

No somos nuestros genes: consideraciones en torno a la definición molecular de gen

MARIANO MARTÍN-VILLUENDAS

§1. Introducción

LAS DISPUTAS ACERCA DEL ESTATUS CONCEPTUAL DE LOS GENES HAN OCUPADO, y todavía ocupan, un lugar privilegiado dentro de las consideraciones en torno a la filosofía de la biología. El motivo de ello se debe, fundamentalmente, a la inexcusable referencia que hacen de esta entidad las diversas ramas que componen la investigación biológica. Si bien podría afirmarse que existe un claro consenso general acerca de la importancia de estas entidades, no puede decirse lo mismo en lo relativo a su definición. El advenimiento de la biología molecular y el consiguiente establecimiento del concepto molecular de gen creyó haber resuelto esta problemática histórica adscribiendo al gen una definición estructural, funcional y causal, simple y precisa. No obstante, para la década de 1970 diversos descubrimientos empezaron a revelar las debilidades de dicho concepto: comenzaba el proceso de deconstrucción del concepto molecular de gen, el cual ha continuado de manera ininterrumpida hasta nuestros días. Resulta, sin embargo, sorprendente que, a pesar de este proceso, el concepto molecular de gen siga perviviendo como el estereotipo de trabajo de una gran parte de los biólogos de la actualidad. Es, por ello, esencial intentar clarificar el alcance y la validez de este concepto, pues de ello depende el correcto desarrollo de las diversas ramas de la biología, en especial de aquellas que se hallan en un estado de desarrollo aún incipiente, como la evo–devo o la epigenética.

El objetivo del presente trabajo consistirá en examinar la validez de la definición molecular de gen a la luz del estado actual de la biología. Para llevar a cabo esta tarea, se estructurará el trabajo en tres secciones. En la primera sección se delinearán las principales características del concepto molecular de gen. Para ello, se articulará esta definición bajo cuatro parámetros básicos íntimamente relacionados: 1. Definición estructural. 2. Definición funcional. 3.

M. Martín-Villuendas (✉)
Universidad de Salamanca, España
e-mail: mmvilluendas@gmail.com

Disputatio. Philosophical Research Bulletin
Vol. 10, No. 16, Mar. 2021, pp. 103–137
ISSN: 2254–0601 | [SP] | ARTÍCULO

Agencia causal. 4. Especificidad causal. En la segunda sección se llevará a cabo un análisis detallado de los puntos concernientes a la estructura y función del gen molecular. De aquí se concluirá la inoperancia de estas definiciones a la luz del estado actual de la biología. En la tercera sección se analizarán los puntos concernientes a la agencia y especificidad causal, concluyendo la pertinencia de relajar el rol causal adscrito a los genes. De estas cuatro consideraciones se concluirá: 1. La necesidad de poner entre paréntesis la validez del concepto molecular de gen. 2. La necesidad de establecer definiciones más abiertas e integradoras que puedan dar cuenta de las complejidades que rodean a la biología.

§2. El advenimiento del gen molecular

Una simple aproximación a la historia del desarrollo del concepto de gen¹ ilustra en qué medida esta entidad constituye, como dijo Raphael Falk, un concepto en flujo (1995). Desde su misma articulación en 1909 por parte de Wilhelm Johannsen, el concepto de gen ha sufrido una serie ininterrumpida de modificaciones, todas ellas ligadas al avance de las diversas ramas de la biología, que imposibilitan trazar una definición única, consistente y definitiva de lo que constituye el gen. Puesto que una consideración detallada de cada una de estas formulaciones —gen poblacional, gen evolutivo, gen del desarrollo o gen postgenómico— llevaría el planteamiento demasiado lejos,² baste señalar en líneas generales, y como punto de partida, cómo se concebía el concepto de gen desde el marco de la denominada genética clásica.

A juicio de Falk, en los incipientes años de la genética el gen dispuso de una naturaleza dual. Por un lado, los genes eran vistos como meras variables de intervención (Falk 1995, p. 22), esto es, como simples entidades abstractas cuya entidad se postulaba de manera instrumental para: 1. Predecir de manera satisfactoria los rasgos fenotípicos de la descendencia. 2. Explicar la transmisión de los rasgos de generación en generación —ley de segregación y ligamiento genético. 3. Explicar los ratios obtenidos en los diversos experimentos de cruce. Cual fuese la naturaleza material de esas entidades quedaba en suspenso:

¹ Para una conceptualización extensiva de la historia del concepto de gen, véase: Portin (1993).

² Para una consideración de los diversos conceptos de gen, véase: Rheinberger (1995). Señalar la existencia de múltiples conceptos no implica hablar de reducción. Para una consideración de la irreductibilidad de los mismos a un concepto general, véase: Kitcher (1984) y Hull (1972).

There is no consensus of opinion amongst geneticist as to what the genes are —whether they are real or purely fictitious— because at the level at which the genetic experiments lie, it does not make the slightest difference whether the gene is a hypothetical unit, or whether the gene is a material particle (Morgan 1934, p. 315).

Por otro lado, los genes también fueron vistos como entidades biológicas con una composición material concreta y una localización precisa. Cuenta de ello da la misma teoría cromosómica, teoría que situó a los genes de manera lineal a lo largo de los cromosomas. Fue, no obstante, el genetista Hermann Müller quien hizo explícita referencia a la naturaleza fisicoquímica de los genes a través del estudio de los efectos mutagénicos de los rayos X: «Muller molded the ethos of genetic analysis by reducing the problem of inheritance to the structure and properties of the physical entities predicted by such an analysis» (Falk 2009, p. 133). Si bien es cierto que esta naturaleza dual reseñada por Falk puede ser rastreada a lo largo de los diversos textos de los genetistas clásicos — T. H. Morgan, W. Johannsen, H. Müller o R. Goldschmidt—, no es menos cierto que todos ellos, consciente o inconscientemente, pensaron en los genes como en aquellas partículas materiales que debían ser responsables de la producción de los rasgos fenotípicos. Sin esta visión resulta sumamente difícil poder explicar el éxito en la construcción de los mapas genéticos de los cromosomas (Falk 1995, p. 22). Sea como fuere, los puntos centrales con los que debemos quedarnos son los siguientes: 1. Los genetistas clásicos concibieron la transmisión de los rasgos fenotípicos de generación en generación sobre la base de los genes mendelianos. 2. Estos genes permitían dar cuenta de los ratios experimentales. 3. Los genetistas clásicos definieron a los genes de manera fenomenológica como aquellos factores responsables de los rasgos fenotípicos. 4. Los genetistas clásicos definieron al gen desde cuatro perspectivas, todas ellas coincidentes: como unidad de función —eran ellos los que ocasionaban los rasgos fenotípicos—, como unidad de mutación —eran los genes las entidades que mutaban—, como unidad de transmisión —eran las partículas de la herencia— y como unidad de recombinación —partículas mínimas que se recombinaban durante la meiosis. Estas consideraciones en torno a la naturaleza del gen sufrieron, no obstante, una drástica reformulación con el advenimiento de la biología molecular para la década de 1950.

Los múltiples desarrollos llevados a cabo en las técnicas experimentales facilitaron la construcción de mapas genéticos más detallados de los cromosomas: mapas de la estructura fina de los genes. Una figura esencial, a este respecto, fue la de Seymour Benzer. En 1955 Benzer analizó la estructura genética fina de la región rII del bacteriófago T4. Bajo los resultados de estos

experimentos, Benzer propuso la abolición del concepto clásico de gen como aquella entidad que aglutinaba las unidades de función, mutación y recombinación.

La asunción clásica dictaba que la recombinación constituía el proceso por el cual los segmentos de DNA se intercambian entre un par de cromosomas homólogos. En este sentido, los genetistas clásicos consideraron que el gen debía constituir la unidad mínima de recombinación: esta debía tener lugar siempre entre alelos de diferentes genes. Los experimentos de Benzer mostraron, sin embargo, que dentro de un mismo gen podían existir múltiples sitios de recombinación. La unidad mínima de recombinación ya no era el gen sino el nucleótido. Bajo esta perspectiva, Benzer definió el recón como el elemento más pequeño intercambiable, pero no divisible, mediante recombinación genética (1957, p. 71).

¿Qué ocurría con la mutación? Para investigar si la unidad mínima de mutación constituía el gen, tal y como los genetistas clásicos pensaron, Benzer empleó un criterio operacional creado por E. B. Lewis: el test cis-trans.³ Es necesario señalar que este test procede bajo la asunción de que todas las mutaciones son recesivas. Sobre la base del test cis-trans es posible determinar si las mutaciones se hallan o no en el mismo cistrón simplemente comparando los heterocigotos en cis y en trans. Se dice que dos mutaciones están en posición cis cuando estas se encuentran en el mismo segmento hallándose el otro segmento no mutado (aa/++).⁴ Si las mutaciones se disponen de esta manera, resulta imposible saber si estas se encuentran en el mismo gen o en otro diferente. Las mutaciones se encuentran en posición trans cuando estas se hallan en cada uno de los cromosomas homólogos (a+/+b). ¿Cuál era la manera de proceder del test cis-trans? Si un organismo recibía un alelo mutante de un progenitor y un alelo mutante de otro progenitor, entonces este debía recibir también dos copias libres de mutaciones de cada uno de los genes. En este caso, el organismo, al recibir dos copias de cada uno de los genes, una mutada y otra normal, exhibiría un fenotipo normal, pues los cromosomas se complementarían el uno al otro. Aquí cis y trans serían fenotípicamente similares. Si un organismo recibía, por el contrario, dos copias mutantes localizadas en el mismo gen, entonces este no dispondría de una copia funcionalmente estable de ese gen. En este caso, el organismo, al disponer de dos copias mutadas, desplegaría un fenotipo mutante, pues vería su

³ La validez de este criterio es limitada debido a la existencia de mutaciones parciales [*leaky mutation*] las cuales no causan una pérdida completa de la función.

