

PARTÍCULAS CITOPLÁSMICAS TRAYECTORIA DE UN OBJETO CIENTÍFICO

HANS-JÖRG RHEINBERGER

INTRODUCCIÓN

Permítanme comenzar con una anécdota. En marzo de 1956, algunos de los protagonistas de la investigación sobre partículas citoplásmicas, la cual describiré en este ensayo, se reunieron en el simposio de la Fundación CIBA* en torno a “La influencia de la radiación ionizante sobre el metabolismo celular” en Londres. En estas discusiones, el oscuro papel de los ácidos ribonucleicos en la síntesis de proteínas dentro del tubo de ensayo fue un tema recurrente. Durante una de las sesiones Waldo Cohn del laboratorio nacional de Oak Ridge, un antiguo colega de Paul Zamecnik en el Hospital General de Massachusetts, hizo una breve intervención. Cohn llevaba casi dos décadas trabajando con ácido nucleicos. “Quizá este sea un buen momento para hacer algunos comentarios acerca de los ácidos nucleicos”, dijo. Luego resumió su experiencia citando a un colega, el experto en ácidos nucleicos Masson Gulland, quien de haber sobrevivido un trágico accidente de tren en 1947,¹ habría librado a la historia de la biología molecular de dos de sus más notorios héroes, James Watson y Francis Crick: “Yo creo”, continuó Cohn, “que fue Gulland quien dijo que ‘Los ácidos nucleicos no son compuestos, sino que son métodos de preparación’”.²

Este comentario hecho por un científico que no pertenece a la categoría de los realistas ingenuos y famosos, cuyos defensores han movilizad todos sus recursos filosóficos en contra del espectro del constructivismo, el instrumentalismo y el relativismo, podría hacer a los miembros de su gremio un poco más cautelosos y menos arrogantes. La mayoría de los científicos sabe perfectamente bien que trabaja con objetos transitorios. Al final de su historia de la genética, *La logique du vivant*, François Jacob se pregunta, y esto es más que una fórmula retórica para concluir un

Este texto está basado en el material que con mayor detalle se presenta en el libro de Hans-Jörg Rheinberger, *Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube* (Stanford: Stanford University Press, 1997). Este ensayo está dedicado a la memoria de Georges Canguilhem.

* N. de la T. La Fundación CIBA se estableció en Londres en 1947 por la compañía farmacéutica sueca CIBA Limited con el fin de promover la cooperación internacional en torno a la investigación médica, biológica y química. Desde su creación, la Fundación patrocina ocho reuniones internacionales al año dedicadas cada una a algún tema de interés en el que un reducido grupo de especialistas es invitado a participar.

¹ Keith L. Manchester, “Did a Tragic Accident Delay the Discovery of the Double Helical Structure of DNA?” *TIBS* 20 (marzo 1995): 126-28.

² Discusión de Ernest F. Gale, “Nucleic Acids and Amino Acid Incorporation”, en *CIBA Foundation Symposium on Ionizing Radiations and Cell Metabolism*, eds. G. E. W. Wolstenholme y Cecilia M. O’Connor (Boston, Little Brown, 1956), 174-84, ver 183.

libro, ya que prácticamente comienza un nuevo capítulo: “El mundo hoy se trata de mensajes, códigos, información. ¿Cuál de nuestras disecciones desplazará nuestros objetos mañana y los recompondrá en un nuevo espacio? ¿Qué nueva marioneta rusa emergerá de ello?”³ Los historiadores deberíamos entonces preguntarnos en dos niveles, en el del peculiar carácter histórico de los objetos científicos u objetos epistémicos y en el de nuestras narrativas históricas, qué significa hablar de objetos científicos y qué significa organizar nuestras historias alrededor de ellos.⁴

Para comenzar contextualizaré brevemente mi estudio de la trayectoria de las partículas citoplásmicas para quienes no estén familiarizados con este tipo de objeto y con este tipo de investigación, la cual se ubicaba en la intersección de diferentes disciplinas de las ciencias de la vida del siglo XX, incluidas la citomorfología, la bioquímica y la biología molecular. De hecho, fue precisamente en la confluencia de estas estructuras disciplinarias y sus respectivas técnicas de representación e intervención que el objeto de estudio que me ocupa emergió y tomó forma. La historia de este texto comienza con la citoquímica y la citomorfología, esto es, el estudio de la composición y la forma de los componentes celulares. Esta historia formó parte de un programa de investigación sobre cáncer colmado de recursos, alianzas médicas, instalaciones y afiliaciones institucionales. Pero esta condición duró poco. A través de la reproducción diferencial, a través de la implementación de habilidades, técnicas de rastreo e instrumentos tales como ratas de laboratorio, aminoácidos radiactivos, modelos de reacciones bioquímicas, centrífugas y destreza técnica, estas partículas submicroscópicas adquirieron un impulso propio. En el paisaje rápidamente cambiante de la nueva biología emergente, las partículas fueron progresivamente desvinculadas de la investigación en cáncer y del contexto médico en el que se habían originado. Después de varios cambios y virajes sin precedentes, fueron incorporadas al análisis bioquímico de la síntesis de proteínas in vitro. Finalmente, con un último movimiento inesperado, las partículas aportaron una de las herramientas experimentales para resolver el acertijo medular de la biología molecular alrededor de 1960: el código genético.

Gran parte del área de investigación que abordo en este texto ha recibido hasta ahora muy poca atención por parte de los historiadores de la biología o de la medicina. Una de las razones de esta negligencia es que el camino que siguen objetos como los microsomas no se puede reconstruir fácilmente en términos de cambios conceptuales considerados paradigmáticos. Esto convierte a campos como éste resistentes a la historiografía que se ocupa de grandes avances teóricos. Por supuesto, es posible describir el surgimiento de la biología molecular como una reconfiguración abarcadora de la genética en términos de mecanismos moleculares y transferencia de información. Pero sostengo que no podemos entender la dinámica de esta reconfiguración si ignoramos los movimientos que tuvieron lugar en el nivel material de la formación de los objetos. No podemos entender estas dinámicas si ignoramos el poder de diseminación que tienen los objetos epistémicos que se manifiestan permanentemente en formas aún insospechadas en el futuro. Este poder deriva en parte de la estructura fragmentada de una cultura específica de

³ François Jacob, *La logique du vivant* (Paris: Gallimard, 1970), 345.

⁴ Hans-Jörg Rheinberger, *Toward a History of Epistemic Things*.

representación experimental y de las condiciones para hacer los procesos biológicos manipulables en el tubo de ensaye.

Regreso ahora a las cuestiones epistemológicas a las que aludía al principio. Primero, ¿qué es peculiar acerca del carácter histórico de los objetos epistémicos como los que describo en este texto? Que las partículas citoplásmicas ultraestructurales, microsomas o ribosomas y otros objetos ejemplares de la biología del siglo XX deban sus carreras a los métodos de preparación no requiere de énfasis más allá de los detalles que siguen. Mejor, permítanme anticipar un pasaje de Michael Polanyi que forma parte de mi conclusión: “Confiar en que un objeto que conocemos es real es sentir que tiene la independencia y el poder de manifestarse en formas aún insospechadas en el futuro”.⁵ Polanyi sostiene que la realidad de los objetos científicos reside en su historia prospectiva. La fuerza y la razón de los objetos epistémicos reside entonces en las conjeturas de aquello en lo que podrían convertirse, mientras que el sitio a donde se dirigen no puede ser anticipado. Estas entidades tienen, entonces, una estructura temporal peculiar y paradójica que se caracteriza por la “recurrencia” en el sentido que Gaston Bachelard dio a esta noción.⁶ Estas entidades de investigación, por esta misma razón, no pertenecen al ámbito de la objetividad en el sentido de que representan algo que es independiente de nuestras manipulaciones. Pero tampoco pertenecen al ámbito de la construcción deliberada. El modo peculiar de existencia científica de este tipo de entidades deriva precisamente de que son resistentes y recalitrantes, y no de su maleabilidad en el marco de nuestros fines constructivos e intencionales. “Es difícil no reconocer que el trabajo de los biólogos, su construcción de modelos y teorías, está constreñido no sólo por las técnicas que tienen a su disposición y las herramientas conceptuales que utilizan, sino sobre todo, por los resultados sorprendentes que obtuvieron”.⁷ Los objetos científicos existen como resultado de eventos nunca antes ocurridos que de tiempo en tiempo subvierten las capacidades finitas de la imaginación de un científico que permanece siempre sumergido en un modo particular de pensar y en una cultura experimental local. Permanecen siendo objetos de investigación por cuanto tienen el poder de manifestarse en formas aún insospechadas en el futuro. Y dejan de ser objetos científicos en cuanto dejan de ser recalitrantes, ya sea porque se convirtieron en cajas negras y ya no son interrogados, o porque fueron marginados como resultado de la ocurrencia de otros eventos extraordinarios en campos relacionados.

Mi segundo punto tiene que ver con una pregunta metahistórica. ¿Qué significa que una narrativa histórica se enfoque en objetos científicos? Primero, si decidimos rastrear el desarrollo de “objetos epistémicos”, entendidos en el sentido

⁵ Michael Polanyi, *Duke Lectures* (1964), microfilm, University of California, Berkeley 1965, servicio fotográfico de la biblioteca, 4ª conferencia, pp. 4-5; citado en Marjorie Grene, *The Knower and the Known* (Washington: Center for Advanced Research in Phenomenology y University Press of America, 1984), 219.

⁶ Gaston Bachelard, *The New Scientific Spirit* (Boston: Beacon Press, 1984).

