sus fotos más difundidas fue tomada el 29 de mayo en su casa de Cannes, y lo muestra sonriente, con su actitud segura y dominadora, como mirando hacia un porvenir lejano. Pero este porvenir sólo duraría pocas horas. Dos días después, una complicación fulminante de su leucemia le provocaría la muerte. Su hermano nos guardó sus últimas palabras: *Je cherche à comprendre*.

La última etapa de su vida había sido absorbida por los complejos y graves problemas financieros del Instituto Pasteur, cuya dirección le fue encomendada en 1971. Sus decisiones drásticas, y muchas veces duras, generaron tensiones y mucho dolor (tanto en sus destinatarios como en el propio Monod). Por otra parte, las devastadoras polémicas ideológicas suscitadas por su libro *El azar y la necesidad* le tonificaron para bien y para mal sus primeros años de la década de 1970. El hecho de que Monod transitara desde una vida plenamente activa hacia la muerte en cuestión de pocos días, tuvo una consecuencia extraña: una vez muerto, quienes lo conocieron conservaron casi intactos sus últimos sentimientos, y quienes estaban polemizando con él quedaron con sus polémicas abiertas, con sus argumentos no dichos pugnando por salir. En el libro editado en 1979 por André Lwoff y Agnès Ullmann *Origins of Molecular Biology: A Tribute to Jacques Monod*, sus colaboradores científicos y algunos de sus amigos relatan sus vínculos con él. En este libro lo propios protagonistas describen el intrincado proceso científico del que Monod fue organizador y guía. Allí hay una profunda y honda admiración, hay una enorme cantidad de detalles sobre los mecanismos del descubrimiento científico, y en algunos autores hay también como un dolorido reproche a Monod por haberlos abandonado antes de haber terminado alguna discusión en la que estaban enfrentados.

Aún el gran Lwoff, en la biografía de Monod con la que abre el volumen de homenaje, no puede impedirse reprocharle al alumno ausente que jamás le hubiese devuelto los documentos sobre la adaptación enzimática que le había prestado a comienzos de la década de 1940. En esta misma biografía, Lwoff también reprocha suavemente a Monod nunca mencionar el nombre de Édouard Chatton, uno de sus primeros profesores. Son las resignadas reconvenções de un profesor ante un alumno muerto demasiado pronto.

Mucho se ha escrito sobre el talento de Jacques Monod. Es claro que su talento no consistió en ser infalible en sus conjeturas. Difícilmente podría aun el más talentoso de los científicos ser infalible en terrenos tan ampliamente desconocidos como los que exploró Monod. En estos terrenos no había esas teorías matemáticas basadas en “primeros principios”, que a veces permiten automatismos que guían los procesos intelectuales del investigador. El gran talento de Monod consistió en lograr que ese laberinto de “conjeturas y refutaciones” que es la trama de la investigación, se transformase en un algoritmo convergente, de modo análogo a cómo un valor numérico heurístico y equivocado converge a la raíz cuadrada exacta en ciertas técnicas de cálculo numérico.

Cuando en 1961 Jacob y Monod publicaron el modelo del operón lactosa cerraron un capítulo en sus vidas. Exploradores inveterados, cada uno de ellos comenzó a derivar hacia una nueva dirección. El pensamiento de Monod se reencendió con su antigua pasión juvenil por la enzimología. Pero su mente habría de provocar en esta vieja ciencia un rejuvenecimiento inaudito, y su contribución en este campo habría de suministrar a la biología una de sus concepciones más universales. Esta contribución es la teoría de los sistemas alostéricos.

Los sistemas alostéricos

1. El comienzo

Una tarde del invierno de 1961, hacia el fin del año, Jacques Monod entró en el laboratorio de Agnès Ullmann. Parecía cansado y preocupado, y luego de unos minutos de silencio dijo: “Creo que he descubierto el segundo secreto de la vida”. Alarmada ante un posible desvarío, Ullmann lo hizo sentar y le ofreció un whisky. Finalmente, luego de dos o tres whiskys, él comenzó a explicar su descubrimiento, que se basaba en los efectos por él denominados “alostéricos”. Previendo la oposición de su auditora, Monod fue enfático: “Créalo o no, el rol regulatorio de la proteína alostérica es absolutamente fundamental; él explica todo: la acción hormonal, la función del represor, las cinéticas enzimáticas no-michaelianas, ...”, y Ullmann en su relato señala que no recuerda el final de la larga lista.

En la mente de Monod había ocurrido la convergencia de mundos hasta ese momento sólo laxamente relacionados. En ese invierno de 1961 él empezó a entrever una vastísima generalización, cuyos detalles se precisarían en los años posteriores. Esta generalización convertía a las proteínas alostéricas en el factor básico para lograr la armonía conceptual entre el inmutable universo de las leyes fisicoquímicas y el creativo universo evolutivo de los seres vivos.

Las capacidades atribuidas al represor del operón lactosa (molécula todavía hipotética por esa época), condujeron a Monod a la idea de que sólo podía tratarse de una proteína. Esto contradecía lo que habían

escrito con Jacob en 1961. La molécula del represor debía poseer exquisitas capacidades de reconocimiento: por un lado, altísima afinidad por el ADN, por otro lado, afinidad por ciertos azúcares, y, además, la capacidad de reducir drásticamente la afinidad por el ADN al ligar al inductor. Para Monod, este tipo de refinamiento funcional sólo era posible para las proteínas, y a partir de esas consideraciones la naturaleza química del represor se volvió para él indudable. Esta certeza hizo que no resultase un objetivo especialmente interesante para él “empujar” a su laboratorio hacia el aislamiento del represor. No lo hizo, y finalmente el represor fue aislado por Benno Müller-Hill y por Walter Gilbert en 1966. Resultó ser una proteína con cuatro subunidades idénticas.

En cambio, a partir de 1959 otro interés había comenzado a abrirse paso en el espíritu de Monod. Dos de los actores de la representación que condujo al operón lactosa, Arthur Pardee y Leo Szilard, habían estado involucrados años antes en la descripción de un extraño fenómeno bioquímico. Entre 1953 y 1956, Pardee y Richard Yates habían investigado la influencia del producto final de una vía metabólica sobre la actividad de las enzimas de la vía. La vía metabólica era la de la biosíntesis de las pirimidinas. El hallazgo fue la inhibición de la primera enzima de esa vía, la aspartato-transcarbamilasa, por parte del producto final de esa misma vía, el citidín-trifosfato. Paralela e independientemente, el bioquímico Edwin Umbarger encontró una inhibición por producto final (“inhibición *feedback*”) en la vía de síntesis del aminoácido isoleucina. Este aminoácido también inhibía la primera enzima de la vía, la treonina-desaminasa.

Años antes, Novick y Szilard habían descubierto la inhibición de la biosíntesis de un precursor del aminoácido triptofano por parte del propio triptofano. Parece haber sido Szilard, durante sus seminarios en el Instituto Pasteur, quien expuso que además de posibles bloqueos a nivel de la síntesis de ciertas enzimas, también podían existir inhibiciones por retroalimentación de la actividad de las propias enzimas. Esto implicaba circuitos cibernéticos operando en dos escalas de tiempo: circuitos de respuesta rápida (tiempos del orden de los segundos) controlando la actividad de las enzimas, y circuitos de respuesta más lenta (minutos) controlando la síntesis de las enzimas. Pero este tipo de inhibición por retroalimentación de la actividad enzimática desbordaba las posibilidades teóricas de la enzimología de los años cincuenta.

Ya en la época de JBS Haldane se había establecido el tipo de cinética enzimática esperable ante cada clase de inhibición conocida. La teoría de la inhibición enzimática parecía claramente entendida, con sus modelos matemáticos y sus técnicas para el diagnóstico experimental. Cada tipo estándar de inhibición –competitiva, no-competitiva, etc.– poseía su patrón experimental. En particular, la inhibición competitiva era la de los análogos estructurales: ella ocurría cuando una molécula similar al

sustrato “engañaba” al sitio activo, y era capturada por la enzima como si fuera un sustrato. En estas condiciones, la molécula de enzima era inhábil para catalizar ninguna reacción. En un experimento cinético (donde participa una extensa población de moléculas de enzima) este bloqueo de algunas moléculas se manifiesta por un patrón experimental bien definido. En particular, en la inhibición competitiva una elevada concentración de sustrato “levanta” la inhibición y la población de enzimas consigue trabajar a velocidad máxima. Esto es así, porque ante tanto sustrato, el inhibidor casi no tiene ocasión de acceder a una molécula de enzima.

La crisis con la teoría surgía porque los inhibidores por retroalimentación no eran análogos estructurales de los sustratos y, sin embargo, generaban un patrón de inhibición similar al de la inhibición competitiva, con recuperación de la actividad máxima ante altas concentraciones de sustrato.

Según parece, en los seminarios del Pasteur y en sus charlas con Monod, Szilard insistió en la importancia de ese fenómeno de inhibición *feedback* de las vías metabólicas. Monod se mostró al principio algo refractario, como solía ocurrir. Pero como también solía ocurrir, finalmente Monod resultó sensible a los argumentos perspicaces de Szilard, y el asunto quedó sembrado en su mente. Poco después Monod terminaría orientando hacia esos temas a uno de los nuevos estudiantes llegados al laboratorio. Este estudiante se involucró con la enzimología de la inhibición de la treonina-desaminasa por parte de la isoleucina, el sistema de Umberger. El estudiante era Jean-Pierre Changeux, y sus hallazgos fueron un pilar fundamental para la teoría alostérica. La intuición de Szilard había nuevamente anticipado un campo fértil. De Szilard, François Jacob realiza el siguiente retrato:

“Uno de los padres de la bomba atómica, Szilard no había jamás aceptado que ella fuese utilizada contra Japón. Luego de Hiroshima y Nagasaki, él había renunciado a la física para pasarse a la biología. Pequeño, todo redondo, el rostro sanguíneo, los ojos muy móviles detrás de los lentes, Leo Szilard era un personaje a la vez truculento y chispeante de astucia. Él se interesaba por todos los temas. Tenía soluciones paradójales para todos los problemas. (...) Él viajaba mucho, de laboratorio en laboratorio. Era como un grueso abejorro que llevaba aquí y allá ideas a cuestas, como el polen.”

Fue Szilard quien en un seminario de Monod sobre el problema de la inducción de la β -galactosidasa señaló que una activación de la expresión génica podía ser el resultado de “una inhibición de una inhibición”. Esta sugerencia también parece haber sido recibida como una inverosímil (aunque interesante) idea, hasta que, un tiempo después, las evidencias experimentales comenzaron a sugerir implementaciones bioquímicas de esa álgebra tipo $(-)(-) = (+)$ que Szilard había sugerido.

2. La tesis de Changeux

Hacia el fin de la década de 1950, el joven Jean-Pierre Changeux había terminado su formación de tres años en la École Normal Supérieure de París, y había preparado su agregación en ciencias naturales. Como él mismo relata en su capítulo del libro de tributo a Jacques Monod, luego de una larga estadía estival en el Laboratorio de Biología Marina de Banyuls-sur-Mer, se convenció que su futuro estaba en la embriología. Pasó algunas semanas en el laboratorio de Jean Brachet, en Bruselas, y volvió a París con un tema bien definido. Este tema era el estudio de las modificaciones enzimáticas que ocurrían durante la fertilización del huevo de erizo de mar. Esto involucraba determinar la actividad enzimática de unas enzimas llamadas fosfatasas. Su trabajo se llevaba a cabo en un pequeño laboratorio del Institut de Biologie Physico-Chimique. Pero sus experimentos no marchaban bien, y cuando fue a buscar ayuda le señalaron que “el único laboratorio de París donde la gente a la vez estaba profundamente interesada por los problemas biológicos fundamentales y tenía un profundo conocimiento de la enzimología era el de Jacques Monod, en el Instituto Pasteur”.

Changeux contactó con Monod, y éste lo invitó a realizar un seminario en el Instituto Pasteur. Y a lo que ocurrió luego, Changeux lo describe así:

“Luego de la discusión, Jacques Monod, tomándome del brazo me llevó a su oficina, un lugar pequeño y severo dominado por un hermoso grabado de Piranesi. Monod habló breve y firmemente. Nadie en Francia estaba trabajando en embriología química. Si yo deseaba continuar con mi proyecto, tenía que emigrar por un tiempo a los Estados Unidos. De otra forma yo tenía que ‘... encontrar otro camino, pasarme a un sistema más simple, aprender enzimología, genética, inmunología ...’ y más tarde, después de algunos años, yo podría ser capaz de volver a mi primer amor.”

¿Qué sintió Jacques Monod al descubrir un estudiante como Changeux, fascinado por los mismos temas embriológicos en los que Louis Rapkine –que tan profunda influencia tuvo sobre Monod– había realizado sus principales contribuciones? Los resultados de Rapkine sobre los cambios bioquímicos durante las primeras divisiones celulares de los embriones fundaron en parte la “embriología química” que luego desarrollaron investigadores como Joseph Needham y Jean Brachet. Quizá sin ser consciente de ello, Jean-Pierre Changeux se había ubicado en la misma línea de descendencia epistemológica que Jacques Monod y tal vez éste vio en Changeux a un extraño y algo anacrónico miembro de su mismo linaje intelectual. Quizá, en su clara y firme severidad, Monod fue para Changeux el Dr. Gottlieb, tal como Rapkine lo había sido para él. Cuando años después Jean-Pierre Changeux era ya un investigador independiente, crecientemente reconocido, Monod le regaló un ejemplar

de *El azar y la necesidad* con la siguiente dedicatoria: “A mi verdadero y, por cierto, ligeramente parricida hijo espiritual ...”.