⁴ Aquí a y b son las mutaciones.

funcionamiento normal colapsado por la existencia de dos alelos mutantes del mismo gen. En este caso, no existiría complementación. Trans sería mutante y cis normal. Bajo estos análisis, Benzer fue capaz de identificar la unidad mínima de mutación a la cual denominó mutón.

¿Qué ocurre en lo relativo al aspecto funcional del gen? Benzer definió el cistrón sobre la base del test de complementación o test cis–trans (1957, p. 71). El cistrón constituía aquel segmento genético —secuencia de nucleótidos— que disponía de la información genética necesaria para llevar a cabo la síntesis de un polipéptido. En este punto, Benzer siguió al pie de la letra el postulado de la colinealidad propuesto por Alexander Dounce (1952) y George Gamow (1954).⁵ Para 1950 se empezaron a establecer las bases necesarias tanto para la expansión de los análisis moleculares como para la articulación de una definición molecular del material hereditario. Ese estatuto dual reseñado por Falk empezó a decantarse de manera clara hacia el lado de lo material. Ya para 1927, Müller había llevado a cabo una serie de experimentos en torno a los efectos mutagénicos de los rayos X teniendo en mente a los genes como los átomos materiales de la herencia (Falk 2009, p. 111). A juicio de Müller, los genes debían disponer de cierta composición y estructura material, la cual se veía alterada a consecuencia de los efectos mutagénicos de los rayos X. Cinco años antes, el mismo Müller había establecido una distinción teórica esencial: los genes debían constituir partículas autocatalíticas y heterocatalíticas, propiedades que respondían a su misma conformación estructural. La autocatálisis hace referencia a la capacidad de autorreplicación. Por su parte, la heterocatálisis hace referencia a la capacidad que tienen los genes de afectar al fenotipo. Es decir, los genes debían estar involucrados en la producción de los agentes bioquímicos responsables de la expresión de los diversos rasgos fenotípicos. Solo bajo estas dos propiedades los genes podrían constituir las unidades básicas tanto de la herencia como de la función biológica.

El descubrimiento de la estructura del DNA por parte de James Watson y Francis Crick (1953a, 1953b) permitió zanjar la disputa acerca de la naturaleza dual de los genes. La estructura del DNA permitía dar cuenta de las propiedades autocatalíticas del DNA, es decir, permitía dar cuenta de cómo el DNA podía funcionar como la molécula fundamental de la herencia. En la replicación del DNA, las hebras del dúplex parental se separan mediante la acción de helicasas específicas, actuando estas como un molde para la síntesis de las hebras hijas siguiendo la norma de apareamiento de las bases —adenina opuesta a la timina y la citosina a la guanina— (Lodish *et al.* 2000/2016, p. 145).

⁵ Este afirmaría que la secuencia de nucleótidos del gen determina la secuencia del polipéptido.

Asimismo, la misma secuencia lineal de bases debía almacenar la información necesaria, el código, para llevar a cabo la síntesis de proteínas. Esto es, era la secuencia de bases la que permitía explicar la naturaleza heterocatalítica del DNA. Crick, en un importante artículo del año 1958, *On Protein Synthesis*, articuló de manera más precisa esta última idea proponiendo: 1. La hipótesis de la secuencia. 2. El dogma fundamental de la biología molecular. La hipótesis de la secuencia afirmaba que la especificidad de una pieza de ácido nucleico se expresa, únicamente, mediante la secuencia de sus bases, la cual constituye, a su vez, un código para la secuencia de aminoácidos de una proteína (Crick 1958, p. 152). El dogma fundamental afirmaba que una vez que la información pasa a las proteínas esta ya no puede retornar (Crick 1958, p. 153). La transferencia de información es, en este sentido, unidireccional, va desde el DNA al RNA y de este a las proteínas, jamás al revés.

La molecularización de la biología trajo consigo, además, la adopción de una terminología específica en la cual la noción de «especificidad biológica» jugó un papel esencial. La especificidad biológica hace referencia al hecho de que la información biológica debe ser interpretada sobre la disposición o secuencia de las bases de ácido nucleico. Son estas bases las que almacenan la información biológica necesaria para el desarrollo de los rasgos fenotípicos de los organismos:

The causality seems to be entirely one-way. The DNA causes the proteins, the proteins cause the cells, and so on. The organism itself is just what shows on the outside; what is really happening, the inside story, is that the information coded in the genes is being expressed. In biologist-speak, the phenotype is “created by” the genotype. The story is seductive (Noble 2006, p. 4).

Los genes debían constituir los únicos elementos biológicos depositarios de la información biológica necesaria para la correcta conformación de los organismos. A esta idea de especificidad se le sumó la metáfora de «los programas genéticos». Fueron François Jacob y Jacques Monod quienes, por primera vez, hicieron un empleo explícito de esta idea: «The discovery of regulator and operator genes and of repressive regulation of the activity of structural genes, reveals that the genome contains not only a series of blue-prints, but a co-ordinated program of protein synthesis and the means of controlling its execution» (1961, p. 354). No obstante, fue Jacob quien en *La Lógica de lo viviente* articuló de manera más precisa esta idea afirmando que el programa genético se halla escrito en el alfabeto de los nucleótidos:

La estructura de las macromoléculas está determinada hasta el último detalle por secuencias de cuatro radicales químicos contenidos en el patrimonio genético. Lo que se transmite de generación en generación son las instrucciones que especifican las estructuras moleculares. Son los planos arquitectónicos del futuro organismo [...]. El organismo se convierte así en la realización de un programa prescrito por la herencia (1970/2014, p. 15–16).

La fusión de estos dos principios, el principio de Crick y la metáfora informacional de Jacob, modeló una nueva concepción sumamente influyente de lo que debía constituir la especificidad biológica (Kampourakis 2017), concepción que ha llegado de manera más o menos intacta hasta nuestros días. La información biológica debe residir únicamente en el DNA, en el orden secuencial de los ácidos nucleicos. Estos deben constituir el programa sobre el cual se desarrollan los organismos individuales. Cualquier cambio llevado a cabo en la secuencia del primer reino —DNA— debe llevar aparejado un cambio en la secuencia del segundo reino —aminoácidos. Sin embargo, cambios acaecidos en este segundo reino son incapaces de influenciar cambios en el primero. De esta manera, los genes no constituyen otra cosa más que segmentos de DNA cromosómico que, mediante el ordenamiento de sus bases, almacenan la información necesaria para la síntesis de proteínas: «According to the “central dogma” of molecular biology, the connection between genotype and phenotype goes from linear sequences of nucleotides in DNA to linear sequences of nucleotides in RNA to linear sequences of amino acids in polypeptides to the functional conformation of proteins» (Waters 1994, p. 175). Esta idea de especificidad informacional alcanzó su formulación precisa cuando se resolvió el código genético en 1965. Cada codón —tres nucleótidos— debía corresponder a un aminoácido particular. La conjunción de aminoácidos específicos debía conformar las proteínas, los elementos biológicos por excelencia. Desde este plano, la función adjudicada a las proteínas se debía explicar únicamente en referencia a las propiedades funcionales desplegadas por los genes. Se conceptualizaba, así, la noción molecular de gen, noción que ha persistido hasta nuestros días: «[...] the classical molecular gene concept continues to act as an important point of departure for biologists in conceptualizing the gene» (Stotz *et al.* 2004, p. 660). El culmen de esta visión reduccionista de la especificidad biológica alcanzó su zenit en 1990 con el establecimiento del Proyecto del Genoma Humano (HGP). Si los genes determinaban de forma inequívoca los caracteres, si eran ellos los que almacenaban la información biológica, entonces la identificación total de los genes debía conducir a importantes avances en medicina, así como a una

comprensión más profunda del ser humano: «Three billion bases of sequence can be put on a single compact disc (CD), and one will be able to pull a CD out of one's pocket and say, "Here is a human being; it's me!"» (Gilbert 1992, pp. 84–85).

En definitiva, los múltiples avances llevados a cabo en el campo de la biología molecular estructuraron una definición de gen que almacenaba las siguientes ideas clave: 1. El gen debe definirse únicamente en términos de unidad funcional y estructural. Ya no cabe la posibilidad, a nivel molecular, de pensar en el gen como unidad de recombinación y de mutación. 2. La definición molecular de gen delinea una conformación estructural bien definida. Esta apunta a una correlación estructural directa entre el DNA y sus productos genéticos, así como a una localización precisa y discreta en el genoma —pares de bases. 3. La definición molecular de gen delinea un estatuto funcional preciso que no es otro más que la producción o síntesis de RNA y/o proteínas. La especificidad de los productos genéticos se explica en referencia a la especificidad informacional de los factores que los codifican (Griffiths y Stotz 2013, p. 69). 4. La definición molecular de gen establece una primacía causal: los segmentos de DNA constituyen los determinantes causales últimos de los fenotipos. 5. La definición molecular de gen delinea un concepto de especificidad causal: los segmentos de DNA son los depositarios de la especificidad causal, esto es, toda la información necesaria para llevar a cabo la síntesis de proteínas se halla especificada en la secuencia del segmento de DNA.