⁷ Michel Morange, “The Developmental Gene Concept: History and Limits”, en *The Concept of the Gene in Development and Evolution*, eds. Peter Beurton, Raphael Falk y Hans-Jörg Rheinberger (Cambridge: Cambridge University Press, 2008), 193-215.

estricto de objetos de investigación materiales, más que en darle seguimiento al desarrollo de conceptos, disciplinas, instituciones o investigadores individuales, debemos ubicarnos en las fronteras: fronteras entre las técnicas de representación, los sistemas experimentales, las disciplinas académicas ya establecidas, los programas institucionales, los proyectos individualizados. Segundo, al seguirle la pista a los objetos epistémicos debemos abandonar nuestras preciadas clasificaciones. ¿Pertenece este estudio a la historia de la investigación del cáncer, o de la citomorfología, o de la bioquímica, o de la biología molecular? ¿Es acaso una prehistoria de la síntesis de proteínas? Pertenece a todas ellas –y a ninguna. Se localiza en un nivel transdisciplinario, uno que creo merece la pena explorar más a fondo. Tercero, hablar sobre la trayectoria de los objetos de investigación es darle voz a los objetos como participantes activos en la conquista de las dimensiones transindividuales en las que los sujetos que se ocupan de éstos no son los únicos participantes.

En la parte central de este ensayo describo una secuencia de representaciones que se generaron en la búsqueda de microsomas “purificados” y biológicamente activos. Estas partículas fueron uno de *los* objetos de indagación centrales en el área investigativa que se desarrolló en torno a la síntesis de proteínas libre de células. Cada una de estas intervenciones representacionales trajo consigo un modo particular de visualización que resaltaba ya fueran los aspectos físicos de la partícula estipulada, como la forma y el diámetro bajo el microscopio electrónico o su peso determinado por la velocidad de sedimentación; aspectos químicos como la cantidad de proteína y ácido nucleico presente en distintas condiciones de solubilización; aspectos bioquímicos como la cinética de la incorporación de aminoácidos marcados radiactivamente; y la visión del ribosoma como plantilla proveniente de la biología molecular. La lista podría continuar. Lo que hace a estos modos de existir distintos de los tecnicismos meramente biofísicos y bioquímicos es que siempre requirieron permanecer ligados a una *función* biológica con el fin de pasar por argumentos representativos en el dominio de las preguntas que se le hacen a los objetos biológicos. Lo intrincado de este caso era sin embargo tal, que los mismos mecanismos de función biológica conjurados pertenecían al ámbito de las propiedades emergentes de las partículas investigadas, por lo que no podían actuar como un referente estable: su elucidación era justamente el meollo del asunto hacia el que se dirigían todos los esfuerzos de investigación.

No se trata, entonces, de la relación entre representación y su objeto-referente imaginado, como si se tratase de una cosa-en-sí-misma, lo que hace que funcione esta especie de proceso empírico de darle forma a los objetos científicos. Son, en cambio, los acoplamientos y desacoplamientos entre distintas representaciones, idealmente *independientes* las unas de las otras, desde el nivel físico hasta el de la función biológica, los que otorgan a quienes trabajan con estas trazas el sentido y la sensación de estar conquistando una realidad sin la cual la voluntad para ensuciarse las manos en semejante trabajo de laboratorio sería incomprensible. La realidad aquí se convierte en un concepto de segundo orden que

surge como un atributo de la intersección de representaciones alternativas.⁸ Los objetos científicos, no las cosas per se, sino los objetos científicos por cuanto blancos de la actividad epistémica, son concatenaciones inestables de representaciones. Cuando mucho, se estabilizan por un periodo históricamente restringido. No es que no haya materialidad antes de la existencia de los objetos epistémicos, o que desaparezcan por completo hasta reducirse a nada en su camino hacia el futuro. Pero sí pueden cobrar existencia en un particular contexto científico y marginal en el que ya nadie espera de ellos que sean generadores de eventos inesperados. También pueden trasplantarse o injertarse en otros ámbitos, como el tecnológico, por mencionar sólo uno de muchos ejemplos. Esta maniobra puede, por supuesto, silenciarlos como objetos de investigación. Para comprender la extraña y frágil realidad de los objetos científicos en el largo plazo, es indispensable entender este movimiento doble de ser central y ser considerado marginal, esta concatenación y este desacoplamiento dentro de un campo epistémico particular y en relación con otros campos de la agencia humana. En ninguna parte es el ámbito de lo científicamente real en sí mismo un espacio cerrado.

Para recapitular: la recombinación y la reorganización, la bifurcación y la hibridación al interior de modos particulares de representación y entre ellos, son prerequisites para que los investigadores produzcan eventos epistémicos sin precedentes. Dichos eventos no pueden tener lugar si las líneas de donde descienden sus objetos son demasiado puras. Deben permanecer híbridas si han de seguir siendo generadoras de sorpresa.

Híbrido también, para llegar a mi nota introductoria final, debe ser el transcurrir de mi narrativa. Si *nosotros* los historiadores queremos saber qué es lo que un particular objeto epistémico representaba en un determinado momento en el pasado, debemos estar conscientes de que los significantes materiales del juego experimental ya lo habrían convertido en algo que, en ese momento, no podría (aún) ser. Permítanme referirme en este contexto a Georges Canguilhem, el extinto decano de la epistemología histórica francesa.⁹ Con razón, Canguilhem advierte al historiador: “El pasado de una ciencia de hoy no debe confundirse con esa ciencia en su historia”.¹⁰ Esta declaración nos deja con una decisión por tomar. Canguilhem tenía la fuerte opinión de que la epistemología histórica se define a sí misma como observadora del pasado de la ciencia de hoy. Muchos historiadores de la ciencia actuales preferirían identificarse como observadores de la ciencia en su historia.

MONTANDO EL ESCENARIO

El trayecto que siguieron las pequeñas partículas inicialmente derivadas del citoplasma de las células de los organismos superiores, y más tarde también de las

⁸ Ian Hacking, *Representing and Intervening* (Cambridge: Cambridge University Press, 1983), 136.

⁹ Canguilhem murió unos días antes de que este artículo fuera presentado, en septiembre de 1995.

¹⁰ Georges Canguilhem, *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie* (París: Vrin, 1981), 15.

bacterias, es notable por su intrincado relieve. En muchos sentidos, también es intrincado el papel que jugaron estos objetos en la conformación de la biología molecular. El destino cambiante de estos diminutos gránulos citoplásmicos, con todas sus ramificaciones capilares y anastomosis, es demasiado complejo para rastrearlo por completo en este trabajo. Me enfocaré, en cambio, en lo que hoy percibimos como las mayores transiciones en su trayectoria como objetos científicos entre 1935 y 1965, momento en el cual, ya estabilizados como ribosomas, se vincularon con la ruta celular de la síntesis de proteínas.

Los caprichos y los quiebres que marcan la exploración en torno a las partículas citoplásmicas, los planes frustrados, los movimientos caóticos al frente de las técnicas más avanzadas, las intrusiones, los desplazamientos y las reparaciones, en suma, todo aquello de lo que se compone el trabajo en la división experimental entre lo conocido y lo desconocido, tiende a desaparecer en tan condensado relato histórico. Hay solamente una excusa para esto: al enfocar su narrativa en la trayectoria de un objeto se hace visible al historiador un continuo recurrente, “una secuencia formal de soluciones enlazadas”.¹¹ La biografía y la genealogía de las cosas se cuentan desde el punto de vista de lo que se percibe como marcas selectas de su transformación. Una vez que hemos tomado la decisión de asumir este tipo de narrativa, ya no podemos escapar de la recurrencia implícita. Pero podemos tratar de ser conscientes del carácter contingente de los objetos discursivos del historiador. Explotar una fuente de percepción histórica no debe cegarnos al hecho de que ello depende de ciertas elecciones.

Quiero añadir otra breve observación antes de comenzar la historia. Creo que es apropiado hacer una distinción entre los objetos científicos u objetos epistémicos, como me gustaría llamarles, y los sistemas experimentales que permiten a los científicos intervenir en ellos, darles forma y representarlos de una u otra manera. Los sistemas experimentales insertan los objetos científicos en un ámbito más amplio de práctica y cultura material científicas, incluyendo el ámbito de la instrumentación y los dispositivos de inscripción, así como de los organismos modelo a los que estos objetos generalmente están conectados, y los conceptos fluctuantes que los constriñen. Espero que la utilidad de esta distinción se haga evidente conforme se vaya desarrollando la historia.

EMERGENC(I)A(S)

Dos eventos designan el comienzo de la disección del citoplasma celular en el tubo de ensayo hacia finales de 1930: la emergencia de un objeto epistémico invasivo, esto es, un agente productor de tumores, desde la investigación del cáncer, y la introducción de un poderoso instrumento nuevo: la ultracentrífuga.¹²

¹¹ George Kubler, *The Shape of Time: Remarks on the History of Things* (New Haven: Yale University Press, 1962), 33-39.

¹² Para una más amplia contextualización histórica ver Hans-Jörg Rheinberger, “From Microsomes to Ribosomes: ‘Strategies’ of ‘Representation’”, *Journal of the History of Biology* 28 (1995): 49-89. Las siguientes secciones se basan

Decepcionado por los resultados de sus esfuerzos, hechos desde la bioquímica, por purificar el agente filtrable que causaba los sarcomas que Peyton Rous había observado en los pollos en 1910,¹³ Albert Claude,¹⁴ entonces ubicado en el departamento de patología que lideraba James Murphy en el Instituto Rockefeller de Nueva York, se acercó a la ultracentrífuga en 1936. La noticia de que la sedimentación por altas velocidades del agente filtrable y causante de tumores observado por Rous era posible, llegó a oídos suyos desde Inglaterra.¹⁵ Claude estaba siempre al pendiente de las nuevas tecnologías, y estaba decidido a lidiar con el nuevo instrumento. Sus primeros resultados fueron muy alentadores. El sedimento (*pellet*, precipitado o pastilla) logrado mediante centrifugación a altas velocidades, derivado del tejido infectado, mostró un enriquecimiento (concentración) del agente en un factor aproximado de 3000. Esto era más de dos órdenes de magnitud por encima de lo que había logrado en años previos mediante métodos bioquímicos convencionales. En experimentos paralelos, sin embargo, Claude sedimentó una fracción del tejido embrionario normal del pollo cuyas características físicas y químicas eran idénticas a las de la fracción que contenía el agente, con la única pero categórica diferencia biológica que no era infecciosa.

