



Análisis estructuralista de las teorías de Hill: una elucidación de explicación en bioquímica

Karina ALLEVA & Lucía FEDERICO



RESUMEN

Los científicos suelen diferenciar entre teorías científicas explicativas y descriptivas. Para poder dar cuenta de esta diferencia es necesario contar con un análisis riguroso de las teorías científicas y la concepción estructuralista es una herramienta metateórica de análisis capaz de brindar los elementos metateóricos requeridos para abordar este tipo de estudios. El objetivo del presente trabajo es analizar una teoría que trata de dar cuenta de la actividad cooperativa de las proteínas, la teoría de Hill (tanto la originalmente publicada como la presentada en los libros de texto) con el fin de elucidar el concepto de explicación utilizado en este caso.

PALABRAS-CLAVE • Explicación. Estructuralismo. Teoría. Bioquímica. Mecanismo.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la bioquímica son de particular relevancia las explicaciones de los fenómenos que dan cuenta de la actividad biológica de las proteínas tales como enzimas (catalizadores biológicos de las reacciones químicas) o la hemoglobina (molécula transportadora de oxígeno en sangre). Muchos de tales fenómenos son llamados “cooperativos” en función de sus particularidades. En los libros de texto de bioquímica usualmente utilizados en el ámbito universitario, y donde aparecen los saberes consensuados por la comunidad científica, se suele dar cuenta de los fenómenos cooperativos mediante cuatro teorías. De estas cuatro teorías dos son presentadas mediante ecuaciones y otras dos mediante modelos. Entre las ecuaciones, la más utilizada es la denominada “ecuación de Hill”, que data de 1910, mientras que, entre los modelos, se destacan los llamados “modelos alostéricos”, en particular, el de simetría (o modelo MWC) propuesto por el premio Nobel Monod y colaboradores en 1965.

Si bien la teoría de Hill es una clásica propuesta de abordaje del efecto cooperativo, los científicos no la consideran con la misma capacidad explicativa que a los modelos porque no propone mecanismo alguno. Incluso se puede decir que esta teoría es considerada más como descriptiva que como explicativa. La consideración que los cien-

tíficos tienen para con ella puede ejemplificarse en expresiones como las siguientes: el “uso de la ecuación de Hill sólo se ha considerado como una forma rápida de estimar la cooperatividad en los experimentos sin ninguna interpretación mecanicista” (Bindslev, 2008, p. 259) o es “un modelo descriptivo de ajuste de datos” (Goutelle *et al.*, 2008, p. 640) o es “una relación empírica útil de ajuste de curva más que un indicador de un modelo particular de fijación” (Voet & Voet, 2006, p. 336).

Sin embargo, la ecuación de Hill a la que se hace referencia en las expresiones anteriores presenta diferencias conceptuales respecto de lo que Hill publicara en 1910. Al leer la versión original de la teoría de Hill nos encontramos con una propuesta teórica diferente ya que esta sí propone un mecanismo. La primera versión de la teoría, que ha sido abandonada por motivos que más adelante detallaremos, ha dado lugar a que una versión diferente de la misma quede en pie, aquella sin mecanismo considerada descriptiva o fenomenológica por los científicos (como ejemplificamos más arriba). Pero, para poder precisar adecuadamente en qué radican las diferencias entre las teorías consideradas explicativas, o que presentan un mecanismo, y las teorías consideradas descriptivas, aparentemente por carecer de tales mecanismos, es necesario contar con un análisis riguroso de las teorías así designadas.

Si bien en la biología, como en la bioquímica, el uso extendido del término “mecanismo”, sumado a la presunción de falta de leyes¹ y de explicaciones nomológicas (cf. Hempel, 1958), llevó a que actualmente el análisis metateórico de esas áreas del conocimiento sea dominado por una perspectiva mecanicista, la nueva filosofía mecanicista (cf. Craver & Darden, 2005),² creemos que un abordaje modelo-teórico es capaz de precisar ese tipo de estudios. Para llevar a cabo este análisis elegimos la concepción estructuralista de las teorías científicas, pues, dentro de las concepciones modelo-teóricas de la ciencia, es la que ofrece, por un lado, un análisis más detallado de la estructura fina de las teorías y, por el otro, es la que ha trabajado sistemáticamente la cuestión de la explicación científica.

Nos proponemos, entonces, un triple objetivo en el presente trabajo: (1) analizar la teoría de Hill originalmente publicada, (2) analizar la versión actualmente utilizada por los científicos y (3) comparar ambas con el fin de elucidar en qué radican sus diferencias explicativas.

¹ Para una exposición y discusión de las distintas propuestas acerca de la existencia de leyes en biología, ver, por ejemplo, P. Lorenzano (2006, 2007) y, en bioquímica, C. Lorenzano (2002, 2007).

² Término que se emplea a partir del artículo de Bechtel y Richardson de 1993.

I LA TEORÍA DE LA AGREGACIÓN DE HILL

Con el fin de reconstruir la teoría de la cual proviene la ecuación de Hill trabajamos a partir de la publicación original de 1910 (cf. Hill, 1910). Sorprendentemente en ese artículo en donde por vez primera aparece la centenaria ecuación, no se hace referencia a cooperativismo alguno. Por el contrario, se expone una teoría acerca de la agregación de las proteínas que unen sustancias o “ligandos”, donde particularmente se analiza la actividad de la hemoglobina.

La hemoglobina, proteína encargada del transporte del oxígeno, ha sido una de las moléculas más estudiadas por la química, la bioquímica y biología no sólo debido a su importancia fisiológica sino también a su abundancia y fácil obtención. La hemoglobina es una proteína globular compuesta por cuatro subunidades proteicas, cada una de las cuales es capaz de unir oxígeno mediante un átomo de hierro. La función de la hemoglobina presente en los glóbulos rojos es la de transportar oxígeno desde los alvéolos pulmonares hacia los demás tejidos y, por lo tanto, es esencial para mantener a estos tejidos oxigenados. Esa capacidad de unir oxígeno, que se mide como actividad biológica, se suele representar graficando el grado de saturación o de cantidad de proteína unida a oxígeno, en función de la cantidad de oxígeno presente. A tal representación se la conoce como “curva de disociación del oxígeno” y muestra una forma sigmoidea o de «S».³

Fisiológicamente, el perfil de actividad biológica de la hemoglobina da cuenta de las características funcionales de la misma ya que es una molécula que captura más oxígeno cuando éste se encuentra de forma abundante. Esa característica es la que hace que la hemoglobina cumpla su función biológica en forma óptima, con lo cual, explicar la base estructural que genera este fenómeno cooperativo se transformó en una empresa fundamental para la fisiología, la bioquímica y la biología molecular.

En 1910, cuando Hill presenta su teoría, aún no se conocía la estructura de la hemoglobina. Con la finalidad de dar cuenta de dos resultados experimentales publicados previamente y que, en principio, parecían divergir, Hill se propuso dilucidar la estructura de la hemoglobina, es decir, si las hemoglobinas eran “simplemente moléculas que contenían un átomo de hierro cada una” (Hill, 1910, p. iv) o si se trataba de moléculas más complejas. La hipótesis que plantea es que

La divergencia entre los diferentes resultados observados [por distintos investigadores] en cuanto al peso de la molécula de hemoglobina era causada por la agrega-

³ La cooperatividad de las proteínas se representa usualmente como una *curva de actividad de la proteína en función de la cantidad de sustancia que une el ligando* y muestra una característica forma sigmoidea o de «S» en contraposición con aquellas proteínas que no lo son.

ción de las moléculas de hemoglobina (...) disminuyendo consecuentemente el número de moléculas en solución e incrementando su peso molecular (Hill, 1910, p. iv).