¿Constituye la definición molecular una visión adecuada de la naturaleza y acción del gen? ¿Es preciso, tanto a nivel conceptual como experimental, dar con una definición que delimite de manera clara y precisa el estatuto estructural, funcional y causal de los genes? La pertinencia de abordar estas cuestiones es clara. En primer lugar, debido a la evidente presencia que este concepto tiene actualmente dentro de la comunidad biológica (Morange 2002, p. 28). Karola Stotz, Paul Griffiths y Rob Knight (2004) identificaron, mediante un estudio de campo, que el estereotipo de trabajo más utilizado entre los biólogos continúa siendo el del gen molecular. En segundo lugar, debido a la rearticulación que este concepto está teniendo dentro de la comunidad filosófica. Si bien es cierto que actualmente existe un claro consenso en torno a la inadecuación del concepto molecular de gen, ciertos filósofos de la ciencia continúan reincidiendo en la idea de la especificidad informacional del DNA (Godfrey-Smith 1999; Weber 2006; Waters 1994, 2007). Desde el presente momento, el objetivo principal consistirá en tratar de responder a las cuestiones anteriormente planteadas. Para ello, se examinarán los cuatro últimos puntos concernientes a la definición molecular de gen: 1. El punto concerniente a la

estructura. 2. El punto concerniente a la función. 3. El punto concerniente a la agencia causal. 4. El punto concerniente a la especificidad causal. Estas consideraciones nos permitirán concluir: 1. Que el concepto molecular constituye una descripción inadecuada del gen dado el estado actual de la biología. 2. Que es preciso acoger definiciones más laxas y orgánicas que permitan dar cuenta de la complejidad de los fenómenos biológicos.

§3. La concepción estructural y funcional del gen molecular

Como se ha podido apreciar, el gran logro del gen molecular consistió en que este fue capaz de delinear una definición simple y precisa que detallaba, de manera directa, la naturaleza tanto funcional como estructural de los genes. Estos debían disponer de una conformación y localización estructural precisa —secuencia de nucleótidos— y debían llevar a cabo una función primordial, la síntesis de los polipéptidos. La simplicidad y eficacia de esta definición, empero, se empezó a poner en duda ya para las décadas de 1970–1980. Con el progresivo ascenso de la biología del desarrollo (Hall 2003a, 2003b) y la epigenética (Jablonka y Raz 2009) empezó a quedar claro que la definición molecular establecía una visión demasiado simplista y reduccionista de la naturaleza y agencia causal de los genes. El objetivo de las dos próximas secciones consistirá en tratar de mostrar por qué ya no resulta útil, tanto a nivel práctico como conceptual, seguir sosteniendo la definición estructural y funcional establecida por el gen molecular.

§3.1. La conformación estructural

En esta sección se analizarán siete fenómenos que ponen en cuestión el primer aspecto de la definición molecular del gen: la conformación estructural. Para ello, se mostrará en qué sentido: 1. El gen ya no consiste en un *locus* unitario y compacto. 2. No existe una correspondencia estructural entre el gen y los productos genéticos.

El primer descubrimiento que puso en cuestión la noción estructural de gen fue el empalme alternativo (1) (Portin 1993, p. 195). Para la década de 1970, los genes ya no constituían elementos unitarios sino más bien estructuras modulares compuestas por intrones —segmentos no codificantes— y exones —segmentos codificantes. Se comprendió que, en los genes eucarióticos, la secuencia de DNA se transcribía a un pre-mRNA del cual se extraía el transcrito final mediante un proceso post-transcripcional en el cual se

retiraban los segmentos intrónicos y se empalmaban los segmentos codificantes restantes, los exones. Se descubrió, además, que este proceso era llevado a cabo por un complejo de ribonucleoproteínas llamado espliceosoma,⁶ el cual se encargaba de reconocer los límites que mediaban entre los exones y los intrones en los pre-mRNAs. Ese hecho imposibilitaba hablar de gen como de una entidad homogénea y continua. El problema se agudizó más aún cuando se observó la pluralidad de patrones de empalme. En función del gen considerado, estos patrones de empalme podían ser o bien constitutivos [*cis splicing*] o bien alternativos [*alternative splicing*]. En el primer patrón, *todos* los exones presentes en el transcrito primario se empalman para producir un único mRNA. En el segundo patrón, sin embargo, se produce un fenómeno peculiar que rompe con la idea de la estricta colinealidad entre el gen y las proteínas. En el empalme alternativo⁷ se pueden empalmar exones no consecutivos de más de una manera, es decir, es posible hablar de la construcción de diferentes mRNAs procedentes de un único transcrito primario. Esto significa que pueden existir patrones alternativos de procesamiento para un mismo gen, patrones que dependen del contexto celular y del estadio de desarrollo.⁸ Estos hechos hicieron imposible seguir sosteniendo de manera absoluta la estricta colinealidad entre el DNA y las proteínas.

Esta situación se agravó aún más con el descubrimiento del empalme trans (2). El empalme trans hace referencia al fenómeno por el cual exones de diferentes pre-mRNAs producidos por diferentes genes se empalman para producir un único mRNA. Esta definición debe ser matizada, pues si bien es cierto que el prefijo *trans* parece indicar que los pre-mRNAs se derivan de secuencias distantes de DNA, este no siempre es el caso. Este fenómeno aglutina dos tipos diferentes de empalme (Kampourakis 2017, p. 78): el empalme trans intergénico y el empalme trans intragénico. En lo relativo al primer tipo, un mRNA es producido a partir de pre-mRNAs distintos derivados de diferentes genes, estén estos en el mismo cromosoma o no. En lo relativo al segundo tipo, un mRNA es producido a partir de dos pre-mRNA idénticos procedentes del mismo gen. Este fenómeno supuso un verdadero revés para la definición estructural de gen: un mismo producto podía ser derivado de transcritos primarios provenientes de diferentes genes.

⁶ Estos complejos se conforman mediante la unión de varios snRNA con proteínas formando ribonucleoproteínas nucleares pequeñas [snRNP]. Cinco snRNP se encargan del proceso de corte y empalme: U1, U2, U4, U5 y U6.

⁷ El empalme alternativo es la regla más que la excepción. Se ha identificado que el 95% de los genes humanos se someten a este proceso (Lodish *et al.* 2000/2016, p. 345).

⁸ Un caso sorprendente de empalme alternativo es el del gen CD44 (Kampourakis 2017, p. 76).

Otro fenómeno esencial que ahondó en la crisis estructural fue el cambio de marco (3) [*frameshifting*]. El cambio de marco hace referencia al desplazamiento en la lectura inicial del nucleótido (Griffiths y Stotz 2006). El descubrimiento de este fenómeno trajo consigo importantes implicaciones prácticas y conceptuales: al desplazarse el marco de lectura de un nucleótido a otro, la determinación del codón correspondiente debía ser diferente. Por tanto, era posible que pudiesen surgir diferentes productos genéticos de una misma secuencia de DNA sencillamente alterando el marco de lectura.

Un cuarto fenómeno de edición bien documentado que atenta contra la idea estructural del gen molecular lo constituye la edición del RNA (4) (Eisenberg y Levanon 2018). La edición del RNA es un proceso tanto co-transcripcional como post-transcripcional en el cual se altera la secuencia de RNA de tal manera que ya no se puede hablar de una correspondencia lineal entre este y el DNA. Es necesario distinguir este fenómeno del empalme alternativo, pues mientras que este último sencillamente altera el orden de los exones, la edición de RNA altera la misma secuencia del mRNA antes o después de la transcripción por medio de la inserción —inserción de U—, eliminación o modificación —de U a C— de uno de los cuatro nucleótidos componentes. Este fenómeno puede ocasionar graves disrupciones biológicas como pueden ser cambios en los patrones de empalme o creaciones de codones de inicio o de parada. Pongamos dos casos concretos para poder visualizar de manera más directa sus implicaciones. Un primer caso atañe a la edición de A—a-I. Aquí las proteínas ADAR convierten las A (adeninas) en I (inosinas) las cuales son reconocidas por la correspondiente maquinaria celular como G (guaninas). Esto puede resultar en un mRNA maduro diferente del codificado en el DNA (Kampourakis 2017, p. 82). No obstante, es digno de mencionar que muchos de estos cambios suelen afectar a las secuencias intrónicas. Un segundo caso es el que afecta al gen apoB (Lodish *et al.* 2000/2016, p. 364). La edición de este gen se da mediante la modificación de C a U en la posición 6666. Esta modificación convierte el codón CAA (glutamina) en UAA (codón de parada). La edición de RNA es, quizás, el fenómeno que atenta de manera más directa contra la idea de la correspondencia lineal entre la secuencia de bases del gen y la secuencia de aminoácidos de las proteínas.

Si bien el descubrimiento de la naturaleza modular de los genes supuso un verdadero revés para la definición estructural del gen molecular, el reconocimiento de la existencia de los transposones (5) imposibilitó poder adscribir al gen una localización espacial definida y concreta. Los transposones no son más que trozos de DNA que disponen de la curiosa capacidad de desplazarse de un lugar a otro a lo largo del genoma. Es por este motivo por el

que se les denomina «genes móviles». La actividad de estos genes no solo es relevante porque impida hablar de una localización precisa, de un *locus* concreto, sino también porque el movimiento de estos genes es capaz de ocasionar mutaciones o reorganizaciones cromosómicas afectando, de esta forma, a la expresión o estructura de otros genes colindantes (Portin 1993, p. 199).

Además del fenómeno reseñado anteriormente, se descubrió que determinados genes se hallaban superpuestos entre sí compartiendo, de esta manera, alguna de sus secuencias de DNA. A este fenómeno se le conoce como solapamiento (6) [*overlapping*]. Es posible, por tanto, que un gen se halle contenido dentro del intrón de otro gen diferente o que pueda estar superpuesto en la misma cadena que otro sin compartir ningún elemento regulador. Obviamente, el grado de diferencia en sus productos dependerá del grado de superposición en las secuencias de codificación y de si estas secuencias son leídas en el mismo marco de lectura, lo cual no tiene por qué ser la regla. Un caso particular de solapamiento lo constituyen los denominados genes anidados [*nested genes*], genes que se localizan en los intrones de otros genes (Kampourakis 2017, p. 79). El descubrimiento de varios de estos genes anidados en los cromosomas humanos constituye otro fenómeno que clama en contra de la definición estructural de gen como *locus* homogéneo y discreto.