Dos interpretaciones eran posibles en este momento. Podría ser que el principal constituyente de la fracción tumoral, además del agente en sí mismo, representaba un “precursor del principio del tumor del pollo”. La idea de un origen endógeno en vez de viral del sarcoma de los pollos, en la forma de un precursor celular, de hecho había sido una de las motivaciones de Murphy para retomar la investigación del agente hacia finales de la década de 1920, después de que Rous lo abandonara en 1915. La alternativa era que el principal constituyente de la fracción tumoral simplemente representaba “elementos inertes presentes también en células normales”.¹⁶

principalmente en los capítulos 4 y 6 de Rheinberger, *Toward a History of Epistemic Things*.

¹³ Peyton Rous, “A Sarcoma of Fowl Transmissible by an Agent Separable from Tumor Cells”, *Journal of Experimental Medicine* 13 (1911): 397-411. Ver también Ilana Löwy, “Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology”, *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 21 (1990): 87-121; Ton van Helvoort, “Viren als Krebserreger: Peyton Rous das ‘infektiöse Prinzip’ und die Krebsforschung”, en *Strategien der Kausalität: Konzepte der Krankheitsverursachung im 19. und 20. Jahrhundert*, eds. Cristoph Grandmann y Thomas Schlich (Pfaffenweiler: Centaurus, 1999), 187-228.

¹⁴ Sobre Albert Claude ver Jean Brachet, “Notice sur Albert Claude”, Académie Royale de Belgique, *Annuaire* 1988, Palais des Académies, Bruselas, 1988, 93-135.

¹⁵ John C. G. Ledingham y William E. Gye, “On the Nature of the Filterable Tumour-Exciting Agent in Avian Sarcomata”, *Lancet* 228(I) (1935): 376-77; James McIntosh, “The Sedimentation of the Virus of Rous Sarcoma and the Bacteriophage by a High-Speed Centrifuge”, *Journal of Pathology and Bacteriology* 41 (1935):215-17.

¹⁶ Albert Claude, “A Fraction from Normal Chick Embryo Similar to the Tumor-Producing Fraction of Chicken Tumor I”, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 39 (1938):398-403, ver 402.

La imposibilidad momentánea de decidir entre estas dos opciones acechó a Claude, lo intrigó y finalmente, dentro de pocos años, lo alejó del agente tumoral de Rous que lo había mantenido ocupado durante casi una década. Se trató, pues, de un típico desplazamiento del objeto epistémico inducido por la incorporación de un nuevo instrumento en un sistema experimental vigente, y por la inhabilidad para incorporar el hallazgo resultante en el marco existente. Una opción alternativa se había hecho patente. Claude había introducido en su sistema experimental la técnica de la ultracentrifugación diferencial para aislar el “principio” submicroscópico responsable del cáncer. Ahora la técnica prometía abrir la puerta a la fragmentación del citoplasma de las células normales –una nueva citología de alta tecnología emergía en el horizonte. Según quienes lo conocían, Claude era un meticuloso aficionado a la tecnología.¹⁷

Por medio de la centrifugación diferencial, comenzó a desdoblarse el citoplasma en nuevos espacios de representación: un espacio para la producción, la caracterización, el aislamiento y la purificación de las estructuras subcelulares. Durante unos cien años, la citomorfología había sido el dominio de observación de la microscopía de luz y los métodos correspondientes de preparación, fijación y tinción celular *in situ*, esto es, dentro del contexto de los tejidos. Además del núcleo, el rasgo más característico de la célula eucarionte, las mitocondrias, había sido durante muchas décadas visualizado dentro de una sustancia citoplásmica basofílica y más o menos homogénea, el “ergastoplasma”.¹⁸ Destruir las células con el fin de revelar sus estructuras parecía a ojos de muchos citólogos tradicionalistas de la época un sinsentido o simplemente un absurdo.

Claude reportó su trabajo en el simposio sobre Genes y Cromosomas de 1941 que tuvo lugar en Cold Spring Harbor. Así como este contexto genético puede parecernos extraño hoy, nos recuerda el ambiente científico más amplio en el que la primera generación de pequeñas partículas citoplásmicas adquirió su identidad: el contexto ya olvidado de la herencia citoplásmica, o plasmagénesis, en contraste con la herencia cromosómica o nuclear.¹⁹ Al principio, Claude identificó las pequeñas partículas sedimentadas en el fondo del tubo de ensayo tras una hora de centrifugación a 18000 x g, como las mitocondrias ya bien descritas citológicamente, o como fragmentos de éstas.²⁰ Aunque su tamaño era menor al poder de resolución del microscopio óptico, todavía eran susceptibles de ser observadas por el microscopio de campo oscuro, donde las partículas aparecían como pequeños conjuntos de puntos reflejantes. En términos generales, su composición química llamaba la atención porque además de que los lípidos conformaban más de la mitad

¹⁷ Hubert Chantrenne, comunicación personal, 28 de mayo de 1996.

¹⁸ Lars Ernster y Gottfried Schatz, “Mitochondria: A Historical Review”, *Journal of Cell Biology* 91 (1981):227s-255s.

¹⁹ Para saber más sobre este tema, ver Jan Sapp, *Beyond the Gene: Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics* (Oxford: Oxford University Press, 1987).

²⁰ Albert Claude, “Particulate Components of the Cytoplasm”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 9 (1941):263-71, ver 265.

de su masa, contenían una gran porción de proteínas y una cantidad significativa de ácido ribonucleico (RNA).

LA CONEXIÓN DEL ÁCIDO RIBONUCLEICO

La composición química de estas partículas citoplásmicas era intrigante. Lo era en particular su RNA, un compuesto que en aquel momento todavía se denominaba ácido zimónucleico, en referencia al organismo en el que se consideraba que abundaba: la levadura.** El reporte del Instituto Rockefeller pronto llamó la atención de Jean Brachet en la Universidad Libre de Bruselas.²¹ La década previa Brachet había puesto su interés en desarrollar métodos de tinción histológica diferencial para DNA y en particular para RNA, en cuantificar estos componentes en diferentes tejidos, compartimientos celulares y especies animales, y en aproximarse a la embriogénesis a través de medios citoquímicos.²² Su trabajo durante la década de 1930 en el desarrollo del erizo de mar durante la fase de huevo logró establecer la omnipresencia del RNA cuando se creía que estaba presente sólo en plantas, en hongos y hasta cierto punto en el páncreas.²³ Al combinar la digestión enzimática del RNA con procedimientos muy específicos de tinción del RNA con base en el método verde de metilopironina, Brachet había llegado a la conclusión de que el RNA está predominantemente localizado en el nucleolo y en el ergastoplasma, y que las células que participan activamente en la síntesis de proteínas son especialmente ricas en RNA.²⁴ “La conclusión a la que llegamos”, dijo, “que los ácidos nucleicos (las pentosas) intervienen en la síntesis de proteínas de acuerdo con un mecanismo todavía desconocido en el presente, concuerda perfectamente con todos los hechos establecidos hasta ahora”.²⁵

Había otra coincidencia. André Gratia, el colega de Brachet en la Universidad de Liège, junto con André Paillot de la Estación de Zoología Agrícola de Sudeste de Saint-Genis-Laval (Ródano-Alpes), había llegado esencialmente a la misma observación fortuita que condujo a Claude a la investigación con partículas citoplásmicas –aun cuando Gratia y Paillot estaban trabajando con un sistema experimental completamente diferente y vinculado con la industria de la seda. Por

** N. de la T. El término zimónucleico (*zymonucleic*, en inglés) proviene de la palabra griega *zymé*, que significa levadura o fermento.

²¹ Sobre Jean Brachet, ver Hubert Chantrenne, “Notice sur Jean Brachet”, Académie Royale de Belgique, Annuaire 1990, Palais des Académies, Bruselas, 1990, 3-87.

²² Richard Burian, “Exploratory Experimentation and the Role of Techniques in the Work of Jean Brachet, 1938-1952”, *History and Philosophy of the Life Sciences* 19 (1997): 27-45.

²³ A modo de revisión, ver Jean Brachet, “The Metabolism of Nucleic Acids during Embryonic Development”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 12 (1947): 18-27, ver 18.

²⁴ Jean Brachet, “La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d’Amphibiens en voie de développement”, *Archives de Biologie* 53 (1942): 207-57.