Así Hill, intentaba dar cuenta de los disímiles pesos moleculares hallados en diferentes experimentos, planteando que, en estado natural, la hemoglobina sería una molécula (o unidad proteica) simple, de bajo peso y con un átomo de hierro, pero que, en presencia de oxígeno, esa molécula era capaz de “agregarse” (unirse a otras moléculas de hemoglobinas, o unidades proteicas simples) generando moléculas más grandes formadas por más de una subunidad proteica y capaces de unir mayor cantidad de oxígeno.

La hipótesis planteada por Hill se vería reflejada en el siguiente esquema de reacción de unión química entre una hemoglobina agregada (Hb_n) y el oxígeno molecular (O_2), su ligando, al que es capaz de unir:



A la izquierda, se encuentran la hemoglobina compleja (formada por n subunidades proteicas), pero libre de oxígeno o desoxihemoglobina (Hb_n) y el oxígeno (O_2); a la derecha, se encuentran la hemoglobina compleja ya unida al oxígeno u oxihemoglobina (Hb_nO_{2n}). En ese esquema de reacción, Hill introduce por primera vez el subíndice n para Hb. Ese subíndice es un número que indica cuántas moléculas simples de hemoglobina se han agregado para dar lugar a una hemoglobina compleja o agregada. Nótese que si la hemoglobina se agrega formando una macromolécula con 4 subunidades proteicas, tal que $n = 4$, esta hemoglobina agregada se unirá luego a 4 moléculas de oxígeno. La hipótesis de agregación supone que la unión de la hemoglobina y el oxígeno es “a todo o nada”. Es decir, todos los sitios de la hemoglobina disponibles para unir oxígeno se unen a este ligando en un único paso.

Con tal planteo teórico, Hill pretendía dar cuenta de la actividad biológica de la hemoglobina, en este caso, de la relación existente entre el grado de saturación (Y_s) de la macromolécula (en este caso hemoglobina agregada) con su ligando (en este caso oxígeno) en función de la concentración⁴ de ligando $[s]$. Para ello, propone la siguiente ecuación:

$$Y_s = K[s]^n / (1 + K[s]^n) \quad (\text{Ecuación 1})$$

En esa ecuación, Hill introduce los siguientes conceptos: (1) n , coeficiente n o coeficiente de agregación, que representa el número de moléculas de hemoglobina que

⁴ La concentración se define como cantidad de sustancia en un volumen fijo de un litro.

se han agregado y (2) K , la constante de disociación de la hemoglobina agregada con el oxígeno, que es un parámetro de la afinidad de unión que tiene la hemoglobina agregada por su ligando.

Así, aplicando la teoría de la agregación (de aquí en adelante, **TAH**) al sistema hemoglobina-oxígeno, Hill obtiene valores para el coeficiente n y para la constante K correspondientes a diferentes sistemas experimentales. Será el coeficiente de agregación n obtenido tras el ajuste de la ecuación a los datos experimentales el que indique si efectivamente la hemoglobina es una molécula capaz de agregarse. Al presentar esta teoría, Hill señala que “hay un interés teórico en que las observaciones experimentales puedan ajustarse a curvas del tipo requerido por la hipótesis de una agregación de las moléculas de hemoglobina formando moléculas más grandes” (Hill, 1910, p. vii).

1.1 RECONSTRUCCIÓN ESTRUCTURALISTA INFORMAL DE LA TEORÍA DE LA AGREGACIÓN DE HILL

Para comenzar a reconstruir **TAH**, aún de manera informal, se hace necesario introducir algunos conceptos estructuralistas, esenciales para desarrollar el tema que aquí nos ocupa.⁵

El tipo más simple de estructura conjuntista susceptible de ser considerada una reconstrucción formal del concepto intuitivo de teoría científica es el denominado “elemento teórico” **T** y puede ser identificado, en una primera aproximación, con el par ordenado consistente en un núcleo teórico **K** y en un conjunto de aplicaciones pretendidas, propuestas o intencionales **I**: $T = \langle K, I \rangle$. El núcleo **K** – conjunto ordenado formado por los elementos M_p, M, M_{pp}, C y L – es la parte formal de la teoría, que expresa los recursos conceptuales a diferentes niveles y las restricciones-leyes que rigen según la teoría su ámbito de estudio. M_p simboliza la clase de los llamados “modelos potenciales”, que representan lo que pudiera ser considerado el marco conceptual de la teoría. Esta clase está constituida por estructuras⁶ que satisfacen ciertas condiciones estructurales, los axiomas impropios, para ciertos conceptos, los de la teoría, y de las cuales tiene sentido preguntarse si son modelos **M** de la teoría, donde **M** simboliza la clase de los modelos de la teoría, que representan modeloteóricamente las leyes de la teoría. Esta clase está, a su vez, constituida por estructuras que, además de satisfacer los axiomas impropios, satisfacen los axiomas propios o leyes de la teoría. Ahora, M_{pp} simboliza la clase de los llamados “modelos parciales”, constituida por las estructuras

⁵ Este trabajo presupondrá familiaridad por parte del lector con dicha concepción. Se recomienda consultar Balzer, Moulines y Sneed (1987), para una presentación completa o Díez y Lorenzano (2002a).

⁶ Estas son consideradas conjuntistamente como tuplos, formados por uno o más dominios de objetos D_i y una o más relaciones R_j (que usualmente son funciones) definidas sobre (algunos de) esos conjuntos, del tipo $\langle D_1, \dots, D_k, R_1, \dots, R_n \rangle$.

que se obtienen mediante recortar de los modelos potenciales M_p los conceptos T-teóricos (ver más adelante) y que permiten representar aquello de lo que la teoría pretende dar cuenta, interpretar, explicar y/o predecir. C simboliza la clase de las llamadas “condiciones de ligadura”, que representan las relaciones que guardan entre sí distintos modelos de la teoría. Por último, L simboliza la clase de los llamados vínculos, que representan las relaciones que tienen los modelos de la teoría con modelos de otras teorías, a través de los conceptos compartidos.

El conjunto de aplicaciones intencionales I constituye la parte aplicativa del elemento teórico, y especifica, en términos no teóricos respecto de la teoría, los sistemas empíricos a los que la teoría pretende aplicarse, de los que pretenden que son regidos por sus restricciones-leyes.