En último lugar, se ha descubierto que existe una heterogeneidad de elementos reguladores (7) que controlan la expresión del gen, elementos que pueden llegar a encontrarse miles de pares de bases más allá del ORF [*Open Reading Frame*]. Aquí se señalarán únicamente tres fenómenos que ilustran este hecho. En primer lugar, se ha descubierto que pueden existir múltiples promotores para un mismo gen, es decir, múltiples sitios de iniciación de la transcripción (Portin 1993, p. 199). En segundo lugar, se sabe que los potenciadores, aquellos elementos que estimulan la transcripción del promotor, pueden encontrarse miles de pares de bases corriente arriba o abajo del promotor, así como dentro de un intrón o corriente abajo del exón final de un gen. En tercer lugar, es sabido que un paso fundamental durante el procesamiento que conduce del hnRNA al mRNA maduro es la poliadenilación del extremo 3' del mRNA. Este fenómeno permite dotar de estabilidad al mRNA participando, además, en la exportación del mismo al citoplasma, así como en su traducción. Sucintamente, este proceso consiste en la adhesión de una cola de Poli(A), la cual consta de unos 200 ribonucleótidos de adenosina, al extremo 3' del mRNA. Lo relevante de este proceso es que la cola de Poli(A) no se halla codificada en la región que produce el transcrito primario. ¿Cómo se puede seguir sosteniendo, entonces, la autosuficiencia estructural del gen? El

problema va más lejos cuando nos damos cuenta de que los sitios de poliadenilación pueden ser múltiples. Este fenómeno, conocido como poliadenilación alternativa, es sumamente relevante ya que la elección de los sitios en donde tiene lugar la poliadenilación afecta seriamente a la regulación de la expresión genética. La poliadenilación alternativa constituye un mecanismo adicional por el cual un gen puede codificar más de un polipéptido (Portin 1993, p. 201).

Los fenómenos aquí analizados parecen lanzar un serio desafío a la articulación estructural del concepto molecular de gen. En primer lugar, y bajo la asunción de los puntos 1, 2, 3 y 4, resulta ya imposible hablar de manera absoluta de una correspondencia estructural *uno a uno* entre el gen y el RNA o polipéptido. En segundo lugar, hablar de gen como si de un *locus* homogéneo, discreto y unitario se tratase constituye una clara transgresión conceptual a la luz de lo examinado en los puntos 1, 5, 6 y 7: «The gene is no longer a fixed point on the chromosome, defined by the cis-trans test and producing a single messenger RNA» (Portin 1993, p. 207).

§ 3.2. Del estatuto funcional

Kostas Kampourakis (2017) ha sido uno de los múltiples comentaristas que ha reincidido en la imposibilidad de establecer, de manera coherente, una definición estructural del gen. La pregunta que se debería plantear ahora es, ¿sigue siendo posible mantener la delimitación funcional establecida por el gen molecular? Esto es, ¿sigue siendo posible mantener la correspondencia funcional entre el gen y las proteínas? En la presente sección se tratará de señalar la imposibilidad conceptual y fáctica de sostener la definición funcional establecida por el concepto molecular de gen (Crick 1958, p. 145).

El primer fenómeno que puso contra las cuerdas a la definición funcional establecida por el gen molecular fue el empalme alternativo. ¿Por qué motivo? Sencillamente, debido al estatuto funcional que este fenómeno adjudicaba a los intrones, aquellas secuencias no funcionales que caían fuera del contexto estructural y funcional del gen. En primer lugar, los intrones constituyen los elementos que permiten comprender, parcialmente, cómo es posible producir una vasta multiplicidad de productos genéticos (1.000.000) a partir de un número limitado de genes⁹ (20.000–25.000) (Griffiths y Stotz 2013, p. 69). En segundo lugar, cabría reseñar que los intrones contienen en sus secuencias importantes elementos reguladores como los potenciadores. Obviar este hecho

⁹ Véase el empalme alternativo.

supondría desprestigiar el importante rol funcional que despliegan estos elementos reguladores en la expresión de los genes. En tercer lugar, si bien es cierto que muchos de los cambios en los intrones no suelen afectar a la producción de los productos genéticos, se han dado casos en donde mutaciones en intrones particulares conducen a la producción de empalmes inadecuados, lo cual resulta en la incorrecta conformación de los correspondientes mRNAs y, por ello, en proteínas disfuncionales (Bürglin 2006, p. 21). Pero más aún, se ha demostrado que algunos intrones poseen importantes roles funcionales. Este sería el caso de la secuencia ZRS localizada en el intrón 5 del gen *Lmbr1*. Esta secuencia es capaz de afectar a la expresión del gen *Sonic Hedgehog* (*Shh*), un gen involucrado en la correcta conformación de las extremidades (Kampourakis 2017, p. 69).

Los pseudogenes constituyen otro fenómeno que atenta contra la idea de la especificidad funcional de los genes. Los pseudogenes son elementos derivados de genes funcionales, ya sea por medio de la retrotransposición o duplicación, que han perdido todas las propiedades funcionales de los genes parentales de los que derivan. Lo curioso de estos elementos es que son capaces de influenciar la estructura y funcionalidad del genoma humano ya que, entre otros casos, se ha descubierto que el 20% de estos pseudogenes están transcripcionalmente vivos, pudiendo incluso formar transcripciones quiméricas gen-pseudogen¹⁰ (Gerstein *et al.* 2007, p. 675). Esto significa que el pseudogen es capaz de empalmar partes de su secuencia de codificación con las de un gen vecino funcionalmente vivo. Este fenómeno es sumamente relevante pues pone de manifiesto a fina línea que divide lo funcional de lo no funcional.

En relación más directa con los productos genéticos, es necesario hacer notar que la conformación de la estructura tridimensional de las proteínas, aquella a la que le podemos adscribir propiamente la función biológica, no se debe únicamente a la secuencia de aminoácidos, sino a una amplia gama de condiciones externas que favorecen el plegamiento de las proteínas —pH, temperatura, concentración de sal o asistencia de las proteínas chaperonas— (Hüttemann y Love 2011). Por este motivo, no podemos afirmar con rotundidad que toda la información necesaria para la configuración de las proteínas se halle almacenada en la secuencia de las bases (Crick 1958, p. 144). Esta última aserción podría valer en tanto en cuanto se considere únicamente la estructura primaria de las proteínas. Ya no es posible afirmar que los genes «hagan» por sí mismos las proteínas. Sin el contexto celular pertinente, este plegamiento no podría llevarse a cabo. Además de esta consideración,

¹⁰ Un caso concreto sería el que afecta al gen *Xist* (Duret *et al.* 2006).

Constance Jeffery (1999, 2003) ha dado cuenta de un fenómeno esencial que pone en cuestión la idea de especificidad funcional del gen: el *gene sharing* o *protein moonlighting*. Este fenómeno da cuenta del hecho de cómo el contexto celular es capaz de determinar la función de una secuencia de polipéptidos, es decir, da cuenta de los usos o funciones alternativas que puede tener una y la misma proteína. Jeffery ha articulado esta idea bajo la denominación de *pleiotropía molecular*: es posible afirmar, en términos funcionales, que dos proteínas son distintas aun cuando sus secuencias de aminoácidos sean idénticas, esto es, aun cuando ambas proteínas deriven de un mismo gen.¹¹ En definitiva, estos fenómenos demuestran: 1. Que los genes no «hacen» por sí mismos proteínas. Constituye un severo malentendido adscribir de manera directa a la secuencia de DNA las propiedades funcionales desplegadas por las proteínas. 2. En qué medida el desarrollo funcional de los genes es dependiente del contexto celular. 3. Cómo el criterio funcional de identificación es diferente del criterio estructural. Dos proteínas, con la misma secuencia de aminoácidos, son capaces de desplegar funciones diferentes. 4. Que es preciso añadir a la aserción dictada por los fenómenos estructurales mencionados anteriormente «un gen–muchas proteínas» la aserción «una proteína–muchas funciones».

El último ámbito que pone en cuestión la idea de especificidad funcional de la definición molecular es la epigenética. Aunque existen claros problemas a la hora de encontrar un significado preciso de la palabra epigenética (Jablonka y Raz 2009; Griffiths y Stotz 2013) se podría afirmar tentativamente que la epigenética constituye el campo de investigación que se encarga de estudiar los cambios hereditarios que afectan a la expresión genética, cambios que, por otra parte, no afectan a la disposición estructural o secuencial del DNA. Los fenómenos epigenéticos, a pesar de no implicar transferencia alguna de información, poseen profundas implicaciones sobre la comprensión de la regulación génica, pues estos son capaces de afectar a cómo la información codificada en el DNA es expresada.

Antes de caracterizar estos fenómenos es necesario hacer unos apuntes previos. El DNA posee una articulación estructural bastante compleja. Son precisamente las modificaciones en esta articulación estructural y sus implicaciones en la regulación las que se encarga de estudiar la epigenética. Como bien es sabido, los cromosomas se hallan compuestos de cromatina, una

¹¹ Jeffery no incluye dentro de este término proteínas homólogas pero no idénticas, proteínas multifuncionales debido a la fusión de genes, ni proteínas que desempeñan la misma función en diferentes localizaciones.

molécula que resulta de la combinación del DNA con unas moléculas particulares denominadas histonas. Aproximadamente, ciento cincuenta pares de bases se enroscan en un octámero de histonas compuesto por dos copias de cada una de las siguientes moléculas: H2A, H2B, H3 y H4. Este complejo biológico articula lo que actualmente se conoce como nucleosoma —estructura básica de la cromatina—, constituyendo este el primer nivel de compactación de la cromatina (Jiménez y Merchant 2003, p. 79). Cada una de las histonas dispone de una región amino-terminal que sobresale de la estructura general del octámero hacia fuera. Esta última clarificación es esencial, pues es sobre esta región donde se llevan a cabo las principales modificaciones epigenéticas que afectan a la regulación de la expresión genética.