Pero el joven Changeux, vacilante pero tentado por la perspectiva de trabajar en el ambiente que creaban Monod y Jacob, se forzó por retenerse dentro de la embriología apelando a abstracciones; así, a los experimentos de transferencia de cromosomas entre fagos y bacterias los envolvía en el recuerdo de los clásicos experimentos embriológicos de Briggs y King, en los que transplantaban núcleos de células embrionarias en el citoplasma de ovocitos inactivados. Eligió finalmente posponer la embriología y traspasarse al Instituto Pasteur. Allí lo sometieron a un intenso proceso de entrenamiento experimental; durante varios meses fue recorriendo una variedad de técnicas bacteriológicas, inmunológicas y se fue orientando hacia el estudio de las propiedades de las enzimas.

En setiembre de 1959, Monod decidió que el entrenamiento era suficiente, y en una reunión conjunta con Jacob, le propuso a Changeux tres temas potenciales sobre los que hacer su doctorado en ciencias. Changeux vaciló. Los temas no lo satisfacían. Jacob intercedió y les comentó sobre los recientes experimentos de Umbarger sobre la inhibición *feedback* de la enzima treonina-desaminasa. El tema era nuevo para el Pasteur, aunque Monod recordó que Arthur Pardee había obtenido resultados similares con otra enzima, la aspartato-transcarbamilasa. En el curso de la discusión, se instaló en Monod y en Jacob el interés de que alguien del Pasteur se ocupase de esos temas. También Changeux se interesó: ese proceso cibernético le evocaba el de la activación de las enzimas de las células huevo durante la fertilización.

Tras algunos ensayos preliminares sobre un sistema enzimático que resultó excesivamente complicado y errático, decidieron que Changeux se concentrara sobre la treonina-desaminasa. Con este sistema las cosas funcionaron bien. Los experimentos de Umbarger fueron reproducidos y sus observaciones fueron confirmadas, y poco tiempo después ya Changeux había obtenido resultados novedosos e importantes.

Esos resultados mostraban que el vínculo entre la actividad de la enzima y su inhibidor podía ser anulado mediante ciertos tratamientos, químicos o físicos, ligeramente agresivos. Así, la exposición a reactivos para grupos SH, o el calentamiento, o los procedimientos de purificación, hacían a la treonina-desaminasa insensible al efecto inhibidor de la isoleucina, pero mantenían la actividad catalítica que la enzima ejercía sobre su sustrato. Esto parecía difícil de conciliar con los esquemas clásicos de inhibición competitiva. Junto a este efecto de “desensibilización” de la enzima respecto al inhibidor, apareció otro efecto notable: la enzima, agredida y desensibilizada, mostraba una curva “*velocidad-concentración de sustrato*” hiperbólica, como en las enzimas normales. En cambio, en la enzima nativa, no agredida y sensible al inhibidor, esta clase de curva era sigmoidea, con un punto de inflexión. Este fue un resultado enigmático y clave.

Por la época en que Changeux obtenía estos resultados en París, Arthur Pardee, de regreso en su laboratorio de Berkeley, estaba realizando observaciones análogas con otra enzima, la aspartato-transcarbamilasa. Una primera conclusión extraída de estos experimentos fue la de la separación física entre los sitios catalíticos, y los sitios regulatorios. A estos sitios regulatorios Jacques Monod los bautizó con el nombre de “sitios alostéricos”, y en general se pasó a llamar *efectos alostéricos* a los acontecimientos dependientes de estos sitios. A estos sitios –físicamente lejanos al sitio catalítico– podían unirse pequeñas moléculas y desde allí modificar la capacidad catalítica de la enzima. En algunos casos estas moléculas unidas a los sitios alostéricos eran inhibidores y en algunos otros, eran activadores. Por consiguiente, los efectos alostéricos remediaban a las inhibiciones o activaciones conocidas ya en la enzimología clásica. Sin embargo, debían ser explicados a partir de bases físicas diferentes, dada la no interacción directa de los inhibidores o activadores alostéricos con los sustratos unidos al sitio catalítico.

Los resultados de Changeux fueron comunicados en el famoso Simposio de Cold Spring Harbor, de junio de 1961, el mismo donde Jacob y Monod expusieron su modelo de regulación de la expresión genética. Changeux relata que inmediatamente después de que él terminó de describir los extraños resultados sobre la treonina-desaminasa, el microbiólogo Bernard Davis señaló la analogía en la forma como la treonina-desaminasa y la hemoglobina se unían con sus ligandos. En efecto, ambos sistemas exhibían curvas sigmoideas, lo que indicaba la existencia de ese comportamiento que se designa como “cooperatividad”. A partir de esta observación, la hemoglobina pasó a ser considerada una especie de “enzima honoraria”, y quedó indisolublemente ligada a la teoría de las enzimas alostéricas.

En 1963, Jean-Pierre Changeux completó el primer borrador de su tesis; sus artículos sobre la desensibilización de la treonina-desaminasa ya habían sido publicados. Ese mismo año se publicó en el *Journal of Molecular Biology* el gran artículo firmado por Monod, Changeux y Jacob. Este artículo, titulado “Allosteric Proteins and Cellular Control Systems”, es la base esencial de la teoría alostérica, y en él está cuidadosamente argumentada la idea que en el invierno de 1961 nació en la mente de Monod y que lo hizo anunciar ante Agnès Ullmann el descubrimiento del segundo secreto de la vida.

De modo parecido a como François Jacob se había dado cuenta de que la inducción enzimática y la inducción de fagos podían ser esencialmente el mismo fenómeno, Jacques Monod vio que las capacidades adaptativas de una enzima alostérica eran similares a las capacidades mostradas por el hipotético represor del operón-lactosa. Ambas moléculas basaban sus aptitudes en la existencia de sitios espacialmente alejados, capaces de reconocer específicamente diferentes clases de

ligandos, y capaces de influenciarse mutuamente. El represor debía tener sitios que reconociesen al azúcar inductor y a cierta región de la molécula de ADN. La enzima alostérica tenía sitios para el inhibidor alostérico y para el sustrato. En ambos casos, la ocupación de uno de los sitios modificaba las propiedades del otro. Monod comenzó a intuir que el segundo secreto de la vida era el uso universal de las proteínas alostéricas para la fabricación de los sistemas cibernéticos de los seres vivos *por medio de la selección natural*.

3. Jeffries Wyman, el explorador

El esfuerzo de descifrar los artículos científicos de Jeffries Wyman termina convirtiéndose en una intensa experiencia estética. Todo en ellos, la estructura, el estilo, las ideas, sus ecuaciones matemáticas, exhiben una deslumbrante elegancia. Wyman enfrentó los arduos problemas fisicoquímicos de las proteínas con el espíritu de un artista plástico.

Fue, por otra parte, el primero en concebir la idea de las transiciones alostéricas de las proteínas, idea que le sobrevino en un jardín budista de Kioto por el año 1950, y que publicaría en un artículo conjunto con David Allen en 1951. Esta concepción ocurrió en el ámbito restringido de la fisicoquímica de la hemoglobina, y sólo diez años más tarde, con Jacques Monod, recibiría un nombre y se advertiría la vastedad de su alcance.

No fue nuestro Jeffries Wyman el primero en portar ese nombre. Su abuelo, también Jeffries Wyman, vivió entre 1814 y 1874 y fue profesor en Harvard, y uno de los más importantes anatomistas de su época. A este abuelo se deben las primeras descripciones precisas de la anatomía de los gorilas. Señalemos al pasar que este gran anatomista posiblemente fue quien más influyó en la formación científica de William James, y quizá de él obtuvo el futuro psicólogo sus fuertes tendencias hacia el evolucionismo darwiniano.

Jeffries Wyman, nieto, nació en 1901 en Massachusetts, y se graduó en Harvard en 1923. Sus estudios básicos fueron en filosofía, pero su atracción por la ciencia lo condujo hacia la biología. En 1924 ingresó en el laboratorio de Archivald Vivian Hill, en Inglaterra. Esta gran biofísico, que había obtenido su premio Nobel poco tiempo antes, continuaba sus investigaciones sobre la mecánica de la contracción muscular. Esta estadía en Inglaterra le dio ocasión a Wyman de desarrollarse en ese clima que Hill propició, y en el que dialogaban con naturalidad experimentos técnicamente virtuosos y modelos matemáticos. Para Wyman, la matemática fue de ahí en adelante un continuo tema de cultivo y regocijo.

En 1927, regresó a Harvard y pasó a integrar el departamento de Biología. Desde allí desarrolló técnicas experimentales que le permitieron

establecer relaciones empíricas entre las constantes dieléctricas y los momentos dipolares de aminoácidos, péptidos y proteínas en solución acuosa. Estos resultados, establecidos por un biólogo en un departamento de Biología, estimularon a quimicofísicos como Lars Onsager y John Kirkwood a desarrollar sus famosas teorías sobre las propiedades dieléctricas de los líquidos polares.

Por 1936 comenzó el sostenido idilio científico entre Wyman y una molécula: la hemoglobina. Quizá la más estudiada de las macromoléculas biológicas, la hemoglobina retiene todavía hoy (1999) muchos de sus misterios. Esta molécula, a la que nuestra sangre debe su color, es una proteína conformada por cuatro subunidades. Cada subunidad posee un grupo químico llamado “hemo” en el que hay un átomo de hierro. El rojo de la sangre es debido a la estructura química de este grupo hemo. La hemoglobina se ubica en el interior de los glóbulos rojos, y su función es fijar el oxígeno. Este oxígeno ingresa al organismo durante la respiración, desde los pulmones se difunde a la sangre, se fija en la hemoglobina de los glóbulos rojos, es transportado por la circulación sanguínea hacia los tejidos, y allí es liberado y utilizado por las células. Es superfluo enfatizar la importancia de este proceso para la vida humana. Basta que algo afecte la fijación del oxígeno a la hemoglobina para que la muerte por asfixia sobrevenga en pocos minutos, como ocurre durante la intoxicación con monóxido de carbono.

La fijación del oxígeno a la hemoglobina depende de la fisicoquímica del ambiente. Las condiciones de acidez o alcalinidad, la existencia de ciertas señales químicas (como la concentración de difosfoglicerato), modifican la afinidad con la que la hemoglobina se une al oxígeno. A su vez, la curva de saturación de la hemoglobina con el oxígeno tiene la forma sigmoidea que motivó que por 1911 A.V. Hill propusiera su célebre ecuación.

Wyman decidió enfocar la relación entre la hemoglobina y sus diferentes ligandos (oxígeno, protones, anhídrido carbónico, etc.) construyendo una teoría termodinámica adaptada al contexto de las macromoléculas biológicas. A lo largo de varias décadas de trabajo, desarrolló una variedad de relaciones matemáticas que crearon un sólido marco teórico. Descubrió un conjunto de ecuaciones –equivalentes a las relaciones de Maxwell de la termodinámica– a las que hoy en día se les llama “funciones ligadas (*linked functions*)” de Wyman”. Estas funciones establecen vínculos generales para los efectos recíprocos de los diferentes ligandos de una macromolécula sobre sus respectivas afinidades.

Los efectos alostéricos que postuló Monod estaban ya abarcados por esta teoría de las relaciones recíprocas entre ligandos. Por otra parte, Wyman desarrolló una profunda teoría matemática sobre el número de Hill, que es el parámetro experimental más ampliamente utilizado para caracterizar la unión cooperativa entre una macromolécula y un ligando.

Cuando Jeffries Wyman transpuso sus 50 años de edad, abandonó la investigación e inició una carrera diplomática. Fue primeramente agregado científico de la embajada de su país en Francia. Durante ese período parisino, tuvo vínculos frecuentes con los investigadores del Instituto Pasteur. Más adelante, fue director de la oficina de UNESCO para la cooperación científica en el Medio Oriente, en El Cairo. Es durante ese período de su vida diplomática que Wyman colabora con su entrañable amigo John Edsall en la redacción de *Biophysical Chemistry*, un libro extremadamente profundo e idiosincrásico, y uno de los gérmenes del enfoque fisicoquímico que años después caracterizaría a la biología molecular. Este libro fue publicado por la editorial Academic Press en 1958.

Pero Jeffries Wyman era un explorador a la vez de los formalismos matemáticos y de los territorios geográficos. En todas las épocas de su vida él se lanzó a explorar regiones lejanas. Así, en una conferencia de homenaje que se realizó cuando cumplió 75 años (y que publicó el *Journal of Molecular Biology* en 1976), su amigo Edsall nos cuenta que Wyman vivió dos meses en una tribu de esquimales al norte de Alaska, viajó por el interior de Nueva Guinea, por las zonas salvajes de la cuenca del Amazonas, por el Sudán, y por zonas inhospitalarias de Afganistán. Caminante legendario, algunos de sus torturados acompañantes le atribuyen paseos de veinte a treinta kilómetros diarios por terrenos difíciles.

Cuando Wyman llegó a los 60 años, dejó sus posiciones diplomáticas y se preparó para regresar a su país, a disfrutar o quizá a sufrir su retiro jubilar. Era el año 1960. En ese momento, dos investigadores de la Universidad de Roma, Alessandro Rossi-Fanelli y Eraldo Antonini, lo invitaron a realizar una estadía en Roma y a colaborar con ellos en sus investigaciones sobre la hemoglobina. Se trataría de una visita de algunos meses, pero Wyman se transformó en un romano adoptivo, y habría de permanecer en Roma durante un cuarto de siglo. Durante ese tiempo, llegaría a conocer los laberintos recónditos de la ciudad más que casi cualquier romano nativo.