El ejemplo, o “ejemplar” en terminología de Kuhn (cf. 1970), de la hemoglobina propuesto por Hill puede ser entendido estructuralistamente como una aplicación, en principio, exitosa considerada paradigmática, es decir, una aplicación o ejemplo-tipo que delimita el conjunto de aplicaciones intencionales de la teoría. Si analizamos tal ejemplar mediante las categorías del estructuralismo metateórico es posible observar que en él se presentan todos los componentes del elemento teórico TAH , o sea, la teoría de la agregación puede ser representada, según la concepción estructuralista, como estructuras o modelos del siguiente tipo lógico $x = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta, \eta, \kappa \rangle$. Aquí se identifican dominios, funciones y relaciones. Entre los dominios, O es el conjunto de sustancias proteínicas funcionales,⁷ es decir, representa a una población de proteínas funcionales, y L representa al conjunto de ligandos que se caracterizan por ser sustancias químicas que, al unirse a las proteínas, permiten que ellas ejerzan su actividad biológica. A su vez, el tiempo es representado por un orden finito lineal $\langle T, < \rangle$, donde T es el conjunto de los instantes temporales discretos y $<$ es una relación diádica irreflexiva, asimétrica y transitiva. Entre las funciones y relaciones, φ representa la cantidad de sustancia (para un volumen invariante de solución) y es una función que le otorga a cada sustancia un valor que pertenece a los números reales positivos, β representa la

⁷ Las proteínas pueden ser simples, o sea, proteínas formadas por una subunidad proteica, o complejas, o sea, proteínas formadas por más de una subunidad proteica o proteína agregada. Aún no hay reconstrucción alguna de lo que podría ser una teoría que dé cuenta de la estructura de las proteínas; sin embargo, el tema es tratado por todos los libros de texto de bioquímica o química biológica. Las proteínas en este sentido tendrían diferentes grados de organización estructural reconociéndose en cada una de ellas una estructura primaria, una secundaria, una terciaria y, sólo en algunas, también una estructura cuaternaria. La estructura primaria corresponde a la secuencia de aminoácidos de cada cadena proteica, la secundaria refiere a los arreglos espaciales locales que la estructura primaria adopta, su plegado local, la estructura terciaria es la organización espacial ahora de toda la proteína, su forma plegada completa y, finalmente, la estructura cuaternaria se establece por la organización que pueden adoptar algunas proteínas al unirse a otras para formar un arreglo proteico (también denominado proteína o más específicamente proteína compleja o agregada) a partir de varias cadenas aminoácidas, cada una con sus correspondientes estructuras primarias, secundarias y terciarias.

relación de unión química o *binding* entre una proteína y un número de ligandos de cierto tipo, δ es una función que asigna a una proteína un número de los reales positivos y representa su actividad biológica, η es una función que va desde un número n de proteínas simples en un tiempo a otra proteína pero compleja (formadas por n número de proteínas agregadas) en un tiempo posterior, representando la agregación de dichas proteínas y, finalmente, κ es la función constante de disociación microscópica que otorga a una proteína y a un ligando un número de los reales positivos simbolizando la afinidad de un sitio de unión de la proteína (cualquiera de ellos) por dicho ligando. Hasta aquí tenemos los llamados modelos potenciales M_p de TAH, o sea, el marco conceptual de dicha teoría: sus dominios, relaciones y funciones (cf. Balzer, Moulines & Sneed, 1987).

Sin embargo, para capturar en toda su complejidad el ejemplar presentado por TAH hace falta expresar la ley fundamental de la teoría, o “generalización simbólica” en la terminología de Kuhn (cf. 1970). La manera de hacerlo es por medio de la noción estructuralista de modelo M , pues sólo serán modelos para esa teoría aquellos que satisfagan la totalidad de las condiciones introducidas, esto es, sólo serán modelos de TAH aquellos que, además de venir formulados en el marco conceptual de la teoría, satisfagan su ley. En el artículo aquí analizado, Hill presenta, como se indicó más arriba, no sólo los componentes de la teoría, sino también una ecuación (la Ecuación 1), que pretende dar cuenta de la actividad biológica de la hemoglobina. Sin embargo, aunque no esté explicitada, se podría formular una ecuación general que dé cuenta de cualquier sistema que comprenda una población de proteínas y su ligando correspondiente. Esta ecuación así formulada es la representación matemática de la ley fundamental de la teoría o, lo que llamaremos desde ahora, “ley de la agregación de Hill”.

En lenguaje natural, esa ley establece lo siguiente: para una actividad biológica dada de una población de proteínas que se han agregado según η y se unen a una cierta cantidad de ligando con una afinidad κ dada, el valor de dicha actividad biológica coincidirá con aquel calculado por el cociente entre el producto de la afinidad por la cantidad de ligando elevada al número de moléculas agregadas, sobre la suma de uno más el valor de la afinidad por la cantidad de ligando elevada al número de moléculas agregadas.

La ley fundamental una vez especializada para el sistema hemoglobina-oxígeno toma la forma de la ecuación antes presentada (Ecuación 1). Así, si el sistema funciona como la ley lo predice, entonces el sistema hemoglobina-oxígeno resulta una aplicación exitosa de dicha ley o ejemplar de la teoría.

Por lo tanto, los ejemplares son, en primer lugar, elementos del conjunto I de aplicaciones intencionales, o sea, sistemas empíricos que aparecen formulados mediante los conceptos no-teóricos de la teoría. Sin embargo, esta caracterización es insuficiente para capturar completamente el ejemplar presentado, ya que, como se dijo,

en ellos suelen aparecer todos los términos de la teoría, por lo que también aparecerán aquellos términos cuyas extensiones no pueden ser determinadas mediante teorías distintas a la teoría presentada por Hill, tales como la química. Estos términos son los términos teóricos de la teoría. Hace falta, por lo tanto, introducir una distinción entre los términos que aparecen en la teoría de la agregación.

Antes de continuar con la caracterización es pertinente aclarar que el estructuralismo rechaza la distinción teórico/observacional por considerarla ambigua. Esa distinción esconde, en realidad, dos distinciones no coextensivas: observacional/no observacional, de un lado, y teórico/no teórico, de otro. Para el análisis de la estructura de las teorías, la distinción relevante es la segunda, la cual no es una distinción absoluta, sino que está relativizada a las teorías. Un término, o un concepto, es teórico o no teórico en relación a una teoría dada. Por eso, se debe hablar **T**-teoricidad antes que de teoricidad, siendo **T**-teoricidad, la teoricidad relativa a una teoría **T**. Así, un concepto es **T**-teórico si es un concepto propio de la teoría **T**, esto es, si es introducido por ella, y es **T**-no-teórico si es un concepto previamente disponible a **T**. La formulación precisa del criterio de **T**-teoricidad usa la noción técnica de método o procedimiento de determinación. Informalmente, dicho criterio establece que un concepto es **T**-no-teórico, si es anterior a **T**, si tiene procedimientos de determinación independientes de **T**, en cambio es **T**-teórico, si es propio de **T**, si su determinación depende siempre de **T**. Un método o procedimiento de determinación se considera dependiente de la teoría **T** si presupone la aplicabilidad de **T**, esto es, si todo procedimiento para su determinación presupone la validez de las leyes de la validez de sus leyes (cf. Balzer, Moulines & Sneed, 1987, p. 73-4).