²⁵ *Ibid.*, 239.

medio de una centrífuga de aire comprimido del tipo Henriot-Huguenard, habían investigado los virus que se suponía causaban la ictericia en el gusano de la seda. Al sedimentar lo que presumían eran las partículas virulentas a partir de la muestra homogeneizada de tejido, encontraron los mismos gránulos finos que había en las células sanas, con la única diferencia, al igual que en el caso de Claude, que el material derivado del tejido sano no era infeccioso.²⁶

Con la ayuda de la ultracentrífuga que Emile Henriot tenía en el laboratorio que montó en su sótano en Bruselas²⁷ y el apoyo financiero de los Fondos Nacionales de la Investigación Científica, Brachet y su colega Raymond Jeener, junto con el joven doctorando Hubert Chantrenne, se embarcaron en el proyecto de aislar lo que llamaron “partículas citoplásmicas de dimensiones macromoleculares”. En Bruselas, las partículas se investigaban en el contexto de la síntesis de proteínas vinculada a la diferenciación celular.²⁸ Aunque Bélgica fue ocupada por la Alemania nazi en mayo de 1940, el grupo logró analizar una variedad considerable de tejidos de diferentes animales al combinar la nueva técnica de la ultracentrifugación con los métodos previamente elaborados de tinción diferencial y la digestión por ribonucleasas. Pero las condiciones de trabajo se volvían cada vez más difíciles. Las revistas científicas provenientes de Inglaterra y Estados Unidos ya no se podían conseguir.²⁹ En noviembre de 1941, después de que la administración alemana solicitara que los profesores judíos fueran expulsados de la universidad, toda la docencia se paralizó. Poco después cerró sus puertas la Universidad Libre de Bruselas, y el grupo de investigación se desmanteló.³⁰

En un conjunto de artículos preliminares pero exhaustivos publicado en 1943, Brachet, Chantrenne y Jeener arribaron esencialmente a las siguientes conclusiones: en las células adultas, casi todo el RNA citoplasmático se encuentra localizado en los gránulos macromoleculares. Más aún, estos gránulos están asociados con una multitud de enzimas que poseen funciones ya sean hidrolíticas o respiratorias. Teorizando en el sentido de las ideas entonces vigentes sobre la síntesis de proteínas como una proteólisis inversa, Brachet asumió que las enzimas respiratorias de alguna manera lograrían imprimirle la energía al proceso, mientras

²⁶ André Paillot y André Gratia, “Application de l’ultracentrifugation à l’isolement du virus de la grasserie des vers à soie”, *Comptes Rendus Hebdomadaires de la Société de Biologie* 90 (1938):1178-80.

²⁷ Hubert Chantrenne, “Jean Brachet (1909-1988)”, en *Selected Topics in the History of Biochemistry: Personal Recollections, III*, eds. G. Semenza y R. Jaenicke, *Comprehensive Biochemistry*, vol. 37 (Ámsterdam: Elsevier, 1990), 201-13.

²⁸ Jean Brachet y Raymond Jeener, “Recherches sur des particules cytoplasmiques de dimensions macromoléculaires riches en acide pentosenucléique. I. Propriétés générales, relations avec les hydrolases, les hormones, les protéines de structure”, *Enzymologia* 11 (1943-45):196-212; Hubert Chantrenne, “Recherches sur des particules cytoplasmiques de dimensions macromoléculaires riches en acide pentosenucléique. II. Relations avec les ferments respiratoires”, *Enzymologia* 11 (1943-45):222-34.

²⁹ Hubert Chantrenne, comunicación personal, 14 de diciembre de 1995.

³⁰ Chantrenne, “Notice sur Jean Brachet”, 206-7.

que las enzimas hidrolíticas, incluidas varias peptidasas, catalizarían los enlaces peptídicos en sentido inverso a su acción habitual. Para lograr que la reacción tuviera lugar en este sentido opuesto, el RNA de alguna manera lograría retener los péptidos ya sintetizados y así removerlos de su equilibrio. El apoyo a esta concepción vino de la observación adicional de que en las células especializadas, tales como las células pancreáticas productoras de insulina, o las células sanguíneas productoras de hemoglobina, cantidades apreciables de estas proteínas célula-específicas acompañan a las partículas citoplásmicas en la centrífuga.

En el transcurso de este trabajo, Brachet expresaba sus dudas acerca de la hipótesis de Claude sobre la equivalencia entre los gránulos que contenían RNA y las mitocondrias. Sin embargo, no hizo ningún intento por separar sus partículas en dos o más fracciones diferentes debido a, como diría más tarde, “dificultades de la guerra y falta de equipo”.³¹ En efecto, de 1942 y hasta el término de la ocupación alemana, Brachet no tenía un laboratorio a su disposición y por lo tanto no pudo realizar experimentos subsiguientes.³²

CALIBRACIONES

El caso de Claude era muy diferente. Cuando los resultados de Brachet se publicaron, Claude ya había renunciado a su idea inicial de que las partículas eran mitocondrias. En condiciones ligeramente distintas de amortiguación y centrifugación, el sedimento resuspendido de pequeñas partículas ya no arrojaba material particulado del tamaño de las mitocondrias. Claude renombró las pequeñas partículas “microsomas”.³³ Hoy nos parece incuestionable el que la ultracentrífuga fuera una herramienta competente para la disección estructural del citoplasma en la década de 1940. Durante estos años, sin embargo, la nueva tecnología producía nuevas entidades y complicaba, más que clarificaba, las preguntas clásicas de la citología. Se requirió de una década de estandarización, y de vincular este nuevo espacio de representación con el conocimiento clásico de la citología y la bioquímica, para redimir al instrumento.

Este era el trabajo de Claude, y el nuevo objeto científico, los microsomas, llevaban la estampa de su nombre. En colaboración con otros bioquímicos, citoquímicos y enzimólogos del Instituto Rockefeller, entre ellos Rollin Hotchkiss, George Hogeboom y Walter Schneider, Claude siguió de frente. Comparativamente libre de los impedimentos de la guerra, trabajó en el establecimiento de las condiciones generales necesarias para la separación cuantitativa de las mitocondrias y otras vesículas citoplásmicas de los microsomas. Asimismo, trabajó en someter las fracciones separadas a lo que el grupo llamó “mapeo bioquímico” o

³¹ Jean Brachet, “The Localization and the Role of Ribonucleic Acid in the Cell”, *Annals of the New York Academy of Sciences* 50 (1949): 861-69, ver 863.

³² En lugar de ello, escribió su primer libro. Jean Brachet, *Embryologie Chimique* (Lieja: Desoer, 1944).

³³ Albert Claude, “The Constitution of Protoplasm”, *Science* 97 (1943):451-56.

mapeo enzimático.³⁴ En cuanto lograron establecer un procedimiento sencillo basado en la centrifugación con sacarosa para recuperar mitocondrias virtualmente intactas,³⁵ se percataron de que la mayoría de las enzimas respiratorias previamente relacionadas con las “pequeñas partículas” se adherían a las mitocondrias. El patrón enzimático que presentaban los microsomas era, sin embargo, pobre, irregular y no apuntaba en ninguna dirección específica. En cuanto a su posible función, para finales de los años 40 Claude especulaba de una manera bastante vaga que participaban en el “mecanismo anaeróbico” o bien que eran “intermediarios en la transferencia de energía para llevar a cabo diversas reacciones sintéticas”.³⁶

RETOS

No fue sino hasta terminada la Segunda Guerra Mundial que se reagrupó el equipo de Brachet en Bruselas para reanudar el trabajo de laboratorio. Hubert Chantrenne se dio a la tarea de indagar en el tamaño y la uniformidad del material designado por el término “microsomas”, que para ese momento ya era moneda de cambio entre los investigadores. Trabajando con homogenados de hígado de ratón y refinando las condiciones de centrifugación con la restablecida centrífuga de aire comprimido del tipo Henriot-Huguenard, Chantrenne separó cinco fracciones diferentes, cuestionando así la tajante dicotomía entre mitocondrias y microsomas. Las fracciones recuperadas por Chantrenne diferían gradualmente en su constitución química respecto de la actividad del RNA enzimático, pero cualitativamente exhibían características muy similares. Chantrenne llegó a la conclusión de que “parece que uno puede fraccionar los gránulos en tantos grupos como uno desee, y nada en nuestros experimentos y observaciones indica que existen líneas de demarcación nítidas entre los distintos grupos de gránulos”.³⁷ Retomando sus observaciones anteriores acerca del ácido ribonucleico que aparecía “libre” en el citoplasma de la levadura, ahora especulaba que el continuo de partículas reflejaba un proceso de crecimiento gradual y que “el ácido ribonucleico inicialmente ‘libre’ se incorpora en las partículas sedimentables [o precipitables] en el curso del desarrollo. Bien podría ser que el ácido ribonucleico se asocia con las pequeñas partículas que crecen durante el desarrollo”.³⁸ ¿Acaso eran los microsomas, hasta donde su identidad de partículas permitía, nada más que

³⁴ George E. Palade, “Intracellular Distribution of Acid Phosphatase in Rat Liver Cells”, *Archives of Biochemistry* 30 (1951):144-58, ver 144.

³⁵ George H. Hogeboom, Walter C. Schneider y George E. Palade, “Cytochemical Studies of Mammalian Tissues. I. Isolation of Intact Mitochondria from Rat Liver; Some Biochemical Properties of Mitochondria and Submicroscopic Particulate Material”, *Journal of Biological Chemistry* 172 (1948):619-35.

³⁶ Albert Claude, “Studies on Cells: Morphology, Chemical Constitution, and Distribution of Biochemical Function”, *Harvey Lectures* 43 (1950):121-64, ver 163.

³⁷ Hubert Chantrenne, “Hétérogénéité des granules cytoplasmiques du foie de souris”, *Biochimica et Biophysica Acta* 1 (1947):437-48, ver 445.

³⁸ *Ibid.*, 447.

rebanadas arbitrarias de un continuo citoplásmico? Sus fronteras parecían depender más de las condiciones de centrifugación que de algún significado biológico intrínseco. Eran “métodos de preparación”.