En el plano científico, a partir de ese “renacimiento” acaecido a los sesenta años, Jeffries Wyman produjo algunos de sus resultados más importantes. En 1964 apareció publicada en *Advances in Protein Chemistry* su teoría general de la termodinámica de la unión entre las macromoléculas y sus ligandos. Allí hay uno de los primeros contactos explícitos entre la termodinámica de Wyman y la teoría alostérica de Monod. En 1965 se publicó el famoso artículo de Monod, Wyman y Changeux sobre el modelo alostérico de transición “concertada”, sin duda su contribución de mayor impacto, si bien no la más personal. Luego de múltiples y sutiles refinamientos y extensiones de su teoría termodinámica, Wyman terminó publicando en 1990, junto con Stanley Gill, el libro *Binding and Linkage*, en el que se expone una depurada y tersa versión de sus formalismos.

Durante el verano de 1974, en el chalet que poseía en Suiza, Wyman escribió un artículo sobre la conducta que muestran las macromoléculas y sus ligandos cuando éstos están fuera de las condiciones de equilibrio termodinámico. Este artículo, publicado en 1975, lo llevó a un territorio completamente nuevo. En este territorio las macromoléculas dotadas de transiciones conformacionales y sometidas a flujos termodinámicos resultan ser máquinas microscópicas, capaces de ejecutar una variada gama de actividades mecánicas, electroquímicas u osmóticas. Quizá por esa época sólo su colega Terrell Hill se había adentrado en ese tema. Pero parece que ni Hill ni Wyman se leían mutuamente (quizá esto resultó afortunado, pues así cada uno de ellos pudo mantener la singularidad de su enfoque). En este artículo de sus 74 años, Wyman analiza las propiedades fisicoquímicas de los transductores moleculares de energía utilizando las propiedades geométricas de los cubos n-dimensionales, para desconcierto y placer de sus lectores. Poco después de este trabajo, participó en una expedición científica por el Amazonas que tuvo como propósito estudiar las hemoglobinas y las hemocianinas de los peces del río. Varias otras exploraciones intelectuales realizó Wyman hasta los últimos días de su prolongada vida, pero como señala él mismo en sus conversaciones con Stanley Gill (publicadas en 1987), las preguntas sin respuesta que más lo estimulaban concernían a los sistemas alejados del equilibrio.

Años antes, en su conferencia de 1976, Edsall había dicho:

“A una edad en la que muchos científicos no tienen nada nuevo que decir, él está explorando nuevas relaciones que van hacia la fundamentación de la termodinámica de los sistemas de componentes múltiples. Él sigue siendo una fuente de deleite e inspiración para sus amigos; y esperamos ver, sin osar predecir, qué es lo próximo que va a hacer.”

Sus lectores lejanos también sentíamos ante sus artículos ese deleite y esa inspiración que menciona Edsall. Aún hoy, habiendo pasado varios años desde que Wyman ha muerto, yo me doy cuenta de que me asomo de cuando en cuando a las revistas en las que él solía publicar con la furtiva y vana ilusión de ver aparecer algún nuevo y sorprendente artículo suyo.

4. Modelos confrontados

Cuando André Lwoff y Agnès Ullmann decidieron publicar el libro de homenaje póstumo a Jacques Monod, le pidieron un capítulo a Jeffries Wyman. El resultado fue un artículo al que Wyman tituló “El lugar de la simetría en el estudio de las macromoléculas biológicas”. Magnífico,

como todo lo que él escribía, resultó sin embargo excesivamente técnico para el tipo de libro que Lwoff había concebido. El texto de Wyman contenía, entre otras cosas, las condiciones de simetría de los polinomios de unión (un tipo de polinomio con el que resumía todas las propiedades termodinámicas de las macromoléculas) así como una presentación de las transformaciones de Legendre y de la teoría de grupos aplicados a los potenciales termodinámicos de las macromoléculas. Como consecuencia de este contenido, Lwoff le pidió a Wyman otro texto, que fue el que finalmente se publicó en el libro de homenaje. Ese otro texto de Wyman se llamó "Recuerdos sobre Jacques Monod". El artículo sobre la simetría se publicó en una revista científica.

El caso es que Wyman sí estaba homenajeando profundamente a Monod cuando concibió dedicarle un artículo sobre la simetría. En la primera frase de su artículo Wyman dice:

"La simetría en su sentido más amplio es un tema vasto y proteico que permea casi cualquier aspecto de la experiencia desde las matemáticas puras a la física subatómica, a la teoría de los orbitales y la estructura molecular, a las formas y procesos biológicos, a las artes, y aun a las relaciones humanas."

El descubrimiento de los sistemas alostéricos generó en Jacques Monod dos contribuciones distintas. Por un lado, una teoría de amplísimo alcance; fue esta teoría, que está contenida en el artículo de 1963, la que lo llevó a declarar haber descubierto el segundo secreto de la vida. Por otro lado, un modelo físico con el que esperaba explicar una variedad de hallazgos experimentales relativos a enzimas alostéricas y a la hemoglobina. Este extraño y desconcertante modelo físico, que Monod arrancó de su imaginación por el año 1963, se apoyaba intensamente en consideraciones sobre la conservación de la simetría en la estructura de las proteínas oligoméricas (proteínas formadas por varias subunidades asociadas, como es el caso de la hemoglobina). El artículo que presentó este modelo fue publicado en diciembre de 1965 en el *Journal of Molecular Biology*, y estaba firmado por Monod, Wyman y Changeux.

¿Qué problemas buscaba solucionar Monod al construir este modelo? Quizá en primer lugar estaba el problema de las interacciones entre distintos sitios de unión de ligando en una misma macromolécula. Ahí había una aparente paradoja, puesta en evidencia a la vez por la molécula de hemoglobina y por las enzimas alostéricas. Los estudios cristalográficos habían mostrado que la hemoglobina era una proteína globular, compuesta por cuatro subunidades prácticamente idénticas. Cada una de estas subunidades era una especie de ovillo asimétrico, pero el empaquetamiento de las cuatro se hacía según un patrón simétrico. Como consecuencia de esta simetría los cuatro sitios donde se unía el oxígeno, estaban alejados unos de otros y eran casi equidis-

tantes, como ocupando los vértices de un tetraedro. Sin embargo, estos sitios se influenciaban mutuamente, de modo que si uno de ellos era ocupado por el oxígeno, los restantes sitios vacíos unían al oxígeno con más afinidad. Esto se evidenciaba en la forma sigmoidea de la curva de saturación, y es a esto que en bioquímica se llama cooperatividad positiva. Las explicaciones iniciales habían apelado a la idea de la influencia por adyacencia física entre los sitios, pero las evidencias cristalográficas destruyeron esta posibilidad. Parecía ser que los sitios se enteraban del estado de ocupación de los vecinos a través de algún tipo de señal, transmitida a larga distancia a través del cuerpo de la macromolécula. En el caso de la hemoglobina inicialmente desoxigenada, si el oxígeno se unía al sitio 1 (digamos) entonces los sitios 2,3 y 4 se preparaban para recibir a sus correspondientes oxígenos con más afinidad. ¿Cómo ocurría esta comunicación entre el sitio 1 y los sitios 2, 3 y 4? En el caso de las enzimas alostéricas, los problemas de comunicación entre sitios eran análogos. Un inhibidor unido al sitio alostérico comunicaba su presencia al “lejano” sitio catalítico de la enzima, y éste reducía su afinidad por el sustrato. Un componente crítico de este “puzzle” fue el hallazgo de que las enzimas alostéricas generalmente mostraban curvas de unión cooperativa con sus sustratos, así como con sus moduladores alostéricos. Y otra pieza del rompecabezas: la desensibilización de estas enzimas respecto a los moduladores alostéricos abolía la cooperatividad. Sugestivamente, la mioglobina (proteína muscular análoga a la hemo-globina, pero compuesta por una sola subunidad y con un solo sitio para el oxígeno) presenta una curva de unión con el oxígeno no cooperativa, hiperbólica, similar a las curvas de unión de las enzimas no alostéricas con sus sustratos.

En resumen, parecía ser necesario un sistema de comunicación dentro de la macromolécula que informara a un sitio sobre el estado de ocupación de los otros sitios. ¿Cuáles podían ser los canales de transmisión de señales dentro de una proteína globular?

Unos años antes, a fines de la década de 1950, Daniel Koshland se había visto obligado a postular la llamada “teoría del ajuste inducido (*induced fit*)”. Las observaciones experimentales realizadas sobre ciertas enzimas eran compatibles con la idea siguiente: En esas enzimas (por ejemplo, la hexoquinasa) el sitio activo adaptaba su geometría a la forma de sus sustratos. En otras palabras, el sustrato inducía en el sitio activo una conformación geométrica apropiada para ligarlo. Como señalaban los libros de texto de la época, la imagen de la llave y la cerradura rígida, con la que se describía el ajuste entre el sustrato y el sitio activo a principios de siglo, fue sustituida por Koshland por una cerradura adaptativa, donde la llave, a medida que penetraba en la cerradura, iba siendo “abrazada” por dispositivos de la cerradura que se adaptaban a su forma. Esta idea de Koshland implicaba que la molécula de enzima

debía ser capaz de sufrir deformaciones. Allí había, entonces, un comienzo de respuesta al problema planteado por la hemoglobina y las enzimas alostéricas: al unirse un ligando a un sitio, una modificación conformacional de tipo ajuste inducido podía actuar a través del cuerpo de la proteína y modificar la afinidad de sitios alejados.

En el artículo de 1963, donde se introduce la teoría alostérica, Monod, Changeux y Jacob inauguran el concepto de transición alostérica. Esa transición era un cambio conformacional al que los autores asumen (así lo manifiesta ya el resumen del comienzo del artículo) inducido por el ligando. En la introducción a su artículo, los autores escriben:

“La especificidad de cualquier efecto alostérico y su concreta manifestación se considera, por consiguiente, como resultante exclusivamente de la construcción específica de la molécula de proteína, la que le permitiría sufrir una alteración conformacional particular, discreta, reversible, desencadenada por la unión con el efector alostérico.”

Luego aluden a la propuesta del ajuste inducido de Koshland como antecedente. Y en la parte final se extienden algo más sobre la teoría del ajuste inducido como base explicativa para las transiciones alostéricas.

Sin embargo, al mismo tiempo en que este artículo de 1963 se publicaba, los propios argumentos evolutivos que Monod había incluido allí lo estaban conduciendo a una visión radicalmente distinta acerca de la física de la transición alostérica. En algún momento de ese año, la visión de Monod sobre la naturaleza de la transición alostérica saltó bruscamente (si se me permite una metáfora frecuentemente utilizada respecto a este punto) desde Lamarck a Darwin. En el artículo publicado en 1965 (redactado íntegramente por Monod, según sus coautores) la transición alostérica inducida por el ligando es sustituida por una transición conformacional preexistente, que hace que en la población de macromoléculas coexistan dos conformaciones interconvertibles. En el modelo de 1965 de Monod, Wyman y Changeux (usualmente llamado modelo MWC), las dos conformaciones en equilibrio presentan distinta afinidad ante un ligando alostérico. El análisis termodinámico del modelo muestra que concentraciones crecientes de ligando desplazan la repartición de conformaciones hacia aquella por la que el ligando tiene más afinidad. De esta manera el ligando *selecciona* una de las dos conformaciones, en vez de *instruir* a la proteína como en el caso del ajuste inducido.

El artículo donde se presentó este modelo se titula “On the Nature of Allosteric Transitions: A Plausible Model”. Desde el primer párrafo se establece el vínculo con la hemoglobina y allí se bautizan a las dos conformaciones como “relajada”, R, y “tensa”, T. El preexistente equilibrio conformacional entre las formas R y T está regido por una constante

termodinámica, la constante alostérica. Se asume que la proteína es en general un oligómero formado por varias subunidades (protómeros), pero no se excluye el caso de los monómeros. Se asume que cada ligando interactúa con cada conformación con su propia constante de afinidad. Y se hacen asimismo suposiciones que directamente involucran la geometría:

a. en el interior de cada conformación todas las subunidades unen a sus ligandos con afinidad equivalente (esto es, si la hemoglobina está en la forma R, allí los cuatro grupos hemo ligan al oxígeno con idéntica afinidad; lo mismo ocurre con la forma T, sólo que aquí la afinidad será otra).

b. Existen imposiciones de la estructura cuaternaria ("*quaternary constraints*") que determinan que la transición alostérica imponga la misma conformación a todas las subunidades del oligómero; en este modelo no se admiten oligómeros híbridos, en los que puedan coexistir las conformaciones R y T.

Asumir igual afinidad para cada subunidad se inspira en la existencia de arreglos simétricos a nivel de la estructura cuaternaria (tal como ocurre en la hemoglobina). Por esto, *el modelo postula que la transición alostérica conserva la simetría*, desplazando a la macromolécula de una configuración simétrica a otra.

El formalismo termodinámico en que está descrito matemáticamente el modelo MWC parece compatible con la siguiente interpretación mecánica: las imposiciones cuaternarias hacen que una vez que un ligando se une a una subunidad, el oligómero quede "congelado" en su conformación; así, el ligando es una especie de "cuña" que tranca a la macromolécula en su conformación (R o T) y la secuestra del equilibrio.