Estamos entonces en condiciones de distinguir los conceptos teóricos de los no teóricos de **TAH** a partir del ejemplar hemoglobina-oxígeno. Dentro del grupo de los conceptos **TAH**-no-teóricos podemos encontrar: al conjunto de las proteínas *O* y al conjunto de los ligandos *L*, ya que en forma previa a la presentación de **TAH** había ya ejemplos de aquellas sustancias, principalmente en la bioquímica. También se encuentran entre los conceptos **TAH**-no-teóricos la función β , que refiere justamente a la unión ligando-proteína y el concepto cantidad de sustancia en un volumen fijo de solución φ , que aquí se utiliza para hacer referencia a la concentración de las diferentes moléculas en cuestión. Tanto β como φ serían conceptos no teóricos pues ambos son tomados de (alguna teoría, identificable, pero todavía no reconstruida, perteneciente a) la química. Entre los conceptos no teóricos también se encuentran la función de actividad biológica δ para la que, una vez más, en la bioquímica, existen distintos métodos de determinación, todos **TAH**-independientes, y, por último, el tiempo *T* que proviene de la cronometría.

En cuanto a los conceptos **TAH**-teóricos, se encuentran la función de agregación η y la función constante de disociación κ . Recordemos que aquello que se puede determinar empíricamente (o independientemente de **TAH**) es un patrón de actividad de una población de proteínas y no el estado de agregación de las mismas. Valores para el mencionado estado sólo se obtienen mediante la aplicación de la ley de la teoría en un sistema particular. Así la determinación del estado de agregación de una población de proteínas sólo puede lograrse ajustando la ecuación de Hill a los resultados experimentales de la actividad biológica, por lo tanto, mediante la aplicación de la ley de **TAH**. Respecto de la constante de disociación, al tratarse de la constante de disociación de la proteína ya agregada, no puede determinarse independientemente del estado de agregación de la misma, cuya determinación depende de la ley fundamental de **TAH**. Luego, tanto η como κ son **TAH**-teóricos.

Así, los modelos parciales M_{pp} , que describen mediante conceptos no teóricos relativos a la teoría en cuestión los sistemas posibles a los que es concebible aplicar dicha teoría y que constituyen la base empírica de la misma, pueden ser representados como estructuras del siguiente tipo lógico $\gamma = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta \rangle$.

Ahora bien, resta explicitar con precisión cuáles son aquellos sistemas empíricos a los que Hill pretendía aplicar su hipótesis de agregación, en terminología estructuralista esto es el “dominio de aplicaciones propuestas” **I** que constituye la clase de aquellos sistemas empíricos que se espera que se comporten como predice la teoría. Ellos no pueden ser caracterizados por medios puramente formales, lo único que podemos decir desde un punto de vista formal es que una aplicación propuesta es un modelo parcial. En nuestro caso, esto significa que $I(\text{TAH}) \subseteq M_{pp}(\text{TAH})$. Por lo tanto, el dominio de aplicaciones propuestas de **TAH**, son sistemas empíricos en los cuales cierta cantidad de proteína de una población dada – que pueden unirse a cierta cantidad de ligandos, en un tiempo dado, mediante una unión química específica – presenta cierta actividad biológica.

Finalmente, el elemento teórico básico de la teoría de agregación de Hill, $(T(\text{TAH}))$ puede ser caracterizado como: $T(\text{TAH}) = \langle K(\text{TAH}), I(\text{TAH}) \rangle$.⁸

⁸ Para completar el tratamiento de los componentes del núcleo teórico **K** de **TAH** y tener reconstruido el elemento teórico **T** nos faltan explicitar las condiciones de ligadura **C** y los vínculos interteóricos **L**. En este trabajo, sin embargo, no los trataremos dejándolos para una instancia de análisis posterior.

2 LA VERSIÓN ACTUAL DE LA TEORÍA DE HILL

Como se señaló más arriba, Hill presentó su teoría de la agregación para dar cuenta de resultados experimentales que, en principio, parecían divergentes y apuntaban a dilucidar si la hemoglobina era una molécula simple o si se trataba de una molécula más compleja. La hipótesis postulada por Hill planteaba que la divergencia entre los resultados se debía a que existía un fenómeno de agregación de las moléculas de hemoglobina que operaba consecuentemente bajando el número de moléculas en solución e incrementando su peso molecular (cf. Hill, 1910).

A partir de los años 1920, con los experimentos de Adair (1925) y luego con los trabajos de rayos X de Perutz (1960) y colaboradores (Muirhead & Perutz, 1963), quedó demostrado que la hemoglobina es una molécula compleja formada por 4 subunidades proteicas capaces de unir cada una un oxígeno. Pero esa unión entre moléculas no respondía a la agregación pretendida por Hill, ya que, por un lado, las subunidades estarían unidas entre sí en estado natural, es decir, esté o no presente el ligando, y, por el otro, la determinación experimental del coeficiente de Hill arrojaba valores entre 2.8 y 3, en lugar de 4. Así, **TAH** no logró ser consistente con los datos estructurales obtenidos para la hemoglobina, y fue abandonada como teoría de la agregación. A partir de entonces **TAH** no volvió a ser usada para dar cuenta de la agregación de proteínas.

En 1965, finalmente Hill aceptó la derrota de su teoría de la agregación, pero sin antes dejar de mencionar que “la teoría de que la Tierra es una esfera también está equivocada, sin embargo, para propósitos prácticos es aún conveniente” (Hill, 1965, p. 105). El comentario de Hill tiene sentido porque sorprendentemente la ecuación de Hill siguió siendo utilizada y aun hoy en día lo es, pero para dar cuenta de la sigmoidicidad de curvas de actividad biológica sin compromiso alguno con la hipótesis de agregación.

La ecuación deducida originalmente en 1910 por la teoría de la agregación habría entrado en un honroso deceso en la década de 1920, y su cuerpo yacía pudriéndose en la tumba, pero al parecer, su alma sigue en pie (Hill, 1965, p. 105-6).

Es interesante destacar que el propio Hill introduce en su texto de 1910 la siguiente advertencia: “mi objetivo fue más propiamente ver si una ecuación de este tipo puede satisfacer todas las observaciones, que sentar una base directa de significado físico para n y K ” (Hill, 1910, p. vi). Con esta advertencia Hill parece, ya en la presentación de su propia teoría, no comprometerse con la ontología de los términos teóricos que él mismo presenta, aun cuando los plantea a partir de una hipótesis de entidades empíricas interactuando a través de un fenómeno de agregación hipotético.

Nosotros consideramos que pese a esta última apreciación, Hill habría pensado en un mecanismo explicativo para la actividad de la hemoglobina. Son apoyo de nuestra tesis, por un lado, algunos pasajes presentados en la obra de Bindslev (2008), donde se refiere a la teoría de la agregación, por ejemplo, como un “modelo físico” y concluye que “la teoría de la agregación para la hemoglobina está falseada y el significado físico de la ecuación de Hill es inapropiado para la mayoría de los sistemas de absorción-desorción” (2008, p. 260). Por el otro, Bindslev enumera una serie de investigaciones actuales (cf. Stoker, 2005; Blanquart *et al.*, 2006; Bublil & Yarden, 2007) volcadas al análisis de la funcionalidad de los receptores proteínicos “que sin duda podría ser descrita por la teoría de agregación Hilleana” (Bindslev, 2008, p. 261), pues por su naturaleza algunos receptores necesitan agregarse para luego unir su ligando.