En sintonía con las cavilaciones de Chantrenne, el mismo Brachet durante un tiempo persiguió la idea de que los microsomas podían jugar un papel en la diferenciación celular durante la embriogénesis. La analogía con los virus RNA y la idea de la herencia citoplasmática a través de los plasmagenes no sólo estaba muy presente como telón de fondo, sino que cumplía una función muy explícita en su elucidación de las macromoléculas portadoras de RNA. Junto con Rodney Shaver de la Universidad de Pensilvania, Brachet echó a andar un programa experimental con el fin de poner a prueba la hipótesis de que los gránulos presentan actividad morfogénica en la inducción del sistema nervioso. Inyectaron microsomas aislados de diferentes tejidos embrionarios en los huevos segmentados de anfibios (esto es, durante el clivaje). Contrario a sus expectativas, sin embargo, después de una serie tediosa de pruebas, se vieron forzados a concluir que, con respecto a la inducción, “nuestros resultados han sido hasta ahora negativos”.³⁹

Ni Claude ni Brachet permanecieron activos hasta la dilucidación del misterio mecánico de los microsomas, esto es, de su función biológica durante los años 50. El fuerte de Claude era la calibración de instrumentos y la estandarización de los métodos de preparación. De hecho, durante sus últimos años en el Instituto Rockefeller y antes de regresar a Bélgica en 1949, revisitó su agente tumoral de pollo con el poder de resolución del microscopio electrónico. Brachet, por su parte, parece haber estado obsesionado con el posible involucramiento del RNA en la síntesis de proteínas. Su incesante interés en la morfogénesis lo llevó, sin embargo, a concentrarse en el papel de los microsomas en la embriología.

UNA NUEVA TÉCNICA: EL RASTREO DE AMINOÁCIDOS

Al comenzar la década de 1950 se dieron a conocer los reportes del laboratorio de Henry Borsook en Caltech,⁴⁰ los de Tore Hultin en Suecia,⁴¹ los de Norman Lee y Robert Williams en Harvard,⁴² y los de Elizabeth Keller del laboratorio de Paul

³⁹ Jean Brachet y John Rodney Shaver, “The Injection of Embryonic Microsomes into Early Amphibian Embryos”, *Experientia* 5 (1949):204-5, ver 205; John Rodney Shaver y Jean Brachet, “The Exposition of Chorioallantoic Membranes of the Chick Embryo to Granules from, Embryonic Tissue”, *Experientia* 5 (1949):245.

⁴⁰ Henry Borsook, Clara L. Deasy, Arie J. Haagen-Smit, Geoffrey Keighley y Peter H. Lowy, “Incorporation of C¹⁴-Labeled Amino Acids into Proteins of Fractions of Guinea Pig Liver Homogenate”, *Federation Proceedings* 9 (1950):154-55.

⁴¹ Tore Hultin, “Incorporation in Vivo of ¹⁵N-Labeled Glycine into Liver Fractions of Newly Hatched Chicks”, *Experimental Cell Research* 1 (1950):376-81.

⁴² Norman D. Lee, Jean T. Anderson, Ruth Miller y Robert H. Williams, “Incorporation of Labeled Cystine into Tissue Protein and Subcellular Structures”, *Journal of Biological Chemistry* 192 (1951):733-42.

Zamecnik ubicado en el Hospital General de Massachusetts en Boston,⁴³ todos los cuales estaban basados en el uso de aminoácidos marcados radiactivamente con isótopos pesados para rastrear el metabolismo proteico en el tejido animal. Estos resultados comenzaron a darle fuerza a la idea de que las partículas microsomas eran las principales estructuras tipológicas involucradas en la creación de enlaces peptídicos. Justo después de la Segunda Guerra Mundial, una comunidad científica más amplia pudo tener acceso a los aminoácidos marcados con isótopos. Al igual que la centrifugación a altas velocidades, la exploración de la capacidad de marcar radiactivamente a los aminoácidos tuvo que pasar por media década de solución de problemas, calibración y manipulación experimental antes de convertirse en una herramienta confiable para investigar los mecanismos de la formación de enlaces peptídicos. Pero una vez alcanzada, y en el contexto de sistemas experimentales muy distintos de su caracterización original, las pequeñas partículas o microsomas, que desde ese momento fueron definidas operativamente en términos de sedimentación, composición química y mapeo enzimático, se vincularon experimentalmente con los sistemas *in vitro* e *in vivo* de síntesis de proteínas por venir.⁴⁴

DE MICROSOMAS A RIBOSOMAS

Mientras tanto, la advertencia emitida por Chantrenne sobre la heterogeneidad de las preparaciones microsomas a partir de células animales había recibido apoyo de lo que parecía ser un pasmoso zoológico de partículas citoplásmicas de toda clase de tamaños, enzimas asociadas y composiciones. La búsqueda de microsomas “purificados” y biológicamente activos –si se podía asumir que tales cosas existían– se convirtió en uno de *los* temas principales en el desarrollo de los sistemas de síntesis de proteínas basados en extractos de células animales (principalmente de ratas) y de plantas.

Solubilización

Paul Zamecnik y su colega John Littlefield en el Hospital General de Massachusetts llegaron a depender del desoxicolato de sodio para la purificación.⁴⁵ Éste solubilizaba los agregados lípido-proteicos de la fracción microsomal. Una vez

⁴³ Elizabeth B. Keller, “Turnover of Proteins of Cell Fractions of Adult Rat Liver in Vivo”, *Federation Proceedings* 10 (1951):206.

⁴⁴ Philip Siekevitz, “Uptake of Radioactive Alanine in Vitro into the Proteins of Rat Liver Fractions”, *Journal of Biological Chemistry* 195 (1952):549-65; Elizabeth B. Keller y Paul C. Zamecnik, “Anaerobic Incorporation of C¹⁴-Labeled Amino Acids into Protein in Cell-Free Liver Preparations”, *Federation Proceedings* 13 (1954):239-40; ver también Hans-Jörg Rheinberger, “Experiment and Orientation: Early Systems of in Vitro Protein Synthesis”, *Journal of the History of Biology* 26 (1993):443-71.

⁴⁵ John W. Littlefield, Elizabeth B. Keller, Jerome Gross y Paul Zamecnik, “Studies on Cytoplasmic Ribonucleoprotein Particles from the Liver of the Rat”, *Journal of Biological Chemistry* 217 (1955):111-23.

tratada con el solubilizador, Littlefield podía sedimentar pequeñas partículas a altas velocidades (105000 x g). Pero lo que recuperaba del sedimento insoluble al detergente en términos de “ribonucleoproteína” rica en RNA, en su composición RNA/proteína, dependía mucho de la concentración del solubilizador. Dado que el proceso de solubilización resultaba en la abolición de toda incorporación subsecuente en el tubo de ensaye, no había equivalente funcional a la definición de la preparación. En esta situación, se introdujeron criterios alternativos para derivar una partícula “robusta” tras una nueva ronda de triangulación. Ello involucró un círculo creciente de científicos, entre ellos virólogos, citólogos, bioquímicos, biofísicos e investigadores del cáncer.

Microscopía electrónica

Una de estas representaciones se ocupaba del tamaño y la forma. Con ella, la búsqueda de la función de los microsomas se fusionó con otra línea de investigación: los estudios comparativos in situ e in vitro de la ultraestructura celular por medio de la microscopía electrónica. Podemos considerar al trabajo seminal de Albert Claude y Ernest Fullam sobre las mitocondrias en el Instituto Rockefeller como el punto de partida.⁴⁶ A través de una serie de trabajos subsiguientes impulsados por las técnicas de inclusión de especímenes⁴⁷ y la existencia de microtomos capaces de rebanar tejidos en cortes de 20 a 50 nanómetros de espesor,⁴⁸ Keith Porter –el antiguo colega de Claude– introdujo en 1953 una nueva estructura citoplásmica a la que llamó el “retículo endoplásmico” de la célula.⁴⁹ Dos años más tarde George Palade, colega de Porter, utilizó las técnicas más avanzadas de preparación de especímenes y fue capaz de visualizar pequeñas partículas de alta densidad electrónica en la superficie del retículo endoplásmico in situ.⁵⁰ En 1954 Philip Siekevitz, quien había logrado el primer sistema de síntesis de proteínas fraccionado y libre de células en el laboratorio de Paul Zamecnik, se unió a Palade. Sus conocimientos de bioquímica complementaron el repertorio metodológico del Instituto Rockefeller, cuyo trabajo se enfocaba en hallar la correlación de los “conceptos citoquímicos” de las partículas microsomales con los “conceptos

⁴⁶ Albert Claude y Ernest F. Fullam, “An Electron Microscope Study of Isolated Mitochondria: Method and Preliminary Results”, *Journal of Experimental Medicine* 81 (1945):51-61. Para un análisis histórico, ver Nicolas Rasmussen, “Mitochondrial Structure and the Practice of Cell Biology in the 1950s”, *Journal of the History of Biology* 28 (1995):381-429.

⁴⁷ Keith R. Porter, “Observations on a Submicroscopic Basophilic Component of Cytoplasm”, *Journal of Experimental Medicine* 97 (1953):727-49; George E. Palade y Keith R. Porter, “Studies on the Endoplasmic Reticulum. I. Its Identification in Cells in Situ”, *Journal of Experimental Medicine* 100 (1954):641-56.

⁴⁸ Keith R. Porter y Joseph Blum, “A Study in Microtomy for Electron Microscopy”, *Anatomical Records* 117 (1953):685-710.

⁴⁹ Porter, “Observations on a Submicroscopic Basophilic Component”.