Este modelo de hipótesis tan drásticas mostró una amplia capacidad explicativa. La cooperatividad positiva se explicaba porque el ligando desviaba la repartición entre las conformaciones R y T hacia la conformación por la que tenía más afinidad, y al hacer esto ponía a disposición de otras moléculas de ligando sitios más afines y aún vacíos. Los efectos alostéricos negativos de las enzimas (la inhibición alostérica) se explicaban suponiendo que el inhibidor y el sustrato tenían preferencias conformacionales opuestas: así, si el sustrato era más afín por la forma R, un inhibidor alostérico es una molécula más afín por la forma T; este inhibidor desplaza la conformación hacia T y reduce la capacidad de la enzima para ligar sustrato. El modelo también mostraba que podía haber efectos alostéricos sin cooperatividad en el caso de proteínas monoméricas.

Estas capacidades explicativas resultaron especialmente atractivas porque el modelo MWC fue susceptible de un tratamiento matemático detallado y elegante, que permitía en principio confrontaciones detalladas con datos experimentales. Para llegar a ese tratamiento matemático,

Monod pidió ayuda a varios colegas (a los que mencionó en los agradecimientos del artículo de 1965) y finalmente contó con la coautoría experta de Jeffries Wyman.

Los postulados del modelo eran tan extravagantes y arbitrarios (en el contexto de las ideas físicoquímicas de 1964) que quizá el artículo de Monod, Wyman y Changeux nunca hubiera sido aceptado para su publicación, de haber mediado los procedimientos editoriales usuales en las revistas científicas. Pero los autores no eran usuales, y crearon condiciones no usuales para lograr la publicación del artículo. Veamos cómo describe Wyman la forma como ocurrieron las cosas:

“Yo recuerdo vívidamente una reunión que Jacques y yo tuvimos con varios de nuestros amigos y colegas del MRC Laboratory de Cambridge para discutir el manuscrito y su adecuación para la publicación en el *Journal of Molecular Biology*. Tal como lo recuerdo, ellos eran Max Perutz, John Kendrew, Francis Crick, y Sydney Brenner, un formidable grupo de críticos. El ataque se centró principalmente sobre las ideas de simetría, y Jacques soportó los embates más fuertes. Pero luego, en la atmósfera más calma del té, todos coincidimos que el artículo, simetría incluida, debería ser publicado tal como estaba, una decisión que retrospectivamente ninguno, creo, podría posiblemente cuestionar. En la tarde, John Kendrew y yo fuimos a una fiesta en casa de Francis, donde, aunque hubo poca discusión ulterior sobre las cuestiones técnicas, algunas dudas y reservas volvieron a ser expresadas.”

Es evidente que este modelo resultó especialmente satisfactorio para Jacques Monod. En su conferencia Nobel, poco después de que el artículo con el modelo MWC fuese publicado, Monod no puede evitar terminar su disertación final hablando de este modelo. Es claro que en el modelo MWC muchas de sus más arraigadas improntas se estaban manifestando. Improntas culturales, improntas metodológicas, improntas estéticas, y aún las improntas religiosas de ese “ateo protestante” que era Monod, se fueron abriendo paso hasta plasmarse en ese modelo.

Su darwinismo de francés contestatario (por lo tanto, antilamarckiano) se vio fuertemente satisfecho con su diseño de un modelo alos-térico seleccionista, donde el ligando tuviese el cometido de elegir una conformación a partir de un repertorio de conformaciones macromoleculares preexistente. Su propensión a las descripciones matemáticas se vio colmada con la compacta elegancia formal de las ecuaciones del modelo. Su adhesión al criterio de refutabilidad de Popper se exhibía nítidamente en un modelo cuyos postulados eran tan explícitos y desafiantes que generaban previsiones con alto riesgo *a priori* de resultar falsas, tal como lo exigía la metafísica de la refutabilidad (ejemplo de esto son las predicciones sobre inexistencia de conformaciones híbridas

o de cooperatividad negativa). Su placer plástico ante las configuraciones simétricas, quizá enraizado en la influencia de su padre artista, se muestra en sus intentos de racionalizar sobre bases físicas las tendencias de los oligómeros a organizarse en estructuras simétricas. Y también, como han señalado algunos autores, la impronta protestante de su familia –cuyo contenido religioso Monod no compartió, pero cuyas bases éticas sí asumió profundamente– también está ahí, en esa aptitud del modelo MWC para desplegar una amplia capacidad adaptativa a partir de una extrema rigidez en su legislación.

Las extensas especulaciones sobre la simetría y sobre la anatomía de las macromoléculas oligoméricas que Monod introdujo en el artículo de 1965, evocan un antecedente lejano. Casi un siglo antes, por 1866, Ernst Haeckel publicó uno de los más misteriosos (y quizá ilegibles) libros de la historia de la biología: *Morfología general de los organismos*. Isla de oscuridad en medio de sus otras obras luminosas y en general extremadamente legibles (y leídas), como su libro sobre los radiolarios (de 1862) o su historia natural de la creación (de 1868), Haeckel tuvo sin embargo un gran afecto por su *Morfología general*. Allí intentó una completa sistematización del mundo biológico sobre clases de simetría. Haeckel definió y bautizó a estas clases, y creó un vocabulario inextricable.

Monod, cuando era un joven zoólogo, comenzó estudiando protozoarios a cuya descripción Haeckel contribuyó fundamentalmente. Pero el zoólogo alemán sólo aparece en la obra de Jacques Monod en el año 1968, en el célebre artículo titulado “On Symmetry and Function in Biological Systems”, donde el autor ilustra su texto con algunas de las hermosas láminas de Haeckel.

En el año 1966 apareció la respuesta norteamericana a esa “extravagancia europea” que era el modelo de Monod, Wyman y Changeux. Esta respuesta fue un artículo publicado en la revista *Biochemistry*, y firmado por Koshland, Némethy y Filmer, donde se proponía un modelo alostérico que incorporaba la idea del ajuste inducido. En este modelo, los ligandos imponían transiciones conformacionales en las subunidades de las proteínas oligoméricas, esto es, se asumía que las subunidades cambiaban de conformación sólo al unirse al ligando. Además, se suponía que podía haber oligómeros híbridos, con subunidades en distintos estados conformacionales. El modelo, conocido luego como modelo KNF, eludía las consideraciones de simetría del modelo MWC. Además, y esto es particularmente importante, el modelo KNF era compatible con la existencia de efectos “anticooperativos” (o cooperatividad negativa), donde un ligando unido a una subunidad reducía la afinidad de las otras subunidades por ese ligando.

La confrontación suscitada por estos modelos fue intensa y fértil. A fines de los años sesenta se aguzaron los ingenios de los bioquímicos a fin de encontrar procedimientos que permitieran decidir cuál de estos

modelos era el mejor. Una primera victoria fue para Koshland y consistió en el hallazgo de una enzima, la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa del músculo de conejo, con cooperatividad negativa, inexplicable por MWC y sí por KNF. Por otra parte, algunas propiedades de la hemoglobina y muchas propiedades cinéticas de la enzima fosfofructoquinasa de *E. coli* resultaban muy aceptablemente descritas por el modelo MWC. En particular, la enzima glucosamina-6-fosfato-desaminasa de *E. coli*, aislada por Mario Calcagno en Montevideo a principios de 1970, y actualmente detalladamente investigada por el equipo de Calcagno en México y en Cambridge, es un oligómero simétrico conformado por seis subunidades, y su cinética cooperativa es muy apropiadamente descrita en el marco del modelo MWC.

El problema de decidir si se conservaba la simetría durante la transición alostérica o si eran posibles oligómeros híbridos, generó una intensa investigación, pero en general respuestas no nítidas. De todas maneras, este problema alentó intensamente las investigaciones sobre la morfología de las proteínas globulares.

Quizá a Jeffries Wyman, a la vez termodinamista y diplomático, amante de la generalidad y de la conciliación, no le gustó demasiado verse involucrado en la confrontación MWC versus KNF. El hecho es que por 1972, Wyman desarrolló una teoría general de los sistemas alostéricos, y pudo demostrar que tanto el modelo MWC como el KNF eran subcasos claramente abarcados por su modelo general. Mediante un esfuerzo de abstracción, Wyman devolvió a la simetría su rol central. Pero no se trataba ahora de la simetría morfológica de las proteínas oligoméricas, sino de la simetría matemática que él encontró en la estructura de grupo de los potenciales termodinámicos de las macromoléculas. Luego de describir este grupo de potenciales, Wyman finaliza su primer artículo de homenaje a Monod con este párrafo:

“Y con esto termina mi historia. Es una historia en la que el héroe actúa en muchos papeles. Es que la simetría, en una u otra de una variedad de maneras, nos espera a cada vuelta del relato. Y no menos interesante es su aspecto múltiple cuando, al final, llegamos al grupo de potenciales termodinámicos que incorpora, por decirlo así, la gramática de un lenguaje macromolecular cuyo vocabulario reside en el cambio conformacional.”

5. La gratuidad

Repitémoslo: Monod era un gran generalizador. Incluso un desbordado, excesivo generalizador. Monod adoraba las grandes síntesis. Y quizá también las pequeñas síntesis. Yo sigo sin poder encontrar el texto de Edgar Allan Poe donde figura el sutil análisis del “doble *bluff*”

en el juego de póker, mencionado por Monod en su conferencia Nobel. Espero la ayuda de algún lector en esto. En cambio sí encontré que Poe analiza con perspicacia un juego de naipes –el *whist*– en “Los crímenes de la rue Morgue”, y que analiza con excepcional brillantez el doble *bluff*, aplicado al juego de pares y nones, en su cuento “La carta robada”. Me pregunto (mientras espero que alguien me ilumine en este asunto literario) si Monod no ha construido en su mención a Poe una quizá inconsciente síntesis de ambos cuentos. Síntesis elocuente y con mejoras, porque el doble *bluff* en el póker nos dice mucho a muchos, mientras que el “*whist*” o “pares o nones” hoy sólo son algo para pocos. Recordemos lo que Jorge Luis Borges escribe sobre De Quincey, uno de sus más admirados autores:

“De la suma de páginas que componen el libro de *Las mil y una noches*, De Quincey, al cabo de los años, rememoraba aquélla en que el mago, inclinado el oído sobre la tierra, oye el innumerable rumor de los pasos que la recorren y sabe de quién son los de la única persona, un niño en la China, predestinada a descubrir la lámpara maravillosa. En vano busqué ese episodio en las versiones de Galland, de Lane y de Burton; comprobé que se trataba de un involuntario don de De Quincey, cuya activa memoria enriquecía y aumentaba el pasado.”

Quizá, como lo ha hecho con tantas cosas del mundo, Borges ha descrito con precisión también a la activa memoria de Monod.

La *gratuidad* ha sido presentada (por ejemplo por Claude Debru, autor de un libro excelente, *El espíritu de las proteínas*) como una noción filosófica intrínsecamente oscura, y más oscurecida aún por el uso que Jacques Monod hace de ella. En la noción de *gratuidad* basa Monod su revelación del segundo secreto de la vida y, por consiguiente, lo que él consideró su construcción teórica más trascendente. Es fácil desconfiar de este brillante y falible gran generalizador, que nos ha habituado al error de sus desbordes. Aquí, sin embargo, yo quiero enfatizar lo que quizá fue su más profundo acierto.

La perturbadora idea que lo hizo irrumpir en el laboratorio de Agnès Ullmann esa tarde de invierno de 1961, está minuciosamente expuesta en el artículo de Monod, Changeux y Jacob del año 1963. Este artículo tiene una sección final llamada “El significado biológico de los sistemas de control alostéricos”. Allí, luego de una discusión sobre los mecanismos de control bioquímicos ya reconocidos en esa época, hay algunos párrafos fundamentales, cuya traducción me permito transcribir a continuación en toda su extensión:

“La razón primaria para considerar a las proteínas alostéricas como constituyentes esenciales y característicos de los sistemas de control bioquímicos es su capacidad para responder inmediatamente

y reversiblemente a señales químicas específicas, efectores, *los que pueden estar totalmente no emparentados con sus propios sustratos, coenzimas o productos.*

“Hemos discutido varios ejemplos que ilustran este punto (y no necesitan ser recordados aquí), lo que nos ha conducido a la paradójica conclusión de que la estructura y la reactividad *sui generis* de un efector alostérico es ‘irrelevante’ para la interpretación de sus efectos. Pero no subsiste ninguna paradoja química real, una vez que se reconoce que un efecto alostérico es indirecto, siendo mediado enteramente por la proteína y siendo debido a una transición específica de su estructura. No obstante, la arbitrariedad, químicamente hablando, de ciertos efectos alostéricos aparece a primera vista casi chocante, pero es esta misma arbitrariedad la que le confiere a éstos su significado fisiológico único, y la interpretación biológica de esta aparente paradoja es obvia. La estructura específica de cualquier proteína enzimática es por supuesto un puro producto de selección, necesariamente limitado, sin embargo, por la estructura y las propiedades químicas de sus reactantes. Ninguna presión selectiva, no importa qué fuerte sea, puede construir una enzima capaz de activar una reacción químicamente imposible. En la construcción de una proteína alostérica esta limitación es abolida, dado que el efector no reacciona o interactúa directamente con los sustratos o productos de la reacción sino sólo con la proteína. Una proteína alostérica regulatoria puede entonces ser considerada como un producto especializado de ingeniería selectiva, permitiendo que una interacción indirecta, positiva o negativa, tenga lugar entre metabolitos que de otra forma no podrían interactuar de ninguna manera, y así es que pueden eventualmente permitir que una reacción particular quede bajo el control de un compuesto químico extranjero o indiferente.