Actualmente, se puede decir que la ecuación de Hill, una de las ecuaciones más utilizadas en la historia de la bioquímica, ha sido empleada no para dar cuenta de fenómenos de agregación sino como una medida de cuán sigmoidea es una curva de actividad biológica de proteínas que unen ligandos, siendo este grado de sigmoidicidad un parámetro de cuán cooperativo podría ser el fenómeno estudiado.

Hasta el día de hoy, la ecuación de Hill que comúnmente aparece en los libros de texto está referida a la cuestión de la cooperatividad, o sea, la unión de un ligando a la macromolécula incrementa la probabilidad de que se una otro ligando y así sucesivamente hasta ocupar todos los sitios de la misma.

Ahora bien, dado que la ecuación de Hill finalmente es utilizada para estimar fenómenos cooperativos, analizaremos esa teoría, que entendemos como diferente a **TAH**, y que llamaremos “teoría de la cooperatividad de Hill” o **TCH**.

Expondremos a continuación, de manera sucinta, el modo en que se suele presentar **TCH** en los libros de texto universitarios de bioquímica. En éstos, para abordar el tema, se considera inicialmente una proteína (E) formada por n sitios de unión a los que se pueden fijar ligandos (S) y de la cual se asume que dicha unión es “a todo o nada”, o lo que es lo mismo, que dicha unión presenta cooperatividad infinita. El esquema de reacción 2, en este caso, sería el siguiente:



donde el subíndice n ahora hace referencia a la cantidad de moléculas de S que se unen a la proteína E. Ese esquema de reacción química que asume cooperatividad infinita y que permite obtener la ecuación de Hill si se considera la constante de afinidad correspondiente, al no tener una contraparte físicamente real, es utilizada por los científicos como guía heurística para el ajuste de los datos experimentales con la fina-

lidad de evaluar el grado de cooperatividad en una reacción de unión proteína-ligando. Así la ecuación utilizada toma la siguiente forma:

$$y = K[x]^n / (1 + K[s]^n) \quad (\text{Ecuación 2}),$$

donde, y es la actividad biológica de la proteína en cuestión, $[x]$ es la cantidad de ligando por unidad de volumen de reacción y K y n son parámetros de ajuste.

Si bien la forma de la ecuación de la actividad biológica en función de la cantidad de ligando que presentan los libros de texto (Ecuación 2) es idéntica a aquella presentada por Hill en el artículo original de 1910, cambia el significado de n como se expresa en la siguiente cita.

La cooperatividad infinita de fijación por el ligando (n igual al número de subunidades de la proteína), como se asume al derivar la ecuación de Hill, es una imposibilidad física. No obstante, es factible asumir que n es un parámetro no entero relacionado con el grado de cooperatividad entre sitios de fijación de ligandos que interactúan más que con el número de subunidades por proteína (...). La cantidad n , la constante de Hill, aumenta con el grado de cooperatividad de una reacción y proporciona así una caracterización conveniente, aunque simbólica, de una reacción de fijación de ligando. Si $n = 1$ [en la ecuación de Hill] describe una hipérbola (...) y se indica que la reacción de fijación del ligando es no cooperativa. Una reacción con una $n > 1$ se describe como positivamente cooperativa: la fijación del ligando aumenta la afinidad de E por mayor fijación de ligando (...). Por el contrario, si $n < 1$, la reacción se denomina negativamente cooperativa: la fijación del ligando reduce la afinidad de E por la fijación ulterior del ligando (Voet & Voet, 2006, p. 336).

Ahora bien, si el fenómeno cooperativo no es infinito (de hecho casi nunca lo es), n (el coeficiente de Hill) tomará valores diferentes al máximo posible. Este valor de n se obtiene como parámetro de ajuste de la ecuación de Hill a los datos de la experiencia y se asocia así al grado de cooperatividad del fenómeno bajo estudio. El “grado de cooperatividad” es entonces entendido como cuán acentuada es la forma en «S» de la curva de actividad, pero sin que medie una interpretación física real. En el caso particular de la hemoglobina, es claro que, si la cooperación expresada en esta ecuación fuera realmente de todo o nada, n tomaría el valor de 4, ya que se sabe existir un sitio de unión por cada subunidad proteica. Sin embargo, como se dijo, el coeficiente de Hill evaluado experimentalmente para la hemoglobina es de 2,8 con lo cual se dice que la unión de la hemoglobina al oxígeno es cooperativa en un grado n , sin ser infinitamente cooperativa.

Al cambiar el significado de n de grado de agregación a grado de cooperatividad, cambia, por lo tanto, el de la constante de disociación K . Respecto a ésta, los científicos dicen que “ K en esa ecuación no tiene significado físico, pero en relación con su origen, [es llamada] una constante de equilibrio de disociación” (Bindslev, 2008, p. 258). Así también K se transforma en un parámetro de ajuste de la ecuación a los datos experimentales sin una real interpretación física.

En síntesis, si bien la ecuación de Hill ha sido y sigue siendo utilizada por los científicos, ya no lo es para dar cuenta de fenómenos de agregación, sino para evaluar el grado de sigmoideidad de curvas de actividad biológica que, a su vez, representaría la cooperatividad del fenómeno en cuestión respecto de las tradicionales curvas hiperbólicas, donde no hay cooperativismo.

2.1 RECONSTRUCCIÓN ESTRUCTURALISTA INFORMAL DE LA TEORÍA DE LA COOPERATIVIDAD DE HILL

Siguiendo el procedimiento antes efectuado para la teoría de la agregación, la teoría de la cooperatividad de Hill, o **TCH**, puede ser representada, según la concepción estructuralista, como estructuras o modelos del siguiente tipo lógico $x = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta, \eta, \kappa \rangle$. Entre los dominios, O representa a una población de proteínas funcionales y L al conjunto de ligandos. El tiempo es representado por un orden finito lineal $\langle T, < \rangle$, donde T es el conjunto de los instantes temporales discretos y $<$ es una relación diádica irreflexiva, asimétrica y transitiva. Entre las funciones y relaciones, φ representa la cantidad de sustancia (en un volumen dado de solución), siendo una función que le otorga a cada sustancia un valor que pertenece a los números reales positivos, β da cuenta de la relación de unión química o *binding* entre una proteína y un número de ligandos de cierto tipo, δ es una función que asigna a una proteína un número de los reales positivos, y representa su actividad biológica, η , llamado “grado de cooperatividad”, es una función que asigna un número de los reales a una proteína y un ligando, y, finalmente, κ es otra función que otorga a una proteína y a un ligando un número de los reales. A diferencia de lo ocurrido en los términos de **TAH**, puede verse que aquí las funciones η y κ no tienen significado físico sino que son sólo números o parámetros de ajuste de los datos experimentales.

Continuando con la reconstrucción, lo que hasta ahora tenemos son los llamados modelos potenciales M_p de **TCH**, o sea, el marco conceptual de dicha teoría constituido por sus dominios, relaciones y funciones. Estamos en condiciones de expresar, para capturar en toda su complejidad el ejemplar presentado de la hemoglobina y, a su vez, la totalidad de ejemplares de la teoría, la ley fundamental de **TCH** mediante la noción estructuralista de modelo M , esto es, estructuras que además de devenir formula-

dos en el marco conceptual de **TCH**, satisfacen sus leyes. Así, la ley fundamental de la cooperatividad establece, en lenguaje natural, lo siguiente: para una actividad biológica dada, existe un η , llamado “coeficiente de Hill”, y otro, nombrado “ κ ”, que pertenecen a los números reales tal que los valores que adquiera dicha actividad biológica coincidirán con los calculados mediante el cociente entre el producto del parámetro de ajuste κ por la cantidad de ligando elevado al parámetro η sobre la suma de uno más el valor del parámetro κ por la cantidad de ligando elevada al parámetro η .