⁵⁰ George E. Palade, “A Small Particulate Component of the Cytoplasm”, *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1 (1955):59-68.

morfológicos” derivados de la microscopía electrónica.⁵¹ En el curso de estas investigaciones, la fracción microsomal derivada de los análisis por centrifugación se identificaron con los fragmentos del retículo endoplásmico a los que las partículas pequeñas y de alta densidad electrónica se adosaban. La visualización de estas partículas dentro de la célula produjo una especie de resonancia representacional similar a lo que los científicos, en el curso de darle forma a sus objetos epistémicos, llaman “evidencia independiente” y “contención de artefactos”.

Como consecuencia de la distinción entre retículo endoplásmico y las pequeñas partículas adjuntas de alta densidad electrónica, se hicieron intentos por separar estas partículas del resto de la fracción cruda en términos de “partículas puras”. Un número de laboratorios obtuvo fracciones post-microsomales mediante diversos tratamientos, como el lavado con soluciones de sacarosa, el “añejamiento” a varias temperaturas, la incubación en presencia de verseno, y el ya mencionado tratamiento con desoxicolato. Este último tratamiento a su vez condujo a un cambio en la representación citoquímica de las partículas: por estar ahora compuestas de RNA y proteínas en partes aproximadamente iguales, se denominaron “partículas ribonucleoproteicas (RNP)”. Estas estructuras se convirtieron en el emblema y el caso ejemplar del RNA citoplásmico, aun cuando el sobrenadante que quedaba tras la sedimentación de los microsomas también, invariablemente, contenía RNA – aproximadamente el 10% del RNA total de la célula, del que nadie se ocupaba en ese momento.⁵²

En contraste con la fracción microsomal rugosa, que contenía trozos de material granular con formas irregulares, las partículas lavadas se observaban relativamente homogéneas cuando se inspeccionaban bajo el microscopio electrónico sin recibir tratamiento adicional.⁵³ Pero el uso de la microscopía electrónica trajo consigo serios problemas operacionales ligados a las vicisitudes de la preparación de los especímenes. Debido a las diferencias en los métodos de preparación, las partículas de Littlefield medían entre 19 y 33 nanómetros –lo cual ya era una variación considerable- mientras que las partículas que Palade trataba con tetraóxido de osmio medían solamente 10 a 15 nanómetros de diámetro.⁵⁴ El problema del tamaño no podía resolverse únicamente dentro del ámbito de las representaciones ni, obviamente, de las intervenciones asociadas al microscopio electrónico.

Velocidad de sedimentación

Además de la microscopía electrónica, la caracterización de estas “macromoléculas” involucraba la movilidad electroforética y la velocidad de sedimentación. Esta última técnica de representación trajo a colación los patrones de separación en el

⁵¹ George E. Palade y Philip Siekevitz, “Liver Microsomes: An Integrated Morphological and Biochemical Study”, *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 2 (1956):171-200, ver 171-72.

⁵² Palade y Siekevitz, “Liver Microsomes”.

⁵³ Littlefield et al., “Studies on Cytoplasmic Ribonucleoprotein Particles”.

⁵⁴ Palade, “A Small Particulate Component”.

tiempo así como los coeficientes de sedimentación calculados a partir de la ultracentrifugación analítica. Mary Petermann y sus colaboradores en el Instituto Sloan Kettering en Nueva York hicieron un trabajo pionero en la velocidad de sedimentación de las “macromoléculas” derivadas de tejido maligno entre 1952 y 1954.⁵⁵ Las partículas de Littlefield aparecieron como un pico máximo, con una velocidad constante (S)^{***} de 47 en el registro óptico. Este pico era similar al del principal componente macromolecular descrito previamente por Petermann y colaboradores para el hígado de rata. Un pico más amplio ocurriendo frente a la partícula 47S desaparecía cuando el material se trataba con desoxicolato. Pero también había un pico más pequeño detrás de la partícula 47S que no desaparecía bajo las mismas condiciones. ¿Era la porción ribonucleica de la fracción microsomal, otra vez, intrínsecamente heterogénea? Una vez más, la pregunta no podía responderse únicamente dentro del marco representacional de esta técnica.

Para ninguna de las representaciones había a la mano un referente concebible, prefabricado, que diera cuenta de la forma y la composición del objeto científico en preparación. El objeto tomaba forma gradualmente al correlacionar y sobreponer las distintas representaciones derivadas de una amplia gama de técnicas biofísicas, bioquímicas y biológicas. Dado que el material no continuaba activo en el tubo de ensaye tras los diferentes procedimientos de aislamiento, no había tampoco un punto funcional de referencia útil para la comparación. Las representaciones experimentales se correlacionaban en parte, y en parte interferían unas con otras, eliminándose. La partícula tratada con desoxicolato entró en el campo de la síntesis in vitro de proteínas hacia 1953. Ocupó el centro de atención durante tres años, y luego se hizo obsoleta y desapareció del registro experimental ya que no había manera de hacerla funcionalmente activa.

En este contexto de transformaciones epistémicas, los procesos de preparación jugaron un eminente papel, y la terminología correspondiente reflejó fielmente el carácter operacional de las entidades resultantes. Los diferentes modos y medios de representación interaccionaron entre sí: la elección del material, los instrumentos de inspección, la separación física y la disección bioquímica. Siguiendo

⁵⁵ Mary L. Petermann y Mary G. Hamilton, “An Ultracentrifugal Analysis of the Macromolecular Particle from Normal and Leukemic Mouse Spleen”, *Cancer Research* 12 (1952): 373-78; Mary L. Petermann, Nancy A. Mizen y Mary G. Hamilton, “The Macromolecular Particles of Normal and Regenerating Rat Liver”, *Cancer Research* 13 (1953):372-75; Mary L. Petermann, Mary G. Hamilton y Nancy A. Mizen, “Electrophoretic Analysis of the Macromolecular Nucleoprotein Particles of Mammalian Cytoplasm”, *Cancer Research* 14 (1954):360-66; Mary L. Petermann y Mary G. Hamilton, “A Stabilizing Factor for Cytoplasmic Nucleoproteins”, *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1 (1955):469-72. Sobre los extractos bacterianos, ver también Howard K. Schachman, Arthur B. Pardee y Roger Y. Stainer, “Studies on the Macromolecular Organization of Microbial Cells”, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 38 (1952):245-60.

^{***} N. de la T. La unidad de sedimentación es el Svedberg y se representa con S. Cuanto mayor es la masa de la partícula, mayor es la velocidad de sedimentación y por tanto mayor es el valor S.

una tenaz trayectoria, estas representaciones con el tiempo dieron lugar a conceptos que se podían vincular ya fuera con la morfología subcelular o con la función biológica, pero las representaciones no necesariamente concordaban. Por ejemplo, en la célula intacta, una distinción in situ podía hacerse entre las pequeñas partículas adosadas a la membrana y las partículas libres. Ninguno de los grupos de investigación involucrados pudo, sin embargo, preparar un homogenado celular capaz de retener esta distinción. Todos los procedimientos de centrifugación arrojaban una mezcla inseparable de partículas libres y partículas membranosas. Esto era especialmente decepcionante para quienes trabajaban con sistemas experimentales in vitro, ya que la distinción había llevado a especulaciones de largo alcance acerca de la función diferencial de estos dos tipos de gránulos: las partículas asociadas a la membrana estaban supuestamente relacionadas con la producción tejido-específica de proteínas, mientras que se pensaba que las partículas libres eran responsables de mantener el metabolismo proteico en general.⁵⁶

Los ribosomas como plantillas

Entre 1940 y 1955 las pequeñas partículas citoplásmicas habían pasado de ser entidades mitocondriales sedimentables y no visibles con el microscopio convencional, a microsomas con una función putativa como plasmagenes, a unidades morfogenéticas, a constituyentes citoplásmicos granulares operacionalmente definidos como insolubles en desoxicolato o en cloruro de sodio, y finalmente, a partículas ribonucleicas mitad proteína y mitad RNA visibles en el microscopio electrónico y topológicamente vinculadas con la formación de enlaces peptídicos. Gradualmente, conforme a la suposición que hizo tempranamente Brachet,⁵⁷ la capacidad de las partículas de unirse al RNA atrajo cada vez más atención. Hacia 1955 se consideraba de manera general como la “plantilla” sobre la que los aminoácidos se acomodaban para formar cadenas polipeptídicas.

En 1958 Howard Dintzis acuñó el término “ribosoma” para referirse a los microsomas purificados y virtualmente libres de fragmentos de membrana.⁵⁸ Diseminado por Richard Roberts,⁵⁹ en los años siguientes este neologismo se introdujo en los laboratorios y en la literatura científica. Aunque la razón biológica

⁵⁶ Keller y Zamecnik, “Anaerobic Incorporation of C¹⁴-Amino Acids”; Littlefield et al., “Studies on Cytoplasmic Ribonucleoprotein Particles”.

⁵⁷ Al mismo tiempo e independientemente del trabajo de Brachet, Torbjörn Caspersson de Estocolmo había llegado a conclusiones similares. Torbjörn Caspersson, “Studien über den Eiweißumsatz der Zelle”, *Naturwissenschaften* 29 (1941):33-43.

⁵⁸ Howard Dintzis a Wim Möller, 22 de agosto de 1989; Wim Möller, comunicación personal, 22 de mayo de 1992.

⁵⁹ Richard B. Roberts, introducción a *Microsomal Particles and Protein Synthesis*, ed. Richard B. Roberts (Nueva York: Pergamon Press, 1958), vii-viii; Richard B. Roberts, “Ribosomes. A. General Properties of Ribosomes”, en *Studies of Macromolecular Biosynthesis*, ed. Richard B. Roberts (Washington: Carnegie Institution, 1964), 147-68, ver 148.

por la que el nombre se cambió no era evidente, esta nueva designación claramente reflejó, en adición a las rutinas de preparación, una función fisiológica. El “ribosoma” comenzó a subvertir los sistemas de síntesis de proteínas caracterizados biológicamente como parte de lo que Francis Crick había denominado “el dogma central” de la biología molecular⁶⁰ –la noción de que la información genética se transfiere del DNA al RNA a la proteína, y una vez en la proteína, no puede regresar al DNA. El ribosoma se convirtió en sinónimo de un intermediario de RNA en el proceso global de la expresión genética. Y con ello, entró el dominio de la biología molecular.