“De esta forma es posible entender cómo, por selección de estructuras adecuadas para las proteínas alostéricas, cualquier conexión de control que resulte fisiológicamente útil entre diversas vías de una célula o entre diversos tejidos en un organismo puede haberse establecido. Es innecesario enfatizar que el funcionamiento químico integrado de una célula requiere que esos sistemas de control existan. (...) Al usar ciertas proteínas no sólo como catalizadores o transportadores, sino como receptores moleculares y como transductores de señales químicas, se gana la libertad frente a las de otra forma, insuperables imposiciones químicas, permitiendo a la selección desarrollar e interconectar a la inmensamente compleja circuitería de los seres vivos. Es en este sentido que las interacciones alostéricas deben ser reconocidas como el componente más característico y esencial de los sistemas de control celulares.”

Desde que Monod accedió al status de jefe de su grupo, comenzó a firmar los artículos que realizaba con sus colaboradores en el último lugar, de acuerdo con los códigos usuales entre los biólogos pertenecientes a grupos experimentales. No obstante, tanto el artículo de 1963 sobre la teoría alostérica como el de 1965 sobre el modelo físico de transición alostérica, lo tienen como primer autor. La concepción y la redacción de ambos artículos fueron su casi exclusiva responsabilidad. Los párrafos que venimos de transcribir definen la esencia de la teoría alostérica, y algunas de estas frases fueron casi literalmente reproducidas más tarde en su libro *El azar y la necesidad*.

Algún tiempo después, en su clase inaugural en el Collège de France, Jacques Monod bautiza y engloba la idea central bajo la noción de “gratuidad”. Démosle nuevamente la palabra:

“He empleado la palabra ‘*relais*’. Es bien la que conviene. Porque el rol de las proteínas alostéricas es establecer una comunicación, un acoplamiento, entre vías metabólicas que, siendo químicamente independientes, sólo adquieren su valor teleonómico al precio de una estrecha coordinación. Lo esencial, en definitiva, es que las interacciones alostéricas son *gratuitas*, y esto en varios sentidos. En primer lugar en cuanto a que al ser no covalentes y reversibles, ellas sólo involucran energías muy débiles. Pero sobre todo *químicamente gratuitas* en cuanto a que ellas no son beneficiadas o limitadas de ninguna manera por la estructura, la reactividad o la afinidad de los cuerpos entre los que la proteína establece una interacción. Ésta depende exclusivamente de la proteína misma, de su estructura, dictada con total libertad por el ADN.

“Se ve aquí claramente cómo, gracias a la ‘invención’ de las proteínas alostéricas, la evolución molecular ha podido liberar poco a poco a los sistemas vivientes de las imposiciones químicas (estructurales y termodinámicas) que hubiesen sin esto prohibido la emergencia de ese prodigioso edificio funcional que representa la célula, tal cómo la conocemos hoy en día.”

Esto lo decía Jacques Monod el viernes 3 de noviembre de 1967, en el Collège de France, durante su portentosa clase inaugural.

Los secretos de la vida

1. Los objetos vivientes

Este capítulo será menos descriptivo, pero en cambio más exploratorio, que los precedentes. Aquí, daremos paso a la conjetura y nos confrontaremos con las incertidumbres del porvenir. Comenzaremos, sin embargo, describiendo algunas certidumbres sobre la naturaleza de los seres vivos que parecen haber persistido estables a lo largo del siglo XX.

En 1906 Jacques Loeb publicó el libro *La dinámica de los fenómenos de la vida* y ya en el primer párrafo expone, con el aplomo que da la convicción irrefutable, su concepción sobre la naturaleza de la vida; transcribo a continuación este párrafo:

“En las lecciones que van a continuación, consideraremos a los seres vivos como *máquinas químicas*, compuestos esencialmente de materias coloidales, y poseyendo la propiedad de desarrollarse, de mantenerse y de reproducirse automáticamente. Hasta ahora, ninguna de las máquinas que han sido creadas por el hombre posee esta propiedad fundamental: es por esto que existe, hasta el presente, una diferencia capital entre las máquinas vivientes y todas nuestras máquinas artificiales. Pero nada nos prohíbe suponer que las ciencias experimentales puedan conseguir un día producir artificialmente a las máquinas vivientes.”

Esta definición de Loeb –igual que todas las buenas definiciones que los científicos han intentado para caracterizar a los fenómenos de

la vida— se basa en una colección de atributos. Loeb eligió una característica fisicoquímica, las “materias coloidales”^{*} como base material, y tres actividades: el desarrollo, el mantenimiento y la reproducción. Es un fácil ejercicio mostrar que cada uno de estos atributos existe en algún objeto no viviente (por ejemplo, la tinta china es un material coloidal no biológico, y el fuego es un objeto que se desarrolla, que se mantiene y que puede reproducirse). El concepto algo ambiguo de “materiales coloidales” fue precisado en las décadas posteriores a partir del conocimiento de la estructura molecular de los lípidos y de las diversas macromoléculas. Pero en su momento, el intento de definición de Loeb, mostraba con claridad el afán de sustentar plenamente la noción de “vida” sobre postulados fisicoquímicos.

Cuando en 1970 Jacques Monod publicó *El azar y la necesidad*, decidió proponer al comienzo del libro su propia definición de sistema biológico. Su enfoque tenía cierto parentesco metafísico con el de Loeb, pero era particularmente original. Monod comienza su primer capítulo así:

“La distinción entre objetos artificiales y objetos naturales le parece a cada uno de nosotros inmediata sin ambigüedad. Roca, montaña, río o nube son objetos naturales; un cuchillo, un pañuelo, un automóvil son objetos artificiales, artefactos. En cuanto se analizan estos juicios, se ve sin embargo que ellos no son inmediatos ni estrictamente objetivos. Nosotros sabemos que el cuchillo ha sido construido por el hombre con vistas a una utilización, a una per-formance prevista de antemano. El objeto materializa la intención preexistente que le ha dado nacimiento, y su forma se explica por la performance que se esperaba alcanzar aún antes de que ella se lleve a cabo. Nada de esto es así para el río o la roca sobre los que nosotros sabemos o creemos que han sido hechos por el libre juego de fuerzas físicas a las que no sabríamos atribuirle ningún ‘proyecto’.”

Más adelante, Monod se pregunta:

“¿Sería posible definir mediante criterios objetivos y generales las características de los objetos artificiales, productos de una actividad proyectiva consciente, por oposición a los objetos naturales, resultante del juego gratuito de las fuerza físicas?”

La discusión que sucede a esta pregunta constituye uno de los momentos cumbre de ese famoso libro (tal es al menos mi opinión, aunque me consta que este es un libro controversial, que muchos científicos militantemente detestan). Trataré de resumir los argumentos de Monod.

* En esa época, los coloides (suspensiones de partículas microscópicas, con propiedades físicas especiales; la gelatina es un ejemplo, la mezcla de licor de anís y agua es otro) eran protagonistas centrales de la química-física.

Para contestar a su pregunta, Monod propone la construcción de un programa de computadora que, instalado por ejemplo en una sonda espacial que explorase Venus o Marte, fuese capaz de distinguir entre objetos naturales y artificiales. Esto asegura el carácter operacional de la búsqueda, pues el programa no puede leer intenciones o proyectos. Él sugiere construir el programa sobre dos criterios de artificialidad:

- a. la búsqueda de regularidades.
- b. La búsqueda de repeticiones.

La búsqueda se concentraría en objetos macroscópicos (con dimensiones del orden del centímetro, digamos). El primer criterio atiende al hecho de que los objetos naturales (ríos, nubes) no suelen poseer regularidades geométricas, o estructuras simples como ángulos rectos, o simetrías perfectas, mientras que sí las poseen los artefactos (marcos de puertas, ruedas). El segundo criterio es decisivo: los objetos artificiales suelen aparecer en muchos ejemplares, todos ellos guiados por el mismo proyecto de utilización.

Creado el espíritu del programa, Monod invierte el escenario y propone ensayarlo sobre el planeta Tierra. Depositada esta sonda exploradora de la superficie terrestre sobre un paraje rocoso y luego sobre un pequeño pueblo, los dos criterios precedentes llevan a diagnosticar a las rocas como objetos naturales y a las casas del poblado como objetos artificiales. Si ahora el programa analiza las celdas de un panal de abejas salvajes, encontrará ahí satisfechos los dos criterios de artificialidad: regularidad geométrica y repetición. Pero si además analiza a las propias abejas constructoras del panal, ocurre que también éstas satisfacen los criterios, por lo que el programa las clasificaría como objetos artificiales.

Si se refina el programa de modo que suministre más detalles, la descripción detallada de la geometría de la abeja (sus ojos, sus alas, sus patas) revelan complicadas regularidades geométricas. Si el programa se ajusta para incorporar desempeños funcionales, la confusión entre seres vivos y objetos artificiales puede persistir: objetos voladores como una abeja, un pájaro o un avión están todos ellos dotados del diseño apropiado a sus performances aerodinámicas.

Demos de nuevo la palabra a Jacques Monod:

“Todo artefacto es un producto de la actividad de un ser vivo que expresa así, y de una manera particularmente evidente, una de las propiedades fundamentales que caracteriza a todos los seres vivos sin excepción: la de ser *objetos dotados de un proyecto* que a la vez ellos representan en sus estructuras y realizan en sus performances (como, por ejemplo, la creación de artefactos).

“Más que rechazar esta noción (como ciertos biólogos tienden a hacer), es por el contrario indispensable reconocerla como esencial para la

definición de seres vivos. Nosotros diremos que éstos se distinguen de todas las otras estructuras de todos los sistemas presentes en el universo, por esta propiedad a la que denominaremos 'teleonomía'."

Pero inmediatamente señala que el carácter de objetos dotados de un proyecto es una condición necesaria pero obviamente no suficiente para un ser viviente, pues esa característica no permite distinguir entre un ser vivo y los artefactos que él fabrica. De modo que, al igual que Jacques Loeb en su antigua definición de 1906, Monod debe complementar esta caracterización de los seres vivos con otras propiedades.

Como segunda propiedad elige la capacidad de los objetos vivos para construirse a sí mismos. Como una escultura que se esculpe sin escultor, los seres vivos adquieren su forma durante un proceso de desarrollo donde las fuerzas que lo modelan emanan del interior de la estructura del organismo. Esta propiedad, a la que Monod alude como "morfogénesis interna", es sin duda propia de los seres vivos, pero también la exhiben los cristales, y por consiguiente tampoco es una caracterización suficiente.

La tercera propiedad que incorpora en su definición es la reproducción. Los seres vivos son máquinas que se reproducen. En su típica forma de decir las cosas, Monod habla aquí de "invariancia reproductiva". Cuando menciona esta propiedad, señala que también es poseída por los cristales. Pero luego realiza una breve mención al bajo contenido de información de las estructuras cristalinas por oposición al elevado contenido de esta magnitud en los seres vivos, y enfatiza la importancia que le confiere a las medidas de información diciendo:

"Este criterio, puramente cuantitativo, hay que subrayarlo, permite distinguir a los seres vivos de todos los otros objetos, comprendidos los cristales."

Acá cierra Monod su catálogo y en resumen diremos (usando su jerga) que las tres propiedades que definen a un ser vivo son: la teleonomía, la morfogénesis endógena y la invariancia reproductiva.

2. El nacimiento de la complejidad biológica

Notemos la siguiente singular coincidencia en las definiciones de "vida" de Loeb y Monod: uno habla de *máquinas químicas*, el otro habla de *artefactos*, de *máquinas* que se reproducen.

El concepto de "máquina" transitó en nuestro siglo un camino que lo alejó un tanto de la acepción corriente, la que figura en los diccionarios y se usa en el habla cotidiana. Investigadores como William Ross Ashby intentaron crear una teoría general de los mecanismos, y consiguieron identificar el concepto de máquina con ciertas representaciones

matemáticas abstractas (como la “maquina con entrada” que hemos descrito en el capítulo 2. La teoría que Ashby hizo conocer a partir de 1950 mostraba que un organismo asimilable a una máquina con entrada (donde la sucesión de comportamientos depende de parámetros) puede mostrar una muy rica variedad de comportamientos adaptativos. Esto daba base a la metafísica de Ashby: los seres vivos eran máquinas adaptativas, especializadas en sobrevivir, y cuyos mecanismos refinados eran el producto de millones de años de evolución y selección natural.

Los hallazgos experimentales del grupo de Jacques Monod y la ulterior comprensión del significado biológico de las proteínas alostéricas parecen estar *a posteriori* muy estrechamente relacionados con la teoría de Ashby. El “segundo secreto de la vida” –esto es, la “gratuidad” de las interacciones intermediadas por proteínas alostéricas– reveló la completa libertad con que la evolución puede, gracias a estas proteínas, construir circuitos cibernéticos. Las proteínas alostéricas se transformaron por consiguiente en el objeto físico básico con el que explicar la implementación material, en el curso de la evolución biológica, de máquinas adaptativas. El gran salto de complejidad en la evolución de la vida fue el “hallazgo” *natural* de estas proteínas alostéricas. Quizá, una vez construido este “átomo cibernético” que es la proteína alostérica, la evolución de la vida por los senderos de rica diversificación que hoy conocemos se hizo posible. Presumiblemente este hallazgo ocurrió en algún microorganismo unicelular muy antiguo. Tal vez esto esté vinculado con un extraño fenómeno que nos enseñan los paleontólogos: se trata del hecho de que ubicándose el origen de la vida en la Tierra hace unos 3500 millones de años, los seres multicelulares hayan aparecido hace sólo unos 900 millones de años. Quizá esta vía evolutiva hacia la complejidad sólo pudo ser habilitada una vez que las proteínas alostéricas habían sido inventadas. Las técnicas modernas de análisis de secuencias moleculares y el establecimiento de filiaciones, quizá pronto nos permitan conocer alguna buena estimación para el origen de la primera proteína alostérica (en el momento de escribir esto, el autor desconoce si este dato ya existe).