La relación expresada en esa ley es la comúnmente nombrada como “ecuación de Hill”, y es generalmente aceptado por la comunidad bioquímica que κ y η sean parámetros de ajuste sin significado físico claro.

Teniendo en cuenta la distinción estructuralista entre los términos teóricos y los no teóricos anteriormente introducida, presentaremos a continuación los modelos potenciales parciales M_{pp} de **TCH**, cuyos componentes son los conceptos **THC**-no-teóricos.

Dentro del grupo de los conceptos no teóricos de **TCH** se encuentran el conjunto de las proteínas O y el conjunto de ligandos L ; dentro de las relaciones y funciones la relación β , que representa la unión ligando-proteína, la función cantidad de sustancia en un volumen fijo φ , la función de actividad biológica δ y, finalmente, el tiempo T que proviene de la cronometría.

Como términos **TCH**-teóricos ahora se encuentran η y κ . Estos términos son T-teóricos ya que son propios de la teoría y no pueden ser determinados de manera independiente de la ley fundamental, pero son términos teóricos sin compromiso ontológico o interpretación realista.

Los denominados modelos parciales M_{pp} , que constituyen la base empírica de la teoría, pueden ser representados como estructuras del siguiente tipo lógico $\gamma = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta \rangle$.

Finalmente, los sistemas a los que los científicos pretenden aplicar la teoría, el dominio de aplicaciones propuestas **I**, son sistemas empíricos en los cuales cierta cantidad de proteína de una población dada – que pueden unirse a cierta cantidad de ligandos, en un tiempo dado, mediante una unión química específica – presenta cierta actividad biológica.

Luego, el elemento teórico básico de la teoría de la cooperatividad de Hill (**T(TCH)**) puede ahora ser caracterizado como siendo **T(TCH)**: = $\langle \mathbf{K(TCH)}, \mathbf{I(TCH)} \rangle$.

3 ¿SON LA TEORÍA DE LA AGREGACIÓN Y LA TEORÍA DE LA COOPERATIVIDAD IGUALMENTE EXPLICATIVAS?

Habiendo efectuado las reconstrucciones informales de las que llamamos teorías de Hill estamos en condiciones de analizar la capacidad explicativa de ambas teorías. Para ello utilizaremos la noción estructuralista de explicación.

Desde el estructuralismo, la idea de explicación es la de subsunción (*embedding*), idea que está ampliamente desarrollada en Bartelborth (1996a, 1996b, 1999, 2002), Forge (2002), Díez (2002), Moulines (2005) y Lorenzano (2005).

Ahora bien, ¿qué se entiende por subsunción? Subsunción remite a la inserción de una estructura de datos en un modelo teórico considerado. Los modelos de datos forman parte de la base empírica, son modelos cuyos componentes son **T**-no-teóricos y su determinación/medición no presupone la teoría de la cual son datos, aunque presuponga otras. Así, explicar un fenómeno consiste en subsumir el fenómeno en un patrón nómico o núcleo teórico **K**. Además, dado que la explicación de los fenómenos, identificados **T**-no-teóricamente es proporcionada por los constituyentes **T**-teóricos de los modelos, para que pueda hablarse de explicación por subsunción, debe haber ampliación teórica (cf. Díez, 2002). Veamos un ejemplo presentado por el mismo autor. Supongamos que queremos explicar el movimiento de la Luna en torno a la Tierra. Sabemos que el comportamiento de la Luna y de la Tierra puede ser explicado por la mecánica clásica de partículas (**MCP**). Pero, ¿cómo lo explica? Para responder esa pregunta comencemos por representar el sistema Tierra-Luna mediante la siguiente estructura $\gamma = \langle \{T, L\}, s, t \rangle$, donde T y L representan las partículas P Tierra y Luna, respectivamente, t es un intervalo temporal y s es la función posición para las partículas en ese intervalo temporal. Si analizamos los términos/conceptos que aquí aparecen, vemos que son todos **T**-no-teóricos, pues la determinación de éstos (su medición) se puede hacer de manera independiente de las leyes de **T**. La estructura γ forma parte del dominio de aplicaciones pretendidas **I** de **MCP**, su base empírica, cuyos modelos potenciales parciales son estructuras del tipo $\langle P, t, s \rangle$. Sin embargo, para explicar dicho sistema es necesario introducir dos términos/conceptos más: la función masa m y la función fuerza f . A diferencia de los anteriores, para la determinación de éstos sí son necesarias las leyes de **T** y, por consiguiente, tanto la masa como la fuerza constituyen términos **MCP**-teóricos. Formalmente podemos entonces identificar una nueva estructura $x = \langle P, t, s, m, f \rangle$ constituida por los términos teóricos y no teóricos de la teoría, los modelos potenciales de la mecánica clásica de partículas.

Ahora bien, para dar cuenta del movimiento de la Luna en torno a la Tierra, un elemento de **I**, la teoría además impone diversos tipos de constricciones formales, aquellas determinadas por las leyes de la teoría, aquí la llamada segunda ley de Newton.

Así, podemos explicar ese fenómeno mostrando que, si la Tierra y la Luna tuviesen tales masas y estuvieran sometidas a tales fuerzas que se comportan con s y t del modo específico que tales constricciones determinan, entonces su movimiento debería ser el que de hecho es. Por lo tanto, “subsumir” significa mostrar que el modelo parcial $\gamma = \langle \langle T, L \rangle, s, t \rangle$, que puede ser ampliado mediante conceptos teóricos a un modelo potencial del tipo $\langle \langle T, L \rangle, s, t, m, f \rangle$, cumple con las restricciones impuestas por la ley de la teoría **MCP**.

Volviendo a las reconstrucciones antes efectuadas, si comparamos las dos teorías en cuestión, vemos que ambas teorías tienen las mismas aplicaciones intencionales **I**, cuyo ejemplar paradigmático es el sistema hemoglobina-oxígeno. Llamaremos, en tal caso, **I(TAH)** e **I(TCH)** a las aplicaciones intencionales de la **TAH** y **TCH**, respectivamente, y sobre éstas podemos decir que **I(TAH)** \subseteq **M_{pp}(TCH)** y **I(TAH)** \subseteq **M_{pp}(TAH)**. En este caso particular, el modelo de datos es una estructura del siguiente tipo lógico: $\gamma' = \langle \text{hemoglobina, oxígeno, } t_1, t_2, \text{ cantidad de } O_2, \text{ hemo-}O_2, \text{ curva de actividad de hemo-}O_2 \rangle$. Este modelo de datos es compartido por ambas teorías como ya se mencionó, puesto que comparten **I**. Ya que las aplicaciones intencionales de ambas teorías son estructuralmente iguales, cabe preguntarnos qué ocurre con los **M_{pp}** y **M_p** de cada una de ellas. Como resultado metateórico de las reconstrucciones surge que los modelos potenciales parciales también coinciden y tienen la siguiente estructura: $\gamma = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta \rangle$.