LA IMAGEN DE LAS “DOS SUBUNIDADES” DEL RIBOSOMA

Con respecto a sus parámetros físicos, las partículas sintetizadoras de proteínas seguían cambiando de apariencia. Tras haber sido exitosamente homogeneizadas y liberadas del retículo endoplásmico, se separaron nuevamente. Hacia 1956 y después de muchas pruebas, Fu-Chuan Chao y Howard Schachman, del laboratorio de virus de Wendell Stanley en Berkeley, encontraron que los microsomas de levadura se sedimentaban con una velocidad constante de 80S y se disociaban en dos componentes desiguales 60S y 40S.⁶¹ Aproximadamente un año más tarde, Petermann y sus colaboradores disociaron ribosomas de hígado 78S en partículas 62S y 46S.⁶² Al mismo tiempo, Alfred Tissières y James Watson, en Harvard, comenzaron a trabajar con ribosomas de *Escherichia coli* y sedimentaron sus partículas con velocidad 70S. Pudieron disociarlos reversiblemente en porciones 50S y 30S.⁶³ Gradualmente, en el curso de años de intentos minuciosos de aislamiento, en los que los procedimientos comparativamente simples de la centrifugación con gradiente de sacarosa ganaron prominencia, la añeja confusión en torno al tamaño de las partículas ribonucleoproteicas (RNP) se clarificó, y los investigadores se dieron cuenta de que el secreto de la estabilización residía principalmente en la concentración de iones de magnesio. Los resultados obtenidos con partículas provenientes de una variedad de fuentes apuntaba hacia dos rasgos distintivos: las partículas bacterianas (aproximadamente 70S) eran consistentemente más pequeñas que sus contrapartes eucariontes

⁶⁰ Francis H. C. Crick, “On Protein Synthesis”, *Symposia of the Society for Experimental Biology London* 12 (1958):138-63, ver 153.

⁶¹ Fu-Chuan Chao y Howard K. Schachman, “The Isolation and Characterization of a Macromolecular Ribonucleoprotein from Yeast”, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 61 (1956):220-30.

⁶² Mary L. Petermann, Mary G. Hamilton, M. Earl Balis, Kumud Samarth y Pauline Pecora, “Physicochemical and Metabolic Studies on Rat Liver Nucleoprotein”, en *Microsomal Particles and Protein Synthesis*, ed. R. B. Roberts (Londres: Pergamon Press, 1958), 70-75.

⁶³ Alfred Tissières y James D. Watson, “Ribonucleoprotein Particles from *Escherichia coli*”, *Nature* 182 (1958):778-80; Alfred Tissières, James D. Watson, David Schlessinger y B. R. Hollingworth, “Ribonucleoprotein Particles from *Escherichia coli*”, *Journal of Molecular Biology* 1 (1959):221-33.

(aproximadamente 80S), pero ambas podían separarse en lo que comenzaba a reconocerse como una subunidad pequeña y una grande.

DE LOS EUKARIONTES A LAS BACTERIAS, Y DE LA BIOQUÍMICA A LA BIOLOGÍA MOLECULAR

El concepto de que los microsomas contienen una plantilla estable, que ya era ampliamente aceptado para finales de la década de 1950, había emergido de los sistemas basados en células animales. Era una herencia de la investigación en cáncer en la que la mayor parte del trabajo sobre síntesis de proteínas entre 1945 y 1955 estaba incrustado. Este concepto era claramente incompatible con las observaciones sobre la asociación entre un RNA inestable y la síntesis de proteínas en bacterias⁶⁴ o la síntesis de fagos.⁶⁵ Básicamente, nadie que trabajaba con células de organismos superiores sabía qué hacer de estos hallazgos. Para ellos, el ribosoma representaba “una fábrica estable que ya contenía un transcrito de DNA en la forma de RNA”.⁶⁶ Implícito en esta visión estaba una hipótesis del tipo “un microsoma-una enzima”, es decir, que un ribosoma particular está involucrado en la fabricación de una proteína particular y específica. Más aún, los sistemas bacterianos *in vitro* se consideraban poco confiables entre los investigadores líderes en la síntesis de proteínas. Se les veía como sistemas incontrolables metabólicamente en los que prácticamente cualquier cosa era posible.⁶⁷

Esta situación habría de cambiar abruptamente con la emergencia, en contextos experimentales diferentes, todos ellos bacterianos, de un RNA de vida corta distinto del RNA ribosomal y crucial para el análisis de la síntesis de proteínas. Se le dio a conocer como “RNA mensajero” (RNAm). Estas moléculas fueron caracterizadas por Jacques Monod y François Jacob en el Instituto Pasteur de París durante el análisis genético de la inducción enzimática en *E. coli*;⁶⁸ por François Gros y otros colaboradores de Watson en Harvard, quienes estudiaban la producción de RNA en células de *E. coli*;⁶⁹ y por Heinrich Matthaei y Marshall Nirenberg en los

⁶⁴ Ernest F. Gale y Joan Folkes, “The Assimilation of Amino Acids by Bacteria. 21. The Effect of Nucleic Acids on the Development of Certain Enzymatic Activities in Disrupted Staphylococcal Cells”, *Biochemical Journal* 59 (1955):675-84.

⁶⁵ Lazarus Astrachan y Elliot Volkin, “Properties of Ribonucleic Acid Turnover in T2-Infected *Escherichia coli*”, *Biochimica et Biophysica Acta* 29 (1958):536-44.

⁶⁶ Mahlon Hoagland, *Toward the Habit of Truth* (Nueva York: W. W. Norton, 1990), 107.

⁶⁷ Robert B. Loftfield, “The Biosynthesis of Protein”, *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry* 8 (1957):348-86, ver 375-77.

⁶⁸ François Jacob y Jacques Monod, “Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins”, *Journal of Molecular Biology* 3 (1961):316-56; Sidney Brenner, François Jacob y Matthew Meselson, “An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis”, *Nature* 190 (1961):576-81.

⁶⁹ François Gros, H. Hiatt, Walter Gilbert, Chuck G. Kurland, R. W. Risebrough y James D. Watson, “Unstable Ribonucleic Acid Revealed by Pulse Labeling of *E. coli*”, *Nature* 190 (1961):581-85.

Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, que usaron extractos de *E. coli* y ácido ribonucleico sintético para precisar la primera “palabra” del código genético.⁷⁰ Este trabajo vino asociado al establecimiento de un sistema de síntesis de proteínas in vitro basado en homogenados de células bacterianas.⁷¹

En el curso de estos trabajos, la identidad del ribosoma mutó una vez más. Pasó de ser una plantilla para la síntesis de proteínas a ser una maquinaria de lectura de palabras codificadas de RNA-mensajeros derivados de genes, y de su traducción en péptidos. El RNA-plantilla previo ahora jugaba el papel de un andamiaje estructural que soportaba una enzima multiproteica gigante involucrada en la fabricación de enlaces peptídicos específicos. Esta imagen permaneció indiscutida durante los siguientes veinte años. (Se volvió fluida otra vez con la realización, hacia comienzos de los años 80, de que los ácidos ribonucleicos pueden actuar como enzimas.⁷² La sospecha correspondiente de que el RNA ribosomal puede estar enzimáticamente involucrado en la formación de enlaces peptídicos cambió una vez más la imagen de la partícula ribosomal.)

Con el advenimiento de la deliberada manipulación del RNAm viral, y especialmente del sintético, se sentaron las bases para la disección molecular de la función ribosomal.⁷³ Muchos de los rasgos de la iniciación de la traducción,⁷⁴ del ciclo repetitivo de formación de enlaces peptídicos (la elongación),⁷⁵ y de la

⁷⁰ Marshall W. Nirenberg y J. Heinrich Matthaei, “The Dependence of Cell-Free Protein Synthesis in *E. coli* upon Naturally Occurring or Synthetic Polyribonucleotides”, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the United States of America* 47 (1961):1588-1602.

⁷¹ Marvin R. Lamborg y Paul C. Zamecnik, “Amino Acid Incorporation into Protein by Extracts of *E. coli*”, *Biochimica et Biophysica Acta* 42 (1960):206-11; J Heinrich Matthaei y Marshall W. Nirenberg, “The Dependence of Cell-Free Protein Synthesis in *E. coli* upon RNA Prepared from Ribosomes”, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 4 (1961):404-8; Alfred Tissières, David Schlessinger y François Gros, “Amino Acid Incorporation into Proteins by *E. coli* Ribosomes”, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the United States of America* 46 (1960):1450-63.

⁷² Kelly Kruger, Paula J. Grabowski, Arthur J. Zaugg, Julie Sands, Daniel E. Gottschling y Thomas R. Cech, “Self-splicing RNA: Autoexcision and Autocyclization of the Ribosomal RNA Intervening Sequence of *Tetrahymena*”, *Cell* 31 (1982):147-57.

⁷³ James D. Watson, “Involvement of RNA in the Synthesis of Proteins”, *Science* 140 (1963):17-26; Fritz Lipmann, “Messenger Ribonucleic Acid”, *Progress in Nucleic Acid Research* 1 (1963):135-61.