Hoy en día hemos comprendido que un sistema biológico es un *objeto natural* sometido a dos necesarias “obligaciones”: la obligación termodinámica y la obligación cibernética.*

La obligación termodinámica consiste en ser un sistema abierto generador de estructuras macromoleculares ordenadas. El resultado de todo el dispositivo genético-bioquímico de una célula es la creación de las condiciones aptas para el cumplimiento de esta obligación. La

* Los dos párrafos siguientes están basados en E. Mizraji, “Un concepto biofísico de vida”, capítulo VI de *Vida y cosmos* (J.A. Fernández, Editor), Depto. de Publicaciones, Facultad de Humanidades y Ciencias, Montevideo, 1988.

evolución de nuestra comprensión de la termodinámica durante este siglo ha firmemente confirmado la consistencia termodinámica de los objetos vivientes. Nada encontramos en un ser vivo que no resulte de un sometimiento estricto a los principios de la termodinámica. Toda la sutileza de la bioquímica celular representa una sofisticada estrategia de administración de las tendencias a la desorganización que el segundo principio de la termodinámica prevé. Las fluctuaciones térmicas determinan que los sistemas macromoleculares ordenados de la célula están condenados a la desorganización y ulterior destrucción. El estado más o menos estacionario que un ser vivo muestra en una escala de tiempo más o menos corta es el resultado de una sustitución continua de las pérdidas. En este contexto, esta sustitución es la *razón de ser* de la bioquímica celular.

La obligación cibernética consiste en tener sistemas de regulación capaces de mantener a las variables esenciales del organismo dentro del dominio de estabilidad. En los organismos actuales, el cumplimiento de la obligación termodinámica impone diferentes niveles de regulación. Así, las diferentes partes de un mamífero como el ser humano tienen distintos grados de tolerancia termodinámica: en el sistema nervioso central, la corteza cerebral es sumamente sensible al flujo de oxígeno y en condiciones de anoxia (falta total de oxígeno) muere a los pocos minutos; en cambio órganos como la piel o el hígado toleran la anoxia durante tiempos más prolongados. Esto determina que el flujo de sangre al cerebro sea para el organismo una variable más relevante que el flujo de sangre a la piel. La fisiología nos enseña que los sistemas de regulación se especializan en el control de ciertas variables esenciales. En un ser humano, el flujo de sangre oxigenada a su cerebro es una de las variables mejor resguardada por sus sistemas de regulación, y buena parte de las diversas reacciones que el organismo desarrolla cuando se reduce el oxígeno ambiental, o cuando el individuo se deshidrata, o cuando padece una hemorragia accidental, están al servicio del mantenimiento de la oxigenación del cerebro. El conjunto de variables esenciales define una especie de espacio multidimensional en el cual hay un volumen crítico, el dominio de estabilidad. El estado normal del conjunto de las variables esenciales está definido por un punto multidimensional ubicado en el interior del dominio de estabilidad. Si este punto sale de este dominio, entonces ingresa en un proceso que, librado a sí mismo, conduciría a la muerte. Los diversos sistemas cibernéticos de regulación tienden a devolver a este punto al interior del dominio de estabilidad.

Poder cumplir con las precedentes obligaciones presupone un organismo evolucionado, que ha podido heredar (o construir) los instrumentos moleculares y celulares idóneos para ello. En sus reflexiones sobre los orígenes de la complejidad biológica, a Monod lo inquietaba el siguiente

problema físico: ¿cómo una cadena polipeptídica, que es un polímero lineal, construye –luego de plegarse– un sitio de reconocimiento de estructuras tridimensionales, capaz de discriminar entre motivos químicos similares o entre isómeros ópticos? Esto es de hecho lo que ocurre en receptores y en enzimas. A partir de cierto momento, Monod orientó a algunos investigadores a trabajar sobre este problema. En particular, a fines de la década de 1960 le propuso al físico Pierre Gilles de Gennes que investigase las condiciones estadísticas que hacían plausible la generación de sitios activos en polipéptidos plegados. A raíz de esto, De Gennes publicó un pequeño artículo que quedó olvidado en el libro de un simposio de esa época. *

El hallazgo que De Gennes comunica es extremadamente interesante: la probabilidad de que exista algo asimilable a un sitio de reconocimiento estereoespecífico depende de la longitud del polímero; la dependencia es tal que esa probabilidad es casi nula hasta llegar a cierta longitud crítica, pero a partir de allí, la probabilidad aumenta dramáticamente. Esto sugiere que la emergencia de catalizadores enzimáticos y de receptores estereoespecíficos sólo puede ocurrir a partir de cierto nivel de complejidad de los polímeros involucrados; en otras palabras, no es esperable este tipo de performance de reconocimiento en un polímero corto y simple. Estos resultados también permiten comprender en parte el papel de las estructuras cuaternarias en las proteínas regulatorias. La asociación de subunidades polipeptídicas permite una nueva clase de diseño molecular, que consigue aumentar la complejidad funcional de las proteínas mediante la combinación de logros independientes, donde sitios de reconocimiento estereoquímicos distintos pueden asociarse, sin que una única gigantesca cadena polipeptídica deba generar *a la vez* a esos distintos sitios. A esto se suma la emergencia de sitios novedosos en las interfaces entre subunidades.

En los organismos actuales, la estructura de las proteínas está codificada en el genoma. La casi universalidad del código genético sugiere que todos los seres que hoy pueblan la Tierra descienden de alguna clase de organismo primigenio. El código genético y el aparato de traducción responsable de la síntesis de proteínas representan una especie de memoria molecular que almacena las claves para generar secuencias polipeptídicas con extraordinarias performances funcionales, como los represores genómicos, las enzimas, los canales iónicos o los receptores de membranas.

* Ese trabajo fue publicado en el libro de dicho simposio, pero no figura en el índice. En 1990, un tiempo antes de obtener su premio Nobel, De Gennes incorporó ese texto en un pequeño libro llamado *Introduction to Polymer Dynamics*, publicado por la *Accademia dei Lincei* de Italia.

El origen del código genético era para Monod uno de los más apasionantes misterios. Sus ideas al respecto (expuestas en el penúltimo capítulo de *El azar y la necesidad*) fueron, como era usual en él, drásticas. Allí, afirma:

“El enigma continúa, y encubre también la respuesta a una pregunta de un interés profundo. Una vez aparecida la vida sobre la Tierra: ¿cuál era *antes del acontecimiento* la probabilidad de que así ocurriese? La estructura actual de la biosfera no excluye, sino que al contrario apoya, la hipótesis de que el acontecimiento decisivo *sólo haya ocurrido una vez*. Esto significaría que su probabilidad *a priori* era casi nula. (...) Esta idea repugna a la mayor parte de los hombres de ciencia.”

Y efectivamente, está idea repugnó a un tumulto de científicos, físicos en particular, que querían ver el origen de la complejidad biológica como una tortuosa trayectoria dinámica que condujese al fondo de algún pozo de potencial. También a astrónomos para quienes esta idea implicaba que los esfuerzos de toda una vida invertida en la búsqueda de indicios astronómicos de vida extraterrestre podían resultar desoladoramente vanos. Esta idea de Monod, además, reinstalaba para los humanos la posibilidad de una abismal soledad cósmica, esa soledad que nuestros congéneres estaban tratando de olvidar desde que Pascal la proclamó con patético dramatismo: “El silencio eterno de esos espacios infinitos me espanta”.

Hace ahora décadas que Jacques Monod está muerto, pero muchos de sus colegas siguen polemizando vívidamente con él y reprochándole su desconsolante conjetura. Contra el aluvión de reproches, Monod desplegaba una defensa brillante que apelaba a Popper. Su argumento era así: la afirmación de que la probabilidad *a priori* de emergencia de vida es casi cero será chocante y odiosa, pero es refutable. Por consiguiente es una afirmación científica. Basta para refutarla que alguien en su laboratorio sintetice una célula a partir de pequeñas moléculas elementales, o que alguien demuestre la formación espontánea de células en alguna recóndita fosa submarina. En cambio, es difícilmente refutable la afirmación opuesta: si la aparición espontánea de la vida es casi obligatoria, entonces en varias épocas este acontecimiento debería poder ser observado. Para refutar esta presunción, alguien (así sea un “alguien” colectivo, expandido a través de las eras) debería poder recorrer todo el eje del tiempo y constatar que la vida no aparece más que una vez. Pero esta refutación reclama escrutar la eternidad, lo que no parece estar al alcance de los frágiles humanos. (Una evidente alternativa es refutar a Popper, pero aquí eludiremos estas sutilezas).

Pero para Jacques Monod, ese improbable acontecimiento que fue la aparición de la vida ocurrió espontáneamente, mediante procesos

fisicoquímicos completamente sometidos a las leyes naturales. Monod finaliza su argumento así:

“Nuestro número ha salido al juego de la ruleta de Montecarlo. ¿Qué tiene entonces de extraño que, al igual que el que viene de ganar mil millones, sintamos la rareza de nuestra condición?”

3. La vida de los autómatas

Insistamos: la invención evolutiva de esos objetos físicos que son las proteínas alostéricas creó las condiciones que permitieron a la naturaleza materializar esa clase de entidad abstracta que Ashby representó en su teoría de las máquinas adaptativas. En una escala elemental, los seres vivos están gobernados por la física de las macromoléculas, pero en su nivel de complejidad natural (esto es, en el nivel que condiciona las interacciones del organismo –considerado como unidad– con su natural medio ambiente) están gobernados por las leyes de los mecanismos adaptativos. Estas leyes sólo son parcialmente conocidas.

Comentando las dificultades de comprensión de la microfísica y de la cosmología por un lado, y de la biología por otro, Jacques Monod señala la siguiente diferencia: las dificultades de la física obedecen a la escala de los fenómenos, que escapan a las categorías usuales de nuestra experiencia sensorial; en cambio, las de la biología son consecuencia de la complejidad. Respecto a esto último, Monod dice:

“Las interacciones elementales sobre las que todo reposa son de aprehensión relativamente fácil debido a su carácter mecánico. Es la enorme complejidad de los sistemas vivientes la que desafía cualquier representación intuitiva global.”

Los objetos matemáticos sujetos a estas leyes de mecanismos se denominan “autómatas”. Las leyes elementales que gobiernan a los autómatas pueden ser muy simples, y sin embargo la conducta de estos autómatas resulta a veces inextricablemente compleja. Quizá el más célebre ejemplo de esto sea el autómata llamado “*Life*”, inventado por John Conway, y que hoy en día figura como juego en muchas computadoras personales. “*Life*” pertenece a la categoría de los autómatas celulares. Estos autómatas son objetos matemáticos, y su territorio es un cuadrículado infinitamente extenso, el espacio “celular”. Cada celda (“célula”) de este espacio puede adoptar dos estados; digamos para ser concretos que cada celda puede ser blanca o negra. En el autómata de Conway, una celda negra está viva, y una blanca no. El tránsito de la vida a la muerte, o de la muerte a la vida, depende de las ocho células de su entorno inmediato. Las leyes de la vida, en el universo de Conway, son las siguientes:

Ley I: una célula deviene viva sólo si hay exactamente tres células vivas en su entorno.

Ley II: una célula viva permanece viva sólo si tiene dos o tres células vivas en su entorno.

En este universo matemático el tiempo transcurre a saltos discontinuos, como la sucesión de los números naturales. Para cada punto de este tiempo, el estado del autómata está definido por el conjunto de estados de sus células (esto es, por la enumeración de las condiciones de “viva” o “no viva” de cada una de sus células, enumeración –en la versión abstracta del autómata– infinita). Dado un estado en el tiempo T , las leyes I y II de Conway definen de forma unívoca el estado del autómata en el instante siguiente $T+1$. Notemos que este autómata es una máquina en el sentido de Ashby.

“*Life*” debe su celebridad al enorme potencial evolutivo de sus configuraciones (estados) iniciales. Invito al lector a explorar por su cuenta la conducta de este autómata y a que se sorprenda ante este extraño hecho: el conocimiento pleno de las leyes que gobiernan al autómata se acompaña de una práctica incapacidad por parte del observador humano para predecir su comportamiento. Este pequeño hecho enmarcado en un inocente juego matemático transgrede algunas ilusiones fundamentales de la ciencia (o de los científicos). En particular atenta contra los siguientes postulados: a. el fin último de la investigación científica es el conocimiento de las leyes fundamentales de la naturaleza, y b. dichas leyes fundamentales generarán explicaciones comprensibles para todos los fenómenos de la naturaleza.

El autómata de Conway puede ser visto como un universo en miniatura. Este cosmos está regido sólo por dos nítidas leyes. Pero el destino a largo término de cualquier estado de este universo no es en general anticipable: hay que acompañar su evolución instante a instante para saber qué le ocurrirá. Estas leyes, transparentes y elementales, son capaces de generar comportamientos extremadamente complejos e imprevisibles.

Los científicos, frente a los autómatas celulares, han optado por clasificaciones empíricas de los comportamientos observados. Estas observaciones se realizan usando computadoras en los que se programan las leyes del autómata que interesa analizar. Stephen Wolfram es un físico británico que exploró autómatas celulares en un espacio aún más elemental que el de Conway. Los autómatas de Wolfram ocupan un espacio celular de una dimensión. El entorno de ocho células del espacio de Conway se reduce a un entorno de dos células en el espacio de Wolfram. Esta reducción del espacio permitió a Wolfram una investigación exhaustiva de todas las leyes que pueden afectar a una célula y que dependen de sus vecinas inmediatas. Cada posible ley de transformación en este espacio simple, define un autómata particular.