Un fenómeno de especial relevancia es la metilación del DNA. La metilación hace referencia a la adhesión de grupos metilos ($-CH_3$) a las citosinas (C). Este proceso es llevado a cabo por unas enzimas denominadas DNA metiltransferasas (DNMT) las cuales se encargan de transferir los grupos metilos al DNA. Generalmente, la adhesión de estos grupos metilo se lleva a cabo en las C seguidas por las G en la misma cadena de DNA. Las secuencias que consisten en varios pares de estas bases se denominan islas CpG y suelen estar situadas aguas arriba [*upstream*] en las regiones promotoras. Cuando estas islas CpG son metiladas, mediante la incorporación de un grupo metilo a la posición 5 de la C, los respectivos genes no son expresados. ¿Por qué motivo? En las secuencias altamente metiladas, la proteína MECP2 se ancla al fragmento de DNA impidiendo que los factores de transcripción, y por consiguiente la RNA polimerasa, puedan anclarse al DNA. Actualmente, se conocen tres enzimas metiltransferasas responsables de este proceso: DNMT1, DNMT3a y DNMT3b (Lodish *et al.* 2000/2016, p. 327). Estas enzimas son responsables no solo de la metilación *de novo* —las dos últimas— sino también del mantenimiento de la misma —la primera— (Gluckman *et al.* 2011, p. 402).

Un segundo fenómeno epigenético esencial que pone en cuestión la primacía funcional de los genes es la modificación de las histonas. Como se ha mencionado anteriormente, las regiones amino-terminales de las histonas constituyen el blanco de una serie de modificaciones post-traduccionales, modificaciones como pueden ser la acetilación, metilación o fosforilación, entre otras. Estas modificaciones son esenciales pues influyen en la forma en la cual el DNA se anexa al nucleosoma afectando, de esta manera, a la actividad transcripcional del DNA y, más concretamente, a la expresión de los genes. La acetilación se produce mediante la adhesión de un grupo acetilo al aminoácido lisina de histonas particulares. Este fenómeno contribuye al relajamiento de la estructura del nucleosoma, lo cual ocasiona que se favorezca la actividad

transcripcional, facilitando, así, el anclaje de los factores de transcripción. Por el contrario, la desacetilación genera una estructura más compacta, lo cual reprime la actividad transcripcional. ¿Qué ocurre en el caso de la metilación? Aquí se produce la adhesión de un grupo metilo a la lisina 9 de la histona H3. Esto ocasiona una reducción en la actividad transcripcional entorpeciendo, de esta manera, la correspondiente expresión genética.

Los diversos fenómenos biológicos aquí reseñados imposibilitan el sostenimiento de la definición funcional del gen molecular. La expresión de los genes y la codificación de los productos genéticos parece constituir un fenómeno extremadamente complejo, un fenómeno que depende de factores exógenos a la misma secuencia de DNA en cuestión.

§ 4. El gen molecular como agente causal. Un análisis de las relaciones genotipo–fenotipo

Analizados los puntos concernientes a la estructura y función es preciso investigar la validez del tercer y cuarto punto reseñados al comienzo del trabajo, aquellos puntos concernientes al estatuto causal de los genes.

§ 4.1. El monocausalismo de la definición molecular de gen

Ya desde el advenimiento de la genética molecular, resultó evidente que la explicación de los diversos fenotipos requería de la identificación de los consiguientes factores causales. Asimismo, la identificación de los genes debía pasar, inexcusablemente, por la observación de los caracteres fenotípicos que estos producían: los genes únicamente podían ser definidos en relación con sus productos, o más concretamente, en relación con los caracteres fenotípicos que ocasionaban dichos productos. Bajo esta perspectiva, los múltiples defensores del gen molecular han intentado establecer una relación causal directa entre los genes y sus consiguientes productos fenotípicos. Obviamente, sería absurdo negar que los genes despliegan importantes roles causales en la producción de los rasgos fenotípicos. El gran problema reside en la magnificación que ha hecho la definición molecular del papel causal de los genes. El objetivo de la presente sección consistirá en tratar de mostrar hasta qué punto es inadecuado e incluso erróneo caracterizar a los genes como los únicos agentes causales responsables de los fenotipos: «Without genes we would be nothing. But it is equally true to say that with only genes we would also be nothing» (Noble 2006, p. 44).

Una cuestión esencial que se debe analizar es la siguiente: ¿Tiene sentido la aserción «gen para»? Esta proposición hunde sus raíces en una visión geneticista propia del reduccionismo genético que los defensores del gen molecular, consciente o inconscientemente, han defendido. Se nos dice: los genes deben constituir los elementos biológicos en donde reposa la información, el plan, la plantilla o el código necesario para llevar a cabo la correcta conformación de los diversos rasgos fenotípicos del organismo. El programa de desarrollo de los individuos debe hallarse, por tanto, codificado en la misma secuencia de nucleótidos, razón por la cual, estos deben constituir los determinantes últimos de los rasgos considerados. ¿Constituye esta una visión adecuada acerca de la agencia causal de los genes en la determinación de los diversos rasgos fenotípicos?

El síndrome de Treacher Collins ejemplifica a la perfección hasta qué punto esta visión es errada (Valdez *et al.* 2004). Esta enfermedad afecta a las estructuras relacionadas con el primer y segundo arco branquial, causando en sus portadores deformaciones faciales severas. En determinada fase del desarrollo, ciertas células de la cresta neural se diferencian con el propósito de conformar las estructuras de la cara. El síndrome de Treacher Collins se debe, principalmente, a una migración anormal de las células, a una diferenciación inapropiada o a la muerte celular. ¿Cuál es el gen causante de esta enfermedad? Se sabe que esta enfermedad se debe, fundamentalmente, a mutaciones en el gen TCOF1 (*Treacle*) situado en el cromosoma 5. El problema es que no se puede afirmar que este gen esté directamente relacionado con la conformación de las estructuras de la cara. Más bien, debería afirmarse que este gen se halla involucrado en la proliferación celular. Entonces, ¿cómo se produce el síndrome de Treacher Collins? En el mismo momento en el que la proteína *Treacle* no es producida de manera normal, las células carecen del número de ribosomas adecuados —se cree que la proteína *Treacle* está involucrada en la producción del rRNA y, por tanto, en la biogénesis de los ribosomas— y, por ello, de los recursos metabólicos necesarios por lo que estas terminan por perecer (Sakai y Trainor 2009). Afirmar que el gen TCOF1 es el responsable de las malformaciones faciales supone malentender la compleja etiología genética implicada en este síndrome. Este ejemplo ilustra: 1. Hasta qué punto hablar de «genes para» supone simplificar en exceso la participación causal de los genes en la determinación de los fenotipos. 2. Hasta qué punto sostener la idea de «genes para» aboca al encubrimiento de las complejas rutas causales en las cuales los genes se ven inmersos.

La inadecuación de esta visión se pone más claramente de manifiesto cuando nos apercebimos de que la definición molecular pasa por alto que el

gen, entendido de manera aislada, carece de sentido (Keller 2000). La secuencia de nucleótidos es incapaz, por sí misma, de dar cuenta de los rasgos fenotípicos. El desarrollo de los fenotipos requiere de complejas interacciones con otros genes, con productos genéticos, con ambientes celulares e incluso con ambientes exógenos al mismo organismo (Burian 2004, p. 62). Desde este plano, es imposible afirmar que la relación entre los genes y los diversos fenotipos constituya una relación monocausal, directa y unidireccional. La simplificación de esta agencia causal es inadecuada incluso para aquellas enfermedades consideradas como «monogénicas». Un ejemplo de ello es la fenilcetonuria (*PKU*). *PKU* está considerada como una rara enfermedad mendeliana recesiva causada por mutaciones en el gen PAH del cromosoma 12. La mutación de este gen lleva aparejada una actividad deficiente en su producto correspondiente, la fenilalanina hidroxilasa. La producción inadecuada de esta enzima ocasiona que no se pueda convertir correctamente el aminoácido fenilalanina en tirosina, lo cual contribuye a la acumulación de la fenilalanina en el cerebro causando graves disfunciones neurales. El gran problema es que la explicación de esta enfermedad no puede reducirse únicamente a mutaciones en el gen PAH. En 1970 se descubrió que *PKU* podía ser causada por alteraciones en el metabolismo de la tetrahidrobiopterina, una proteína fundamental para poder llevar a cabo la función catalítica de la fenilalanina hidroxilasa. Una deficiencia en esta proteína podía dar cuenta de la hiperfenilalaninemia sin recurrir a mutaciones en el gen PAH (Kampourakis 2017, p. 142). Este segundo caso práctico ilustra en qué sentido la monocausalidad genética constituye una simplificación excesiva de la complejidad de las interacciones biológicas: «Pure reductionism will not work, precisely because it does not analyse the kind of complexity organism display» (Noble 2017, p. 73).