⁷⁴ George Brawerman, “Role of Initiation Factors in the Translation of Messenger RNA”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 34 (1969):395-410; Philip Leder, Alberto Bernardi, David Livingston, Barbara Loyd, Donald Roufa y Lawrence Skogerson, “Protein Biosynthesis: Studies Using Synthetic and Viral mRNAs”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 34 (1969):307-12.

⁷⁵ Sidney Petska, “Translocation, Aminoacyl-oligonucleotides, and Antibiotic Action”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 34 (1969):411-17; Herbert Weissbach, Nathan Brot, D. Miller, M. Rosman y R. Ertel, “Interaction of Guanosine

terminación de la síntesis de proteínas,⁷⁶ se delinearon a través de sistemas parcialmente in vitro cada vez más sofisticados y reducidos, basados en extractos de *E. coli* y operando sobre el ácido poliuridílico del RNAm sintético o en sus variantes.⁷⁷ Este trabajo siguió su curso hacia el desciframiento del léxico genético. Durante el proceso, las partículas ribosomales asumieron tanto el papel de *objeto* de investigación como el de *herramienta* para la elucidación de otro objeto epistémico: el código genético.

En la búsqueda por la función ribosomal, y una vez establecido el concepto del RNAm, el aislamiento fino de los complejos mensajero-ribosoma se había vuelto para comienzos de la década de 1960 un asunto prioritario. Aparecieron partículas más grandes con patrones obtenidos mediante gradientes de sacarosa y también en imágenes obtenidas con el microscopio electrónico. Se les llamó de diferentes maneras: “racimos (*clusters*) ribosomales”,⁷⁸ “complejos activos”,⁷⁹ “ergosomas”⁸⁰ o “ribosomas agregados”,⁸¹ antes de que se acuñara el término “polisomas”⁸² y su uso fuera generalizado. Los polisomas parecían consistir en cadenas de ribosomas que traducían un RNAm en particular. Se requirieron procedimientos especiales de aislamiento para prevenir su desagregación durante el fraccionamiento. Una vez más, la imagen estable del ribosoma unitario compuesto por dos subunidades resultó ser una abstracción que se correspondía con un estado funcional en el tubo de ensaye, en vez de con un estado funcional en la célula.

Una vez que el ribosoma bacteriano se había insertado firmemente en la red funcional de la síntesis de proteínas, la cual a su vez se había insertado en el proceso general de la expresión genética y por ello en el contexto de la biología molecular,

Triphosphate with *E. coli* Soluble Transfer Factors”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 34 (1969):419-31.

⁷⁶ Thomas Caskey, Edward Scolnick, Richard Tompkins, Joseph Goldstein y Gregory Milman, “Peptide Chain Termination, Codon, Protein Factor, and Ribosomal Requirements”, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 34 (1969):479-91.

⁷⁷ Para un análisis reciente, ver Alexander Spirin, “Ribosome Preparation and Cell-Free Protein Synthesis”, en *The Ribosome. Structure, Function, and Evolution*, eds. Walter E. Hill, Peter B. Moore, Albert Dahlberg, David Schlessinger, Roger A. Garrett y Jonathan R. Warner (Washington: American Society for Microbiology, 1990), 56-70.

⁷⁸ Jonathan R. Warner, Alexander Rich y Cecil E. Hall, “Electron Microscope Studies of Ribosomal Clusters Synthesizing Hemoglobin”, *Science* 138 (1962):1399-1403.

⁷⁹ Walter Gilbert, “Polypeptide Synthesis in *E. coli*. I. Ribosomes and the Active Complex”, *Journal of Molecular Biology* 6 (1963):374-88.

⁸⁰ F. O. Wettstein, Theophil Staehelin y Hans Noll, “Ribosomal Aggregate Engaged in Protein Synthesis: Characterization of the Ergosome”, *Nature* 197 (1963):430-35.

⁸¹ Alfred Gierer, “Function of Aggregated Reticulocyte Ribosomes in Protein Synthesis”, *Journal of Molecular Biology* 6 (1963):148-57.

⁸² Jonathan R. Warner, Paul M. Knopf y Alexander Rich, “A Multiple Ribosomal Structure in Protein Synthesis”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 49 (1963):122-29.

adquirió un significado epistémico adicional como un objeto modelo para el estudio de las interacciones moleculares entre proteínas y ácidos ribonucleicos, y como un primer blanco del desiderátum reduccionista de la biología molecular –la resolución atómica de un organelo celular: el mapeo de su composición genética, de la estructura primaria, secundaria y terciaria de sus componentes, de su forma cuaternaria en el espacio, y de su reconstitución a partir de los componentes en el tubo de ensaye. Contar la historia de esta empresa requeriría otro ensayo. Tendría que narrar el relato no de unos cuantos laboratorios, sino del esfuerzo de treinta años de una comunidad global de científicos, los “ribosomólogos”, quienes usaron el poder de los rayos de neutrones, de los rayos X, de los más avanzados microscopios electrónicos, y todo el arsenal de las técnicas de la secuenciación y de la ingeniería genética para el estudio de sus partículas. Científicos que aún hoy siguen discutiendo, en términos moleculares y mecanicistas, acerca de qué tan precisamente su objeto del deseo lleva a cabo su tarea central –la síntesis de un enlace peptídico.

CONCLUSIÓN: UNA HISTORIA DESDE LOS OBJETOS EPITÉMICOS

Vuelvo a mis observaciones sobre los objetos científicos, los sistemas experimentales, y los organismos modelo. Los objetos científicos, como las partículas citoplásmicas descritas en este ensayo, están insertos tanto sincrónica como diacrónicamente en distintos sistemas experimentales limitados por diferentes instrumentos y dispositivos de rastreo, y estos sistemas a su vez se pueden derivar de y pueden depender de diferentes organismos modelo. En estos contextos, toman forma una y otra vez, y adquieren diferentes significados. Son estos contextos los que canalizan la emergencia, la persistencia y la obsolescencia de los objetos científicos. Al observar las redes experimentales dentro de y a través de las cuales se mueven los objetos científicos, redes que al mismo tiempo constituyen los objetos en su trayectoria, llegamos a observar las culturas experimentales en su materialidad y adquirimos una sensibilidad hacia la naturaleza de sus respectivas prácticas epistémicas. Esto es muy distinto de lo que se consigue a partir de la visión tradicional que consiste en mirar a través de las lentes disciplinarias. *Grosso modo*, las partículas citoplásmicas que he descrito no pertenecen ni a la virología ni a la citología ni a la bioquímica ni a la microbiología ni a la biología molecular únicamente, pues su trayectoria las atraviesa a todas. Como objetos-frontera en un sentido similar al que Ilana Löwy le da a la noción,⁸³ constituyen trayectorias que definen un espacio muy diferente de y que se extiende por debajo de los ensamblajes disciplinarios que hacen que las instituciones académicas funcionen: el espacio de las culturas de laboratorio, sus instrumentos,⁸⁴ sus sistemas

⁸³ Ilana Löwy, “The Strength of Loose Concepts: Boundary Concepts, Federative Experimental Strategies and Disciplinary Growth: The Case of Immunology”, *History of Science* 30 (1992):371-95.

⁸⁴ Nicolas Rasmussen, *Picture Control: The Electron Microscope and the Transformation of American Biology, 1940-1959* (Stanford: Stanford University Press, 1997).

experimentales,⁸⁵ sus organismos.⁸⁶ Apenas hemos comenzado a explorar este espacio.⁸⁷ Todavía falta mucho por recorrer para narrar la historia de las ideas, de los científicos, de las disciplinas, y de las instituciones desde los objetos epistémicos. Si entendemos el proceso de obtener conocimiento experimental como un discurso que le ha dado forma a las ciencias modernas, y cuya relación especial con la realidad sigue siendo un tema, entonces vale la pena tratar de entender su “objetividad” en términos de la peculiar “objetividad” que este discurso les confiere a sus objetos. Me gustaría retomar a Michael Polanyi, cuyas contribuciones a los estudios de la ciencia aguardan su justo reconocimiento: “[Esta] capacidad de un objeto de manifestarse en formas inesperadas en el futuro se la atribuyo al hecho de que el objeto observado es un aspecto de la realidad, y la concepción que tenemos de un solo aspecto de él, cualquiera que sea, no agota su significado. Confiar en que un objeto que conocemos es real es, en este sentido, sentir que tiene la independencia y el poder de manifestarse en formas aún insospechadas en el futuro”.⁸⁸

La novedad es un resultado de las singularidades espaciotemporales. Los sistemas experimentales son precisamente los ensamblajes que permiten que emerjan las singularidades cognitivas espaciotemporales. La realidad genérica de los objetos epistémicos reside en su capacidad de dar lugar a eventos sin precedentes. El estudio de los objetos científicos dentro de sus sistemas experimentales debería convencernos de que estos sistemas son “máquinas para hacer el futuro”.⁸⁹ Esto significa, para concluir con Jacques Derrida, que son elementos de una “tipología diferencial de formas de iteración”⁹⁰ aún en espera de elaboración.

⁸⁵ Rheinberger, *Toward a History of Epistemic Things*.

⁸⁶ Robert E. Kohler, *Lords of the Fly: Drosophila Genetics and the Experimental Life* (Chicago: University of Chicago Press, 1994).

⁸⁷ Peter Galison, *Image and Logic: A Material Culture of Microphysics* (Chicago: University of Chicago Press, 1994).

⁸⁸ Polanyi, Duke Lectures, citado en Grene, *The Knower and the Known*, 219.

⁸⁹ François Jacob, *La statue intérieure* (París: Ediciones Odile Jacob, 1987), 13.

⁹⁰ Jacques Derrida, “Signature événement contexte”, en *Marges de la philosophie* (París: Ediciones de Minuit, 1972), 365-93, ver 389.