El análisis experimental de estos autómatas elementales llevó a Wolfram a definir cuatro clases de comportamiento. La clase 1 incluye leyes que conducen a configuraciones uniformes, con al final todas las células muertas o todas vivas. La clase 2 es la de los autómatas que producen configuraciones estables, que se repiten indefinidamente, en general mostrando un comportamiento periódico (es también periódico un estado estacionario en el que una configuración en T se repite en $T+1$). La clase 3 incluye comportamientos pseudoaleatorios, en que la sucesión de estados del autómata es casi indistinguible de lo que resultaría de un sorteo al azar de los estados de las células. Pero esto es pseudoaleatorio porque las leyes que gobiernan a los autómatas de la clase 3 son completamente determinísticas, lo que significa que en ellas el azar no tiene ningún lugar. Estas leyes de la clase 3 muestran la sensibilidad extrema a las condiciones iniciales que caracteriza al llamado “caos determinístico”: pequeñas diferencias en las configuraciones iniciales producen sucesiones de estados fuertemente divergentes. Finalmente, la clase 4 incluye un tipo singular de comportamiento en el que configuraciones complejas evolucionan y se implantan sobre formas regulares y simples. Existe en algunos investigadores la presunción de que esta clasificación de Wolfram es extensible a autómatas de dimensiones superiores.

Estas excursiones lúdicas ocurridas en las décadas recientes nos han entonces enseñado que la complejidad extrema puede ser la hija natural de leyes triviales; y han reposicionado en cierto modo nuestra actitud frente al conocimiento. No es que estas cosas no fuesen claramente comprendidas por algunos grandes científicos del pasado. Henri Poincaré, que murió en 1912, había expuesto profundas reflexiones sobre la complejidad de la conducta dinámica de ciertos sistemas mecánicos interactuantes. El célebre problema de los tres cuerpos evidenciaba las dificultades técnicas (y anticipaba la riqueza dinámica) de una clase de sistema de ecuaciones diferenciales. Pero los argumentos de Poincaré, a pesar de la extraordinaria claridad de sus libros de divulgación científica, reposaban sobre análisis extremadamente técnicos, que no tenían la posibilidad de resultar accesibles más que a un pequeño número de especialistas. En cambio, autómatas celulares como los de Wolfram, y especialmente “*Life*” de Conway, generaron una fácil experiencia visual (potenciada por el advenimiento de las computadoras personales) que condujo a una vívida familiaridad con sus conductas sorprendentes.

Uno de los últimos trabajos de Henri Poincaré se llamó “La evolución de las leyes”, y fue incluido como capítulo inicial en el libro *Últimos pensamientos*. Para centrar su discusión, Poincaré imagina un mundo gobernado por ecuaciones diferenciales, y asume que la forma de la ley matemática que representan estas ecuaciones varía con el tiempo. Este universo de Poincaré era un gigantesco autómata. A diferencia de “*Life*”, las leyes del autómata de Poincaré variaban con el transcurso del

tiempo. Era, en cierto modo, como una máquina con entrada de Ashby cuyos parámetros fuesen las sucesivas épocas.

Los autómatas gobernados por las leyes de Conway o de Wolfram condensan en pocas reglas de transformación simples y en su tiempo discontinuo una complejidad potencial en general sólo obtenible por extensos y complejos sistemas de ecuaciones diferenciales. Estos autómatas celulares pueden comenzar en estados iniciales muy diferentes, y en unos pocos pasos converger a una trayectoria común, que luego continúa por un tiempo ilimitado.

Un ser vivo con su repertorio de comportamientos adaptativos, y representado por una máquina con entrada de Ashby, es como un universo de leyes variables, donde las distintas leyes están *contemporáneamente* almacenadas y superpuestas en la estructura del organismo, y donde un parámetro particular es capaz de habilitar la manifestación de una de estas leyes múltiples. Así, el sistema inmunitario de un mamífero en contacto con un tipo de virus provoca, en general, la aparición de una variedad de anticuerpos específicos, que formaban parte de un potencial latente. También el cerebro, durante el aprendizaje de un idioma estabiliza asociaciones entre imágenes y palabras que no son sino una pequeña fracción del gigantesco número de asociaciones posibles. La capacidad adaptativa de una máquina con entrada, sumada a la riqueza potencial de los comportamientos regidos por las leyes de transformación, es seguramente la base del diseño de los organismos contemporáneos.

Los autómatas celulares son ejemplos visibles de una más amplia clase de autómatas. Por ejemplo, un programa de computación recursivo construido por una serie de instrucciones, define una ley de transformación que opera sobre los datos y que produce una nueva configuración de datos, sobre los que luego continúa actuando. Esta situación define un autómata que puede, al igual que los autómatas celulares, exhibir una amplia variedad de complejidades. Si este programa depende de condiciones (parámetros) y si el cambio de las condiciones impone un cambio en las instrucciones del programa, entonces estamos ante una máquina con entrada.

Presumiblemente los seres vivos son autómatas de esta última clase: extensos programas recursivos parametrizados. Las instrucciones de estos programas, en lugar de estar escritas en BASIC o C, están representadas por reglas de transformación implementadas por sistemas moleculares y celulares. Estas reglas operan sobre estados fisicoquímicos, y son susceptibles de modificar su *modus operandi* en función de parámetros (representados por señales químicas o físicas).

Los autómatas son esclavos de sus leyes, pero algunas de estas leyes (como las de las clases 3 y 4 de Wolfram) producen conductas de tal riqueza y complejidad que resultan sucedáneas adecuadas de la libertad. Estos autómatas son paradójicos esclavos libres. Quizá el sistema nervioso

central de los seres humanos, con sus extensas habilidades cognitivas, haya suministrado a nuestra conducta un muy extenso repertorio de leyes de transformación; algunas de estas leyes pueden ser del tipo de las de las clases 3 y 4 de Wolfram. Cuando ciertos parámetros generan procesos neurales enmarcados en este tipo de ley de transformación, entonces la sucesión de estados cognitivos, con su sensibilidad extrema a las condiciones iniciales, puede ser una aceptable definición de la libertad. Pero hasta que estas situaciones no se estudien mediante modelos aceptables, esta caracterización de la libertad *cognitiva* no pasa de ser una mera conjetura.

4. Un problema vital

Hay una extensa lista de problemas no resueltos de los que los científicos son conscientes, y se puede presumir la existencia de innumerables problemas todavía desconocidos. Ahora bien, si adoptamos el concepto de Peter Medawar de la ciencia como *el arte de lo soluble*, entonces los problemas científicos están definidos por la prospectiva de su solución. Este enfoque excluye como problemas de la ciencia a algunas grandes cuestiones que desde hace siglos estimulan las especulaciones de los pensadores. Pero esta exclusión no es permanente. Como prueba de esto, notemos que el origen de la vida, y también el origen del universo en este siglo XX transmutaron su status, pasando de ser problemas teológicos a ser problemas científicos. No sabemos hoy cómo se originó la vida o el universo, quizá no lo sepamos nunca, pero ambos asuntos han ingresado al terreno del debate científico porque en ambos temas se ha producido el contacto entre las ideas y las observaciones que la visión científica de las cosas necesita. En lo que toca al origen de la vida, se ha abierto incluso una vía de acceso experimental consistente en la simulación en ambientes de laboratorio de las condiciones geofísicas que se presumen aptas para la aparición de la vida; esto permite evaluar por análisis químicos y físicos la presencia de moléculas de tipo biológico, o la aparición de estructuras similares a las células. Usualmente, en este marco, las hipótesis sobre los orígenes resultan refutables en el sentido de Popper.

Asumir la visión de Medawar implica que los problemas están sometidos a un proceso evolutivo. A veces los problemas nacen fuera del ámbito científico y permanecen allí durante largo tiempo; algunos de estos problemas ingresan al campo de la ciencia. A veces los problemas mueren al ser resueltos, o cambian de formato y se transforman en problemas diferentes. En su evolución, un problema puede –si es fértil– provocar el nacimiento de nuevos problemas, quizá ya dentro de la ciencia, quizá aun afuera. Estos problemas recién nacidos podrán

comenzar entonces su ruta evolutiva. El territorio en el que ocurre esta evolución de los problemas, es la Mente del ser humano. Pero esta Mente con mayúscula no es la mente de cada individuo, sino el colectivo de mentes individuales dialogando entre sí y con sus antecesoras, en una compleja trama que se extiende desde el presente hasta el pasado lejano.

Quizá en un futuro, si los visionarios de la inteligencia artificial aciertan, esta evolución de los problemas científicos podrá continuar en el seno de una gran Mente informatizada, simbiótica con la humana o quizá ya autónoma. Dejemos a los escritores y a los poetas explorar si este futuro plausible será una pesadilla para las conciencias despiertas, o un paraíso para conciencias narcotizadas. O aun una heroica epopeya mineral en la que máquinas hoy inimaginables heredarán la riqueza cultural de una humanidad ya extinta, y se lanzarán a la conquista de los helados abismos del cosmos.

A veces los problemas no pueden ser resueltos por falta de datos. Comprender cómo impedir la transmisión de la malaria no resultó posible hasta que se obtuvieron datos sobre la biología de los plasmodios. Otras veces, los problemas no son solubles por falta de instrumentos. La medida de muchas actividades enzimáticas o el registro de los potenciales eléctricos de las células fueron consecuencia de la invención de instrumentos como los espectrofotómetros o los microvoltímetros. A veces, estos instrumentos son matemáticos como en el caso clásico del cálculo diferencial e integral, con el que Newton consiguió resolver algunos problemas de la mecánica.

Notemos que la aparición de instrumentos y los nuevos datos que ellos aportan, implican una especie de dilatación de las capacidades perceptuales de esa mente colectiva de la que hablamos antes. Los instrumentos permiten ver células, virus, moléculas y átomos (y aun electrones o mesones o *quarks* si incluimos a los instrumentos matemáticos y asumimos que de hecho siempre “vemos” a través de conceptos). A medida que el tiempo pasa, la Mente ve más ampliamente y con más profundidad, aunque quizá cada mente individual, constreñida por sus propios límites computacionales a procesar un volumen de información relativamente limitado, sólo pueda profundizar el alcance de su conocimiento a expensas de estrechar su amplitud, de reducir la ventana a través de la que mira al mundo.

Cerca de mediados del siglo XIX la propia mente del individuo humano comenzó a ser un objeto investigable por la ciencia. En este fin del siglo XX, el cerebro y sus capacidades cognitivas se han transformado en un objetivo científico al que se dedican intensos esfuerzos. Los diversos problemas de la biología del conocimiento están siendo atacados desde variados flancos. La neurofisiología, la psicología cognitiva, la neurobiología teórica, la psicofarmacología, la neuroquímica, son algunas de las

disciplinas científicas involucradas en el conocimiento de las funciones del cerebro.

Para Jacques Monod, el reconocimiento estereoespecífico de las proteínas por sus ligandos y las capacidades de procesamiento de señales de las proteínas alostéricas son los principios explicativos capaces de dar cuenta de la emergencia de todos los niveles de complejidad biológicos. De la bacteria al hombre, los instrumentos de adaptación apelan a los mismos principios de diseño molecular. Si esto es correcto, el cerebro humano, el más refinado y complejo instrumento de adaptación conocido, resulta de la utilización de ese mismo repertorio básico.

El primer secreto de la vida explicaba a la vez la invariancia y el potencial evolutivo de la información genética. El segundo secreto de la vida concernía a la forma cómo las proteínas alostéricas eran capaces de permitir construcciones cibernéticas, capaces de salvaguardar las variables esenciales del individuo frente a perturbaciones diversas. Estos dos grandes secretos hoy develados, son como dos grandes leyes básicas operando sobre un autómata material. Si biólogos como Monod están en lo cierto, estas dos "leyes" serían plenamente suficientes para explicar la diversidad evolutiva de las especies biológicas que ocuparon nuestro planeta. Los humanos y sus cerebros, son una de las muchas configuraciones que ese autómata físico es capaz de generar. Las actividades cognitivas son un subproducto de esas reglas básicas, que han sido capaces de crear un órgano de adaptación dotado de alta conectividad interna, acoplado sensorialmente con el medio ambiente y también con el medio interno del organismo, y fundamentalmente dotado de amplias capacidades para el almacenamiento de información.

Pero los seres vivos, y los humanos en particular, parecen poder cambiar las reglas del juego. Las ideas, la cultura, la tecnología, generan en la especie humana decisiones que se transforman en actos físicos que operan sobre la realidad. Es como si estuviésemos frente a un autómata en el que algunas de sus configuraciones tuviese el poder de modificar las leyes que rigieron al autómata hasta ese momento. Hace miles de años los humanos comenzaron a modificar drásticamente los ambientes naturales mediante el desarrollo de la agricultura. Ya desde el siglo XIX los métodos de la zootecnia permiten promover activamente procedimientos de selección *deliberada* de especies animales. A mediados del siglo XX adquirimos la tecnología nuclear capaz de destruir a nuestra especie, aunque esta misma tecnología sea quizá la única capaz algún día de salvarla. A fines del siglo XX la ingeniería genética comienza a permitirnos asomarnos al diseño arbitrario y deliberado de nuevos seres vivos. Todas estas acciones, adoptadas generalmente en el marco de una racionalidad indiscutible, ocurren en un contexto no necesariamente racional, y poseen consecuencias a largo término que no estamos preparados para prever. Aquí puede suscitarse una contradic-

ción de escalas. Por ejemplo, acciones de guerra plenamente racionales adoptadas por un grupo de combatientes, pueden ser impuestas a esas personas por un contexto plenamente irracional, que opera en una escala mucho más amplia (una fanática teocracia, una dictadura militar). Algo análogo podría ocurrir con una variedad de acciones científicas, tecnológicas o económicas, adoptadas con indiscutible racionalidad “de pequeña escala”, pero cuya racionalidad de escala amplia puede ser inexistente o desconocida.