Ya no se trata únicamente de que la aserción «genes para» sea inadecuada porque obvie las complejidades del proceso de determinación de los fenotipos. Esta aserción es inadecuada porque obvia la propia interdependencia genética. Los múltiples avances en la genética del desarrollo han mostrado hasta qué punto los genes se hallan conectados entre sí en complejas redes genéticas. Un claro ejemplo lo constituyen los denominados genes maestros Pax6. Estos genes no solo se hallan involucrados en el correcto desarrollo de los ojos, sino que también participan de forma activa en la conformación de los tejidos nerviosos de diversos órganos, así como en la formación y correcto funcionamiento del páncreas en el caso de los ratones (Rheinberger y Müller–Wille 2017, p. 97). Este hecho demuestra tres puntos esenciales que ponen contra las cuerdas las pretensiones causales del concepto molecular de gen: 1. Los genes se

caracterizan por su multifuncionalidad. 2. La función que despliegan los genes depende fundamentalmente del contexto en el que estos se hallan inmersos: «First, “what” a gene does depends upon its context» (Gilbert 2000, p. 182). 3. Los genes se hallan insertos en complejas redes genéticas. La evolución no solo ha conservado genes, ha conservado redes enteras de genes, módulos funcionales. Esta idea queda ampliamente refrendada a través de un concepto esencial dentro de la actual práctica biológica: el concepto de redundancia genética. La redundancia genética garantiza el correcto funcionamiento de los organismos. Si un componente falla, su función puede ser compensada por el resto de los componentes: «It is very usual for the genome to be used [...] for multiple networks serving the same function to make it robust» (Noble 2017, p. 87). Los diversos experimentos de inactivación genética [*Knockout*] han mostrado la importancia de considerar seriamente esta última declaración. *Grosso modo*, la técnica *Knockout* procede de la siguiente manera. Se introduce una copia modificada de un gen en las células madre embrionarias. Estas células, posteriormente, son inyectadas en el blastocito, participando en la formación de los tejidos adultos. El resultado es un ser quimérico, esto es, un organismo que posee en cada una de sus células una copia normal del gen y otra inactivada. Posteriormente, este organismo quimérico se cruza de manera selectiva para dar lugar a una descendencia que dispondrá del gen completamente inactivado en todas las células de su cuerpo. Diversos experimentos han mostrado que la inactivación de genes considerados esenciales para la correcta conformación de tejidos particulares no obstaculiza la diferenciación funcional de esos tejidos. Este sería el caso de los genes *myoD* y *myf5*, genes que regulan la diferenciación de las células musculares. Solo la inactivación de ambos genes a la vez causa la detención en la diferenciación celular muscular (Gilbert 2000, p. 181). Los genes se hallan, por tanto, inmersos en complejas redes genéticas. Intentar adscribir fenotipos particulares a genes concretos pasa por alto las complejas relaciones que se establecen entre los propios genes.

El contexto ambiental constituye otro factor esencial que debe ser considerado si lo que se quiere es comprender cómo se produce la conformación de los fenotipos de los organismos. El reduccionismo genético propio de la visión molecular se caracteriza por sostener, de manera subrepticia, una insensibilidad contextual de los factores genéticos. El ambiente constituye una simple condición de fondo sobre la cual los genes operan: «The ultimate aim of the modern movement in biology is to explain all biology in terms of physics and chemistry» (Crick 1966, p. 10). De nuevo, esta simplificación resulta del todo inadecuada si lo que se pretende es comprender

el rol funcional y causal de los genes. Es posible que, en función de las condiciones ambientales, diferentes fenotipos se alcen a partir de un mismo genotipo.¹² De la misma forma, es posible que diferentes genotipos sean capaces de producir un mismo fenotipo (Hall 2001, p. 226). Este hecho demuestra hasta qué punto es inadecuado concebir a los organismos de manera independiente a sus ambientes particulares. Richard Lewontin (1998/2000) ha articulado una crítica más profunda a esta insensibilidad contextual de la definición molecular. A juicio de Lewontin, es preciso tener en cuenta que, en ocasiones, las interacciones que se establecen entre los genes y el ambiente son no aditivas: genotipo y ambiente se combinan para determinar conjuntamente el fenotipo, siendo la significación causal de cada variable función de la significación causal de las demás. ¿Cómo considerar desde esta perspectiva a los factores ambientales como simples condiciones de fondo? Quizás un caso práctico ayude a ejemplificar hasta qué punto las variables ambientales debieran ser consideradas como importantes factores causales. Actualmente, se sabe que la temperatura ambiental juega un rol esencial en la determinación sexual de los reptiles (Janzen y Phillips 2006). ¿Por qué no adjuntar a esta variable exógena el mismo rol causal que se le adscribe al gen SRY en los mamíferos si ambas variables desencadenan una serie de cascadas bioquímicas particulares que resultan en la determinación del sexo?

Como se puede apreciar a partir de estas consideraciones, el reduccionismo genético, además de obviar la complejidad en las interacciones genotipo-fenotipo, comete el error conceptual de centrar sus análisis únicamente en lo interno, obviando o simplificando la importancia del contexto celular y ambiental en las explicaciones biológicas. Andreas Hüttemann y Alan Love han articulado, de manera conceptual, esta crítica: no es preciso que todos los factores relevantes a nivel explicativo deban residir dentro del sistema, una cosa es hablar de intrinsicalidad y otra de fundamentalidad¹³ (2011). La disección de los sistemas en sus partes constituyentes, la definición aislada de cada una de las partes y el privilegio causal otorgado a algunas de ellas —los genes— obvia el punto esencial acerca de cómo las diversas partes del sistema se disponen de forma conjunta, acerca de cómo estas interactúan dinámicamente para

¹² Véase el experimento llevado a cabo en 1948 por Clausen, Keck y Hiesey con la especie *Achillea millefolium* (Lewontin 1998/2000, p. 28)

¹³ Es posible que propiedades externas a un sistema en cuestión sean consideradas como fundamentales. Mientras la intrinsicalidad apunta a las partes componentes de un sistema particular considerado —siendo relativo a lo que un observador pueda contar como sistema— la fundamentalidad apunta a los componentes explicativos esenciales, sean estos internos o externos. Por este motivo, una explicación puede fallar, por ejemplo, a nivel de intrinsicalidad pero no a nivel de fundamentalidad.

conformar la totalidad orgánica. Esta metodología de investigación reduccionista aboca a una comprensión limitada, ya no solo del funcionamiento global del sistema, sino del propio funcionamiento de los genes: «They are passive, not active causes» (Noble 2017, p. 35).

Resulta, pues, bastante difícil poder seguir sosteniendo el privilegio monocausal del DNA, o más específicamente de los genes, en la determinación de los fenotipos. El biólogo del desarrollo Brian Hall (2003b, p. 220) ha afirmado que los genes no son suficientes, es necesario tener en cuenta el contexto celular de los mismos ya que estos participan en el desarrollo de los fenotipos únicamente a través de sus productos, los cuales dependen de manera directa, como se ha podido observar en secciones anteriores, de lo que está acaeciendo dentro y fuera de la célula. Es el contexto de la célula el que permite al gen llevar a cabo su contribución particular al fenotipo. De hecho, obviar esta situación abocaría ya no solo a un completo malentendido en torno al funcionamiento de los genes sino a una completa incompreensión de los mecanismos de diferenciación y desarrollo. Todas las células que componen el organismo disponen del mismo número de cromosomas y, por ende, del mismo número de genes. Empero, no todos los genes se encuentran activos en todas las células. ¿Cómo explicar, entonces, que las células sanguíneas produzcan hemoglobina o que las células neuronales sean capaces de producir neurotransmisores específicos? Son precisamente los procesos celulares los que se encargan de regular tanto la activación como la represión de los genes particulares (Bürglin 2006). Son estas condiciones celulares, en definitiva, las que condicionan el destino de la diferenciación celular: «Moreover, this environment crucially determines which genes are expressed and to what degree. The passage of information is not simple one-way, from genes to function» (Noble 2006, p. 35).

§ 4.2. La disputa en torno a la especificidad causal

El camino que conduce de los genes hasta los rasgos fenotípicos particulares constituye un camino largo y complejo que involucra múltiples interacciones entre diferentes niveles biológicos, niveles que van desde la adición de grupos químicos hasta las influencias de los entornos celulares e incluso ambientales. Desde esta perspectiva, afirmar que los genes constituyen los únicos determinantes causales de los rasgos fenotípicos —la presuposición de «genes para»— constituye una visión errada, simplista y distorsionada del papel causal de los genes. Estos no son agentes autónomos, sino engranajes dentro de una compleja maquinaria biológica. La postura geneticista, sin embargo, aún tiene

una salida. Está bien, nos puede decir un geneticista, quizás los genes no sean los únicos determinantes causales, sin embargo, estos sí son los más importantes. A fin de comprender en qué sentido los genes no constituyen los depositarios últimos de la agencia causal es necesario analizar un concepto filosófico esencial: el de especificidad causal.

El filósofo de la ciencia Kenneth Waters¹⁴ (2007) ha sido uno de los principales proponentes de la llamada hipótesis de la especificidad causal del DNA.¹⁵ A juicio de Waters, el único depositario de la especificidad causal debe ser la secuencia de nucleótidos. Esta debe ser, en otras palabras, *el* marcador de diferencia real [*actual difference maker*]. El objetivo de Waters con la calificación «marcador de diferencia real» no es otro más que otorgar a los genes el rol ontológico privilegiado de agente causal primario.¹⁶ Es decir, esta denominación hace referencia al grado de control que se puede ejercer sobre un determinado efecto —fenotipo— interviniendo sobre el factor causal correspondiente —los genes. Si nos damos cuenta, lo que está haciendo Waters es reincidir en la hipótesis de la secuencia de Crick: únicamente el DNA constituye *el* marcador de diferencia pues solo este es capaz de especificar la secuencia tanto del RNA como de las proteínas. Waters reconoce, sin embargo, que en los genes eucarióticos el RNA polimerasa y diversos procesos post-transcripcionales tienen la potencialidad de influir en la secuencia del producto final sirviendo, por tanto, como marcadores de diferencia alternativos a la misma secuencia de DNA. Esto convertiría al DNA en «*un* marcador de diferencia» y no en «*el* marcador de diferencia». ¿Cómo afronta esta situación Waters? Para resolver este problema, Waters acude al concepto de especificidad causal. El DNA constituye el marcador de diferencia en el sentido de que cambios específicos en la secuencia de nucleótidos conducen a cambios específicos en la secuencia de las moléculas de RNA. Esto es algo que no se puede sostener en relación con el RNA polimerasa, pues la intervención sobre esta proteína tiene como resultado únicamente la detención de la síntesis de una amplia clase de moléculas de RNA, pero no el cambio específico en la secuencia lineal del RNA (2007, p. 575). Para resolver el problema de las modificaciones post-transcripcionales, Waters se centra en la relación del DNA con el pre-mRNA:

¹⁴ Marcel Weber, por su parte, habla de grados de especificidad causal. Si bien otros componentes moleculares poseen un considerable grado de especificidad causal, son los ácidos nucleicos los que disponen del mayor grado de especificidad causal (2006, p. 607).