Sin embargo, los **M_p** de esas teorías no coinciden, siendo $x_{AH} = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta, \eta_{AH}, \kappa_{AH} \rangle$ y $x_{CH} = \langle O, L, T, <, \varphi, \beta, \delta, \eta_{CH}, \kappa_{CH} \rangle$. En **TAH**, los términos **TAH**-teóricos son la constante de equilibrio κ_{AH} y la función de agregación η_{AH} ; ambos términos tienen interpretación realista, ya que **AH** da cuenta de la afinidad que tendría una proteína por su ligando y η_{AH} representa el número de moléculas proteicas que se han agregado. En cambio, los términos **TCH**-teóricos η_{CH} y κ_{CH} tienen un “aire de familia” con η_{AH} , κ_{AH} , pero la interpretación que reciben es diferente. La diferencia en la interpretación radica en que, en **TCH**, η_{CH} y κ_{CH} no presentan compromiso ontológico, esto es, al pasar de **TAH** a **TCH**, se abandona la interpretación realista que tenían η_{AH} y κ_{AH} , y se asume una interpretación instrumentalista en la que los conceptos **TCH**-teóricos funcionan como parámetros de ajuste.

Así, como resultado del análisis metateórico realizado, podemos decir que:

- (1) las teorías de Hill, **TAH** y **TCH**, presentarán modelos de datos, en este caso γ' , que son subestructuras de sus modelos potenciales y, por lo tanto, en ambos casos hay subsunción (ya que para cada teoría se cumplen respectivamente sus leyes fundamentales y las demás constricciones adicionales que aquí no desarrollamos);

- (2) siguiendo la idea de explicación planteada por Díez (2002) sería plausible decir que las dos teorías aquí analizadas, **TAH** y **TCH**, presentan ampliación teórica;
- (3) mientras **TAH** presenta una “explicación teórica con compromiso ontológico”, **TCH** no lo hace.

Desde el marco estructuralista, encontramos dos posturas acerca de la explicación con compromiso ontológico, una versión fuerte y una más débil. Es Moulines (2005) quien propone la llamada versión fuerte al señalar que:

en la medida en la que admitamos que los conceptos *T-teóricos* usualmente se refieren a algo, y que las relaciones causales son parte de la realidad, entonces yo abogaría por una interpretación causal de *todos* los conceptos *T-teóricos* (Moulines, 2005, p. 53).

Mientras que Lorenzano (2005) considera más adecuado sostener una versión menos fuerte de explicación por subsunción, pero “más plausible y con un ámbito de aplicación más amplio”, versión posteriormente aceptada por Moulines:

ni *todos* los conceptos *T-teóricos* de una teoría son causalmente explicativos (por ejemplo, el concepto de *fuerza* lo es en la mecánica newtoniana, pero no el de *masa*), ni – si se acepta el carácter no causal de las explicaciones cuánticas o de algunas explicaciones psicológicas o sociológicas – *alguno* de los conceptos *T-teóricos* de cualquier teoría lo son (Lorenzano, 2005, p. 58).

Siguiendo esa elucidación del rol que podrían cumplir los términos **T-teóricos** interpretados de manera realista y considerando el análisis metateórico semiformal realizado aquí sobre las teorías **TAH** y **TCH**, identificamos que la falta de interpretación realista de los términos **T-teóricos** de **TCH** conlleva una falta de interpretación causal de la misma.

Esa falta de interpretación causal podría ser la que impide a los científicos asociar **TCH** con un mecanismo (en el que sus partes serían elementos del mundo “real”). A raíz del análisis presentado aquí podríamos entonces suponer que, al menos en este caso, cuando los científicos hablan de “teoría descriptiva” o “fenomenológica” parecen estar refiriéndose al uso instrumental o sin compromiso ontológico de los términos **T-teóricos**.

CONCLUSIÓN

En el presente artículo, hemos presentado tanto una primera propuesta de reconstrucción estructuralista informal de la teoría de agregación de Hill a partir de la publicación efectuada por él mismo en 1910, como una primera propuesta de reconstrucción estructuralista, también de manera informal, de la teoría que aparece en los libros de texto de bioquímica como “ecuación de Hill”, la que nosotros llamamos “teoría de la cooperatividad de Hill”.

A partir de esas primeras propuestas reconstructivas, hemos comparado ambas teorías en cuanto a su capacidad explicativa según el concepto de explicación estructuralista y hemos encontrado que **TAH**, si se acepta la propuesta reconstructiva, explica por subsunción con ampliación teórica conceptual bajo una interpretación realista, ya que (1) el sistema hemoglobina-oxígeno es subsumido bajo un modelo teórico, (2) en el caso aquí presentado, hubo ampliación teórica conceptual, pues aquello agregado en el proceso de pasaje de los M_{pp} a los M_p fueron, como corresponde, conceptos **TAH**-teóricos y (3) los conceptos teóricos presentan un compromiso ontológico, pues pretenden dar cuenta de algo que “realmente” ocurre en el mundo. Mientras que en el caso de **TCH**, aceptando la propuesta reconstructiva, hay subsunción con ampliación teórica, pero los términos **T**-teóricos han perdido este compromiso ontológico y han devenido “meros parámetros de ajuste”, indicando que **TCH** sería una teoría instrumentalista incapaz de dar cuenta de lo que “realmente ocurre en el mundo”, pero útil para “describirlo”. En los casos aquí analizados de bioquímica, podemos decir que estamos frente a lo que los científicos llaman “falta de un mecanismo”. Por lo tanto, no puede decirse que **TCH** aporte explicación en el mismo sentido que **TAH**.

Aunque hace falta precisar aún más las propuestas reconstructivas, la conclusión preliminar obtenida refleja la intuición que muestran los científicos acerca de las teorías aquí tratadas con respecto a su capacidad explicativa.

Por último, es interesante destacar que, para presentar la teoría de la cooperatividad, los autores de los libros de texto universitarios citan la publicación de Hill de 1910, omitiendo mencionar que Hill, al publicar dicho artículo, pretendía explicar cierto fenómeno bioquímico en base a un mecanismo, ya que presentan la ecuación de Hill como si, desde un principio, fuera una teoría de la cooperatividad con parámetros n y K carentes de ontología. Esto se resume en el comentario que hacen Goutelle y colaboradores acerca de los usos de la ecuación de Hill, diciendo que “debe considerarse como un corrimiento teórico ligeramente formal, pero sin embargo importante, desde un modelo explicativo mecanicista (...) a una curva de ajuste descriptiva” (Goutelle *et al.*, 2008, p. 640).⁹

AGRADECIMIENTOS. Agradecemos al evaluador por los enriquecedores comentarios y aportes realizados a este artículo que, sin duda, lo han mejorado extraordinariamente. Este artículo fue realizado con la ayuda de los proyectos de investigación PICTR2006 No 2007, PICT2007 No 1558 y PICT2010 No 2042 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina).