Esto hace que los seres humanos corramos el riesgo de sucumbir ante nuestra propia grandeza. Quizá para que esto no pase, hay un gran problema que debemos resolver: se trata de lograr que la mente de cada individuo consiga acceder al potencial de la Mente del colectivo histórico. Pero acceder a dicha Mente no es sólo acceder al extenso volumen de información de ese colectivo. Quizá esto ya esté ocurriendo mediante el acceso a redes de información como Internet. Se trata de añadir a estas dilatadas bases de datos la capacidad de tratar racionalmente tal volumen de información. ¿Es esto posible? ¿O hay limitaciones de escala en las redes neuronales humanas que aseguran su impotencia frente a ese volumen de datos? ¿Bajo qué condiciones es posible “empaquetar” la complejidad mediante subsistemas, entre los que finalmente haya vínculos simples y comprensibles?*

La definición de subsistemas está ligada a la posibilidad de ensamblar varias leyes particulares en leyes colectivas que operen sobre esos subsistemas. Algunos intentos en este sentido han sido recientemente publicados por John H. Holland, quien en el capítulo 10 de su libro *Emergence* (publicado en 1998) ha tratado de explorar leyes colectivas (las llama “macroleyes”) engendradas a partir de las reglas del autómatas “Life”. Esta integración de múltiples leyes individuales en leyes que actúan en un nivel de organización superior, es un problema poco estudiado, sin duda difícil, y tal vez en muchos casos insoluble. Pero quizá no es exagerado afirmar que para que nuestra especie pueda conservar cierto control intelectual sobre su propio destino, este es un problema vital.

* Algunas condiciones para esta partición en subsistemas fueron analizadas por Herbert Simon en su célebre ensayo “La arquitectura de la complejidad” y en un artículo matemático sobre matrices semidescomponibles.

Epílogo

Durante las últimas décadas, los seres humanos han conseguido una asombrosa capacidad para describir muchos de los intrincados procesos moleculares que sustentan la vida de las células. En estas áreas de la biología, los libros de texto se han transformado en extensos y pesados volúmenes, que deben ser casi anualmente reeditados debido al incesante flujo de novedades. Este hecho magnífico, que testimonia los notables avances de nuestro conocimiento, está creando en algunos investigadores la curiosa sensación de que la característica esencial de la “buena” ciencia consiste sólo en producir una avalancha incesante de nuevos datos. Algunos científicos piensan que a partir de esos datos se podrán adoptar decisiones “racionales” sobre la clonación de especies animales o vegetales de interés productivo, o la prolongación de la vida humana. Y estas decisiones –pero no su racionalidad– se ven ya como completamente posibles dadas las tecnologías a nuestro alcance.

Debido a ese incesante alud de nueva información, algunos investigadores sostienen que ninguna construcción intelectual en el campo de la biología, ninguna teoría con pretensiones de generalidad, es suficientemente permanente como para merecer esfuerzos. Y que ante el actual ritmo de producción de datos, la mente del científico debe estar preparada para ser una rápida receptora y generadora de novedades, así como para orientar con presteza decisiones económicas, políticas o sanitarias.

Confrontemos estos hechos del fin de siglo, con la imagen de la mente humana que a principios del siglo XX construyó William James, el psicólogo estadounidense. En su último libro, *Problemas de la Filosofía* publicado en 1911, James realiza una aguda caracterización de la mente humana. Él nos muestra en su análisis, que nuestra mente consigue comprender algo del mundo en el que vivimos debido a una capacidad maravillosa: *el poder de transformar un flujo continuo de percepciones en un conjunto discreto de conceptos*. Por ejemplo, nuestra capacidad de extraer información a partir de lo que alguien nos dice, surge porque nuestro cerebro consigue recortar una señal acústica

continua en unidades discretas. Estas unidades son las palabras, y las conseguimos entender debido a que dichas palabras residen como conceptos en nuestras memorias. De modo análogo, el hecho de que al entrar en una habitación veamos una mesa y varias sillas requiere que las señales ópticas variables que inciden en nuestras retinas a medida que nos desplazamos sean proyectadas “cognitivamente” en conceptos –prototipos– preestablecidos (“mesa”, “silla”), que son los que nos permiten la identificación. ¿Qué sería el mundo sin estos prototipos?*

Presumiblemente, como se nos viene señalando desde los tiempos de Aristóteles y Platón, el pensamiento humano requiera la preexistencia de sistemas de referencias conceptuales, que crean categorías gracias a las que organizamos el incesante flujo de percepciones que ingresan a nuestro cerebro.

Quizá esto es lo que ha sido distintivo de la especie humana. Antiguos animales ya eran sumamente eficientes para responder al variado e intenso flujo de información sensorial. Pensemos en la velocidad de respuesta de una víbora o de un ave de rapiña. La indiscutible habilidad para la supervivencia de los más famosos depredadores (y también de sus resignadas presas), está ligada a esa velocidad de respuesta frente a sus influjos perceptuales. La humanización fue la consecuencia de un tipo de cerebro que facultó la creación del pensamiento conceptual.

Las grandes construcciones teóricas del pensamiento humano han suministrado bases para la aparición de civilizaciones. Estas construcciones son seguramente etapas transitorias, plenas de errores, y tras ellas se parapetan buenas y malas intenciones. Estos sistemas de ideas son sustituibles y modificables, algunos tal vez son masivamente erróneos, algunos nefastos, pero en el acierto o en el error ellos revelan a la más excelsa y singular capacidad del ser humano: la posesión de un pensamiento conceptual.

Este libro que aquí termina, quiso rendir homenaje a algunos esfuerzos de conceptualización emergidos precisamente del seno de las ciencias biológicas, donde la variedad de información siempre pareció atentar contra el logro de teorías sintéticas. Dos de las grandes síntesis con que el siglo XX nos recibió: la teoría de la evolución, simbolizada por el nombre de Charles Darwin, y la teoría de las regulaciones fisiológicas, simbolizada por el nombre de Claude Bernard, convergieron en otra síntesis, debida a Jacques Monod, que postula que las proteínas alostéricas crean la base macromolecular para la existencia, en los seres

* Tenemos en el Río de la Plata un escritor que ha explorado la idea de mundos sin prototipos. Se trata, naturalmente, de Jorge Luis Borges, y lo ha hecho en textos como “Del rigor en la Ciencia”, de *El Hacedor*, y en cuentos como “Funes el memorioso”, de *Ficciones*, o “There are more things”, de *El libro de arena*.

vivos, de sistemas de regulación cibernéticos *generados por medio de la selección natural*.

A partir de esta última síntesis, los abstractos postulados de la cibernética (la necesidad de máquinas con entradas para implementar comportamientos adaptativos, o el teorema de la variedad necesaria), adquirieron una materialidad posible. Esto nos enseñó que los múltiples misterios remanentes acerca de la organización de los seres vivos, pueden en buena parte ser consecuencia del nivel de complejidad, y no de la carencia de “primeros principios”.

Es posible que los secretos develados –las bases moleculares del almacenamiento y la transmisión de la información genética, y de los sistemas cibernéticos que rigen los comportamientos adaptativos– definan una sólida base para comenzar a desarrollar una teoría de complejidad biológica, donde los seres vivos sean analizados como autómatas moleculares evolutivos, en los que se produce una intensa y aún mal comprendida interacción entre eventos termodinámicos y computacionales.

Como ejemplo de la clase de conceptualización posible, señalemos la teoría de las memorias distribuidas, desarrollada a comienzos de la década de 1970; las propiedades inesperadas de estas memorias fueron descubiertas investigando la naturaleza de las memorias neurales, y nos enseñan potentes nuevas estrategias de computación paralela. Presumiblemente, la investigación de esos niveles supramoleculares, en que son ineludibles los comportamientos colectivos, nos revelen un vasto universo desconocido. Pero las dificultades mostradas por los autómatas celulares elementales, brevemente descritas en el último capítulo, indican que el terreno es escabroso.

Sin embargo, el autor desea no tener ninguna duda de que el intenso afán del ser humano por retener el control intelectual de su conocimiento habrá de generar continuamente construcciones culturales que nos honrarán. Y que el genio de nuestra especie evitará la terrible paradoja de que nuestros avances tecnológicos, con el creciente flujo de información que están provocando, nos devuelvan al estado de animales sensoriales, sólo capaces de leer velozmente sus percepciones, y de responder con el ataque o con la huida.

Bibliografía

- Acerenza, L. y Mizraji, E., "Origen, evolución y destino de la vida en la Tierra", en *Certidumbres, Incertidumbres, Caos*, R. Markarian y R. Gambini (editores), Trilce, Montevideo, 1997
- Ashby, W.R., *Proyecto para un cerebro*, Tecnos, Madrid, 1965
- Ashby, W.R., *Introducción a la cibernética*, Nueva Visión, Buenos Aires, 1960
- Bernard, C., *Introducción al estudio de la medicina experimental*, El Ateneo, Buenos Aires, 1959
- Cannon, W.C., *La sabiduría del cuerpo*, Séneca, México, 1941
- Changeux, J.-P., *L'homme neuronal*, Fayard, París, 1983
- Clark, R.W., *JBS: The life and work of JBS Haldane*, Coward-McCann, New York, 1969
- Darwin, C., *El origen de las especies*, Porrúa, México, 1992
- Debre, P., *Jacques Monod*, Flammarion, París, 1996
- Debru, C., *L'esprit des protéines*, Hermann, París, 1983
- De Gennes, P.G., "Minimum number of aminoacids required to build up a specific receptor with a polypeptide chain", en *Introduction to polymer dynamics*, Cambridge University Press, Cambridge, 1990
- De Latil, P., *El pensamiento artificial*, Losada, Buenos Aires, 1958
- Fantini, B., *Jacques Monod: Pour une étiquette de la connaissance*, La Découverte, París, 1988
- Gardner, M., "El juego de la vida, partes 1, 2 y 3", en *Ruedas, vida y otras diversiones matemáticas*, Labor, Barcelona, 1985
- Haeckel, E., *Historia de la creación de los seres organizados según las leyes naturales*, Sempere, Valencia (sin fecha)
- Haldane, J.B.S., *Enzymes*, MIT Press, 1965
- Haldane, J.B.S., *The causes of evolution*, Cornell University Press, 1966
- Haldane, J.B.S., "Porvenir de la Biología", en *Mundos posibles*, Janés, Barcelona, 1947
- Holland, J.H., *Emergence*, Addison-Wesley, Reading, 1998
- Jacob, F., *La statue intérieure*, Odile Jacob, París, 1987
- Leff, H.S. y Rex, A.F. (editores), *Maxwell's demons: Entropy, Information, Computing*, Adam Hilger, Bristol, 1990
- Loeb, J., *La dynamique des phénomènes de la vie*, Felix Alcan, París, 1908
- Lewis, S., *El Doctor Arrowsmith*, Santiago Rueda, Buenos Aires, 1949
- Lwoff, A., *El orden biológico*, Siglo XXI, México, 1967
- Lwoff, A., Ulmann, A., *Origins of Molecular Biology: a tribute to Jacques Monod*, Academic Press, New York, 1979
- Judson, H.F., *The eighth day of creation*, Simon and Schuster, New York, 1979
- May, R., *Stability and complexity in model ecosystems*, Princeton University Press, Princeton, 1974
- Medawar, P., *El arte de lo soluble*, Monte Avila, Caracas, 1969
- Mizraji, E., "Emergencia de sistemas cognitivos", en *Vida y Cosmos: Nuevas reflexiones*, J. Fernández y E. Mizraji (editores), EUDECI, Montevideo, 1995

- Mizraji, E., "Memoria y pensamiento", en *Borges y la ciencia*, Eudeba, Buenos Aires, 1999
- Monod, J., *Selected papers in Molecular Biology*, A. Lwoff y A. Ullmann (editores), Academic Press, New York, 1978
- Monod, J., *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*, Hermann, París, 1958
- Monod, J., *Leçon inaugurale*, Collège de France, París, 1967
- Monod, J., *El azar y la necesidad*, Tusquets, Barcelona, 1988
- Moorehead, A., *Darwin. La expedición en el Beagle (1831-1836)*, Reseña, Barcelona, 1969
- Ninio, J., *Molecular approaches to evolution*, Princeton University Press, Princeton, 1983
- Poincare, H., "La evolución de las leyes", en *Ultimos pensamientos*, Espasa-Calpe, Buenos Aires, 1946
- Schreider, E., *La biometría*, Eudeba, Buenos Aires, 1962.
- Simon, H., *Las ciencias de lo artificial*, ATE, Barcelona, 1978
- Soulier, J.-P., *Jacques Monod: le choix de l'objectivité*, Frison-Roche, París, 1997
- Wiener, N., *Cibernética*, Guadiana, Madrid, 1971
- Wolfram, S., *Cellular automata and complexity*, Addison-Wesley, Reading, 1994
- Wyman, J. y Gill, S., *Binding and linkage*, University Science Books, Mill Valley, 1990

Los pasajes citados de obras en inglés y francés son traducciones del autor.

Se terminó de imprimir en el mes de octubre de 1999
en Gráfica Futura, Agraciada 3182
Montevideo, Uruguay.
Depósito Legal Nº 315 363
Comisión del Papel
Edición amparada al Decreto 218/96