¹⁵ Por ese motivo, Waters ha sido un fervoroso crítico de la hipótesis de la paridad, hipótesis que sitúa al DNA ontológicamente a la par con otras posibles causas biológicas (Oyama *et al.* 2001).

¹⁶ La teoría de Waters hunde sus raíces en la teoría de la causalidad de Woodward (2003).

As readers familiar with contemporary molecular biology know, RNA production in eukaryotes is often complicated by processes that change RNA molecules *after they are synthesized*. If we consider the wider population of RNA molecules in a eukaryotic cell (*not the subset of those first synthesized*), then we need to consider processes such as RNA splicing [las cursivas son mías] (2007, p. 575).

Aquí Waters afirma que el empalme del RNA —proceso que califica como post-transcripcional— se produce *después* de que las moléculas de RNA hayan sido sintetizadas. Desde esta perspectiva, el DNA constituye *el* marcador de diferencia con respecto al transcrito primario, el pre-mRNA (Griffiths y Stotz 2013, p. 81). Pero, ¿es esta visión correcta? ¿Es capaz de legitimar la idea de la especificidad causal del DNA? Analicemos dos posibles críticas al argumento de Waters.

En primer lugar, no parece razonable centrarse en el pre-mRNA cuando el objetivo fundamental es dar cuenta de las causas de los diversos productos genéticos (Griffiths y Stotz 2013, p. 91). ¿Acaso el pre-mRNA es capaz por sí mismo de determinar los productos genéticos? Obviamente, la respuesta es no. El pre-mRNA atraviesa por una serie de procesos co-transcripcionales y post-transcripcionales que lo habilitan como agente de la especificidad biológica. Son precisamente estos procesos, como pueden ser el empalme alternativo o las diversas condiciones celulares, los que permiten articular y dar sentido al estatuto funcional del gen. A lo largo del artículo se ha intentado mostrar cómo la agencia causal del gen dependía de una serie de elementos reguladores sin los cuales la expresión del mismo se veía lastrada. Atender únicamente a la secuencia de nucleótidos supone reducir y simplificar los procesos biológicos, malentendiendo el propio funcionamiento de los genes.

En segundo lugar, es necesario hacer notar que el pre-mRNA constituye una simple molécula intermediaria. Waters pasa por alto un fenómeno esencial que mina por completo su propuesta. La acción de corte y empalme, así como la adhesión de la caperuza en 5' y la cola Poli(A) en 3' se produce a medida que el pre-mRNA se va transcribiendo: «Los acontecimientos del procesamiento de pre-mRNA en la formación del casquete, el corte y el empalme, así como la poliadenilación, se producen en el núcleo a medida que el precursor de mRNA está siendo transcrito» (Lodish *et al.* 2000/2016, p. 348). Esto significa que a medida que el pre-mRNA va emergiendo de la superficie del RNA polimerasa II, su extremo 5' se va modificando de manera inmediata a través de la adición de 5'cap. Pero no solo eso, sino que a medida que el pre-mRNA va surgiendo

este se va uniendo a un complejo de proteínas que le asisten en el corte y empalme. ¿Qué quiere decir todo esto? Básicamente, que los fenómenos de empalme, de adhesión de 5'cap y Poli(A) ocurren de manera simultánea a la transcripción del pre-mRNA: son fenómenos co-transcripcionales. ¿Cómo se puede seguir sosteniendo, desde este plano, la especificidad causal del DNA en lo relativo al pre-mRNA?

Factually speaking, how one may delimit a gene at the molecular level depends on the entire system for processing DNA, RNA, the translation of processed RNA into protein, and also post-translational processing. As a result, the task of delimiting genes contains an inextricable mixture of conceptual and factual elements [...]. This has the consequence that precise definitions of genes must be abandoned, for there are simply too many kinds of genes, delimited in too many ways (Burian 1995, p. 50).

No es suficiente con atender simplemente a las propiedades del DNA para poder entrever la estructura, el funcionamiento y el estatuto causal de los genes. Responder a la pregunta, ¿qué es un gen y cuál es su función biológica? requiere desplazar la visión de la secuencia de nucleótidos al contexto celular e incluso ambiental: «The necessary dependency of genes on their cellular context, not simply as a nutrient but as embodying causal agency, is all too easily forgotten» (Keller 2006, p. 306). Como se ha podido observar, la expresión de los genes depende de una compleja maquinaria celular, de una gran cantidad de pasos de procesamiento que condicionan el cuándo, el dónde y qué productos generarán los genes. Es por este preciso motivo por el que no se puede afirmar que los genes disponen de una especificidad biológica privilegiada, estos no constituyen *los* marcadores privilegiados de diferencia real: «Genes are regulated by a multitude of mechanisms including products of other genes (transcription factors), other organisms (presence of a predator, population density), and environmental factors such as temperature or the uterine environment» (Hall 2011, p. 10). El DNA sencillamente no almacena un programa o una plantilla que pueda ser leída de manera directa y simple. Los múltiples mecanismos que modulan la expresión genética ya no solo determinan si una secuencia es o no transcrita —epigenética—, también determinan dónde se produce la transcripción —promotores múltiples, poliadenilación y contexto genético—, cuándo se transcribe —contexto celular—, cuál será el marco de lectura [*frameshifting*] e incluso si esa secuencia permanecerá estructuralmente intacta o no —edición del RNA— (Griffiths y Stotz 2006). Sin estos mecanismos de regulación, el gen sería incapaz de desplegar su potencial rol causal. Ciertamente, los genes —aun sin saber a nivel

estructural y funcional qué son exactamente esas entidades— realizan una importante aportación causal a la determinación de las características fenotípicas. La cuestión fundamental es que ya no cabe decir que los genes «determinan» los rasgos, más bien debería decirse que estos se hallan implicados, al igual que muchos otros componentes biológicos, en la determinación de los mismos: «[...] human beings are no more prisoners of their genes than the painter is a prisoner of his palette or the architect of the laws of gravity» (Morange 2002, p. 163).

La consecuencia directa de los planteamientos aquí delineados es que quizás sea más recomendable abandonar la pretensión de establecer una definición estructural y funcional precisa del gen. Únicamente bajo la aceptación de esta premisa será posible comprender la complejidad del funcionamiento de los sistemas biológicos, dando espacio a los nuevos programas de investigación que actualmente están surgiendo —evo–devo y epigenética. Pero más aún, solo bajo la aceptación de esta premisa será posible comprender el verdadero estatuto funcional y causal de los genes: «A cellular context is required for DNA to function, and different cellular contexts extract different information from the same DNA sequence» (Burian 2004, p. 63). El intento recurrente de tratar de encontrar una definición precisa, estática, cerrada y última de lo que debe constituir el gen, o en general cualquier constituyente biológico,¹⁷ parece hundir sus raíces en un cierto esencialismo ontológico, en la creencia de que existen tipos naturales con definiciones claras y precisas que esperan a ser descubiertos. Sylvia Culp y Philip Kitcher afirman: «Philosophical reconstruction should not be dominated by the preconception that there is an essence of metascientific concepts that awaits our exposure» (1989, p. 461). Dejando a un lado las grandes pretensiones filosóficas, la verdadera pregunta que deberíamos plantearnos es la siguiente, ¿es preciso a nivel experimental, e incluso conceptual, delinear de forma precisa una definición de gen que considere a estas entidades como los agentes causales privilegiados, agentes con una disposición estructural y funcional definida? O, por el contrario, ¿no es más conveniente, a la luz del conocimiento actual, reconocer las limitaciones tanto causales, estructurales y funcionales del gen, configurando, así, una definición operacional más laxa, flexible y útil? Rheinberger parece concordar con esta última opción: «Quite obviously, molecular biology has thrived without a comprehensive, exact, and rigid once-for-all definition of what a gene is. I am inclined to postulate that such a definition would rather have been an obstacle: a theoretical artefact» (1995, p.

¹⁷ Algo similar le ocurre al concepto especie (Ereshefsky 2001; Martín Villuendas 2019).

8). Quizás, y como posible propedéutica de investigación, debamos centrarnos no tanto en intentar averiguar cuál es el grado de especificidad causal de la secuencia de DNA, sino en cómo esta es modulada por los diversos mecanismos que controlan la expresión genética. Quizás debamos centrarnos, no tanto en intentar delinear una definición estructural y funcional clara, sino en intentar establecer definiciones más orgánicas y abiertas que permitan dar cuenta de las complejidades del mundo biológico. Estos parecen, por otra parte, constituir los criterios fundamentales bajo los cuales la actual investigación postgenómica parece estar conduciendo sus estudios:

As a consequence, research in molecular biology shifted toward investigating how genes function within complex wholes. In other words, if the effect of a gene depends first and foremost on its context, understanding how this gene influences a trait means at the same time understanding how other factors in the gene's genomic, cellular, organismic, and extraorganismic environment cause the trait (Baedke 2018, p. 18).