Karina ALLEVA

Instituto de Biodiversidad y
Biología Experimental y Aplicada.
Universidad de Buenos Aires.
Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas, Argentina.
karina.alleva@gmail.com

Lucía FEDERICO

Universidad Nacional de Quilmes,
Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas, Argentina.
luciafed@hotmail.com

A structuralist analysis of Hill's theories: an elucidation of explanation in Biochemistry

ABSTRACT

Usually, scientists differentiate between explanatory and descriptive scientific theories. To be able to analyze this difference is necessary to provide a rigorous analysis of scientific theories – the structuralist point of view is a metatheoretic tool capable of offering the metatheoretic elements needed for this. The aim of the present work is to analyze Hill's theory (both as originally published and as presented in textbooks), a theory about the cooperative activity of the proteins, in order to elucidate the concept of explanation used in it.

KEYWORDS • Explanation. Structuralism. Theory. Biochemistry. Mechanism.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAIR, G. S. The hemoglobin system vi. The oxygen dissociation curve of haemoglobin. *Journal of Biological Chemistry*, 63, p. 529-45, 1925.
- BALZER, W.; MOULINES, C. U. & SNEED, J. D. *An architectonic for science. The structuralist program*. Dordrecht: Reidel, 1987.
- BALZER, W. & MOULINES, C. U. (Ed.). *Structuralist theory of science: focal issues, new results*. Berlin/New York: Walter de Gruyter, 1996.
- BARTELBORTH, T. *Begründungsstrategien. Ein Weg durch die analytische Erkenntnistheorie*, Berlin: Akademie Verlag, 1996a.
- . Scientific Explanation. In: BALZER, W. & MOULINES, C. U. (Ed.). *Structuralist theory of science: focal issues, new results*. Berlin/New York: Walter de Gruyter, 1996b. p. 23-43.
- . Coherence and explanation. *Erkenntnis*, 50, p. 209-24, 1999.
- . Explanatory unification. *Synthese*, 130, p. 91-107, 2002.
- BECHTEL, W. & RICHARDSON, R. C. *Discovering complexity: decomposition and localization as strategies in scientific research*. Princeton: Princeton University Press, 1993.
- BINDSLEV, N. *Drug-acceptor interactions: modeling theoretical tools to test and evaluate experimental equilibrium effects*. Järfälla: Co-Action Publishing, 2008.
- BLANQUART, C.; YANES, C. G. & ISSAD, T. Monitoring the activation state of insulin/insulin-like growth factor-1 hybrid receptors using bioluminescence resonance energy transfer. *Molecular Pharmacology*, 70, p. 1802-11, 2006.
- BUBLIL, E. M. & YARDEN, Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr Opin. Cell Biology*, 19, p. 124-34, 2007.
- CRAVER, C. F. & DARDEN, L. Introduction. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36, p. 233-44, 2005.
- DÍEZ, J. A. Explicación, unificación y subsunción teórica. In: GONZÁLEZ, W. (Ed.). *Pluralidad de la explicación científica*. Barcelona: Ariel, 2002. p. 73-93.
- DÍEZ, J. A. & LORENZANO, P. (Ed.). *Desarrollos actuales de la metateoría estructuralista: problemas y discusiones*. Quilmes: Universidad Nacional de Quilmes/Universidad Autónoma de Zacatecas/Universidad Rovira i Virgili, 2002.
- . & ———. La concepción estructuralista en el contexto de la filosofía de la ciencia del siglo xx. In: DÍEZ, J. A. & LORENZANO, P. (Ed.). *Desarrollos actuales de la metateoría estructuralista: problemas y discusiones*. Quilmes: Universidad Nacional de Quilmes/Universidad Autónoma de Zacatecas/Universidad Rovira i Virgili, 2002a. p. 13-78.
- ERNST, G. & NIEBERGALL, K.-G. (Ed.). *Philosophie der Wissenschaft – Wissenschaft der Philosophie. Festschrift für C. Ulises Moulines zum 60. Geburtstag*. Paderborn: Mentis-Verlag, 2006.
- FALGUERA, J. L.; MARTÍNEZ, M. C. & SAGÜILLO, J. M. (Ed.). *Current topics in logic and analytic philosophy/ temas actuales de lógica y filosofía analítica*, Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela, 2007.
- FORGE, J. Reflections on structuralism and scientific explanation. *Synthese*, 130, p. 109-21, 2002.
- GONZÁLEZ, W. (Ed.). *Pluralidad de la explicación científica*. Barcelona: Ariel, 2002.
- GOUTELLE, S. et al. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modeling. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 22, p. 633-48, 2008.
- HILL, A. V. The possible effects of aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curve. *Proceedings of the Physiological Society*, 40, p. iv-vii, 1910.
- . *Trails and trials in physiology*. London: Edward Arnold, 1965.

- HEMPEL, C. G. The theoretician's dilemma. In: FEIGL, H.; SCRIVEN, M. & MAXWELL, G. (Ed.). *Concepts, theories, and mind-body problem*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1958. p. 37-98.
- KUHN, T. S. *The structure of scientific revolutions*. 2 ed. Chicago: University of Chicago Press, 1970.
- LORENZANO, C. Una reconstrucción estructural de la bioquímica. In: Díez, J. A. & LORENZANO, P. (Ed.). *Desarrollos actuales de la metateoría estructuralista: problemas y discusiones*. Quilmes: Universidad Nacional de Quilmes/Universidad Autónoma de Zacatecas/Universidad Rovira i Virgili, 2002. p. 209-30.
- _____. La estructura ejemplar de la bioquímica. *Revista de Filosofía*, 32, 1, p. 7-31, 2001.
- LORENZANO, P. Comentarios a "Explicación teórica y compromisos ontológicos: Un modelo estructuralista" de C. Ulises Moulines. *Enrahonar*, 37, p. 55-9, 2005.
- _____. Fundamental laws and laws of biology. In: ERNST, G. & NIEBERGALL, K.-G. (Ed.). *Philosophie der Wissenschaft – Wissenschaft der Philosophie. Festschrift für C. Ulises Moulines zum 60. Geburtstag*. Paderborn: Mentis-Verlag, 2006. p. 129-55.
- _____. Exemplars, models and laws in classical genetics. In: FALGUERA, J. L.; MARTÍNEZ, M. C. & SAGÜILLO, J. M. (Ed.). *Current topics in logic and analytic philosophy/temas actuales de lógica y filosofía analítica*. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela, 2007. p. 89-102.
- MONOD, J.; WYMAN, J. & CHANGEUX, J. P. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *Journal of Molecular Biology*, 12, p. 88-118, 1965.
- MOULINES, C. U. Explicación teórica y compromisos ontológicos. *Enrahonar*, 37, p. 45-54, 2005.
- MUIRHEAD, H. & PERUTZ, M. Structure of haemoglobin. A three-dimensional Fourier synthesis of reduced human haemoglobin at 5.5 Å resolution. *Nature*, 199, p. 633-9, 1963.
- PERUTZ, M. X-ray analysis of haemoglobin. *Nature*, 149, p. 491-4, 1942.
- _____. Structure of haemoglobin. *Brookhaven Symposium Biology*, 13, p. 165-83, 1960.
- STOKER, A. W. Protein tyrosine phosphatases and signalling. *Journal of Endocrinology*, 185, p. 19-33, 2005.
- VOET, D. & VOET, J. *Bioquímica*. Buenos Aires: Panamericana, 2006.