§ 5. Conclusión

Los análisis llevados a cabo en el presente trabajo han intentado examinar la validez del concepto molecular de gen a la luz del estado actual de la biología. Para ello, se ha procedido a la identificación de cuatro puntos fundamentales sobre los cuales se articula la definición molecular de gen: 1. El gen molecular delinea una definición estructural: define al gen como un *locus* genético compacto y establece una correspondencia estructural directa con sus productos. 2. El gen molecular delinea una definición funcional: lleva a cabo la síntesis de los polipéptidos. 3. El gen molecular define al gen como *el* elemento causal responsable de los fenotipos. 4. El gen molecular establece una especificidad causal: el gen es *la* causa que hace la diferencia. Una revisión detallada de estos cuatro puntos ha mostrado: 1. En qué medida el estado actual de la biología impide pensar en el gen como una pieza de DNA con contornos discretos y compactos que se halla estructuralmente correlacionada con sus productos. 2. Cómo la función adscrita al gen molecular depende de una enorme cantidad de elementos reguladores no inscritos en la secuencia de DNA considerada. 3. Cómo la información necesaria para la especificación de los diversos productos genéticos se halla diseminada a lo largo de una vasta red de elementos y procesos biológicos reguladores. De estas observaciones se ha concluido la inadecuación, tanto a nivel práctico como conceptual, de la definición molecular de gen.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a la doctora Ana Cuevas Badallo por sus comentarios, correcciones e inestimables consejos.

REFERENCIAS

- BAEDKE, Jan (2018). *Above the Gene, Beyond Biology. Toward a Philosophy of Epigenetics*. Pittsburgh: University of Pittsburgh.
- BENZER, Seymour (1955). «Fine structure of a genetic region in bacteriophage». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 41: pp. 344–354. doi: <https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.41.6.344>
- BENZER, Seymour (1957). «The elementary units of heredity». En: *A Symposium on the Chemical Basis of Heredity*, editado por William McElroy y Bentley Glass. Baltimore: The John Hopkins Press, pp. 70–93.
- BÜRGLIN, Thomas (2006). «Genome Analysis and Developmental Biology: The Nematode *Caenorhabditis elegans* as a Model System». En: *Genes in Development. Re-reading the Molecular Paradigm*, editado por Eva Neumann–Held y Christoph Rehmann–Sutter. Durham: Duke University Press, pp. 15–38. doi: <https://doi.org/10.1215/9780822387336-002>
- BURIAN, Richard (1995). «Too many kinds of genes? Some problems posed by discontinuities in gene concepts and the continuity of the genetic material». En: *Gene Concepts and Evolution (Workshop), Preprint n°18*, editado por Peter Beurton, Wolfgang Lefèvre y Hans–Jörg Rheinberger. Berlin: Max Planck Institute for the History of Science, pp. 43–51.
- BURIAN, Richard (2004). «Molecular Epigenesis, Molecular Pleiotropy, and Molecular Gene Definitions». *Hist. Phil. Life. Sci.* 26: pp. 59–80. doi: <https://doi.org/10.1080/03919710412331341641>
- CRICK, Francis (1958). «On Protein Synthesis». *Symposium of the Society of Experimental Biology* 12: pp. 138–163.
- CRICK, Francis (1966). *Of Molecules and Men*. Seattle: University of Washington Press.
- CULP, Sylvia y KITCHER, Philip (1989). «Theory Structure and Theory Change in Contemporary Molecular Biology». *Brit. J. Phil. Sci.* 40: pp. 459–483. doi: <https://doi.org/10.1093/bjps/40.4.459>
- DOUNCE, Alexander (1952). «Duplicating Mechanism for Peptide Chain and Nucleic Acid Synthesis». *Enzymologia* 15: pp. 503–507.
- DURET, Laurent.; CHUREAU, Corinne.; SAMAIN, Sylvie.; WEISSENBACH, Jean y AVNER, Philip (2006). «The Xist RNA gene evolved in eutherians by pseudogenization of a protein–coding gene». *Science* 312: pp. 1653–1655. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1126316>

- EISENBERG, Eli y LEVANON, Erez (2018). «A-to-I RNA editing –immune protector and transcriptome diversifier». *Nature Review Genetics* 19 (8): pp. 473–490. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0006-1>
- ERESHEFSKY, Marc (2001). *The Poverty of Linnean Hierarchy. A Philosophical Study of Biological Taxonomy*. Cambridge: Cambridge University Press. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511498459>
- FALK, Raphael (1995). «The Gene: From an Abstract to Material Entity and Back». En: *Gene Concepts and Evolution (Workshop), Preprint n°18*, editado por Peter Beurton, Wolfgang Lefèvre y Hans-Jörg Rheinberger. Berlin: Max Planck Institute for the History of Science, pp. 21–30.
- FALK, Raphael (2009). *Genetic Analysis. A History of Genetic Thinking*. Cambridge: Cambridge University Press.
- GAMOW, George (1954). «Possible Relation between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structures». *Nature* 173: pp. 318. doi: <https://doi.org/10.1038/173318a0>
- GAYON, Jean (1995). «From Measure to Order: A Philosophical Scheme for the History of the Concept of Heredity». En: *Gene Concepts and Evolution (Workshop), Preprint n°18*, editado por Peter Beurton, Wolfgang Lefèvre y Hans-Jörg Rheinberger. Berlin: Max Planck Institute for the History of Science, pp. 53–60.
- GERSTEIN, Mark.; BRUCE, Can.; ROZOWSKY, Joel.; ZHENG, Deyou.; DU, Jiang.; KORBEL, Jan.; EMANUELSSON, Olof.; ZHANG, Zhengdong.; WEISSMAN, Sherman y SNYDER, Michael (2007). «What is a Gene, post-Encode? History and Updated Definition». *Genome Research* 17 (6): pp. 669–681. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.6339607>
- GILBERT, Walter (1992). «Vision of the Grail». En: *The Code of Codes*, editado por Daniel Kevles y Leroy Hood. Cambridge: Harvard University Press, pp. 83–97.
- GILBERT, Scott (2000). «Genes Classical and Genes Developmental: The Different Use of Genes in Evolutionary Syntheses». En: *The Concept of the Gene in Development and Evolution*, editado por Peter Beurton, Raphael Falk y Hans-Jörg Rheinberger. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 178–192. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511527296.010>
- GLUCKMAN, Peter.; HANSON, Mark.; BEEDLE, Alan.; BUKLIJAS, Tatjana y LOW, Felicia (2011). «Epigenetics of Human Disease». En: *Epigenetics: Linking Genotype and Phenotype in Development and Evolution*, editado por

- Benedikt Hallgrímsson y Brian Hall. Berkeley: University of California Press, pp. 398–423.
- GODFREY–SMITH, Peter (1999). «Genes and Codes: Lessons from the Philosophy of Mind?». En: *Where Biology meets Psychology: Philosophical Essays*, editado por Valerie Hardcastle. Cambridge: The MIT Press, pp. 305–331.
- GRIFFITHS, Paul y STOTZ, Karola (2006). «Genes in the Postgenomic Era». *Theoretical Medicine and Bioethics* 27 (6): pp. 499–521. doi: <https://doi.org/10.1007/s11017-006-9020-y>
- GRIFFITHS, Paul y STOTZ, Karola (2013). *Genetics and Philosophy. An Introduction*. Cambridge: Cambridge University Press. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511744082>
- HALL, Brian (2001). «The Gene is not Dead, merely Orphaned and seeking a Home». *Evolution & Development* 3 (4): pp. 225–228. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-142x.2001.003004225.x>
- HALL, Brian (2003a). «Evo–Devo: Evolutionary Developmental Mechanisms». *Int. J. Dev. Biol.* 47: pp. 491–495.
- HALL, Brian (2003b). «Unlocking the Black Box between Genotype and Phenotype: Cell Condensations as Morphogenetic (modular) Units». *Biology and Philosophy* 18: pp. 219–247. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1023984018531>
- HALL, Brian (2011). «A brief History of the Term and Concept Epigenetics». En: *Epigenetics: Linking Genotype and Phenotype in Development and Evolution*, editado por Benedikt Hallgrímsson y Brian Hall. Berkeley: University of California Press, pp. 9–13.
- HULL, David (1972). «Reduction in Genetics – Biology or Philosophy?». *Philosophy of Science* 39 (4): pp. 491–499. doi: <https://doi.org/10.1086/288470>
- HÜTTEMANN, Andreas y LOVE, Alan (2011). «Aspects of Reductive Explanation in Biological Science: Intrinsicity, Fundamentality, and Temporality». *British Journal for Philosophy of Science* 62: pp. 519–549. doi: <https://doi.org/10.1093/bjps/axr006>
- JABLONKA, Eva y RAZ, Gal (2009). «Transgenerational Epigenetic Inheritance: Prevalence, Mechanisms, and Implications for the Study of Heredity and Evolution». *The Quarterly Review of Biology* 84 (2): pp. 131–176. doi: <https://doi.org/10.1086/598822>

- JACOB, François (1970). *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*. Paris: Gallimard. [Trad. cast.: *La lógica de lo viviente. Una historia de la herencia*. Trad. de Joan Senent y M. Rosa Soler. Barcelona: Tusquets, 2014].
- JACOB, François y MONOD, Jacques (1961). «Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins». *J. Molec. Biol.* 3: pp. 318–356. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80072-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80072-7)
- JANZEN, F y PHILLIPS, P (2006). «Exploring the evolution of environmental sex determination, especially in reptiles». *J. Evol. Biol.* 19 (6): pp. 1775–1784. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2006.01138.x>
- JEFFERY, Constance (1999). «Moonlightning proteins». *TiBS* 24 (1): pp. 8–11. doi: [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(98\)01335-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(98)01335-8)
- JEFFERY, Constance (2003). «Multifunctional proteins: examples of gene sharing». *Ann. Med.* 35: pp. 28–35. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890310004101>
- JIMÉNEZ, Luis y MERCHANT, Horacio (coords.) (2003). *Biología celular y molecular*. México: Pearson.
- JOHANNSEN, Wilhelm (1909). *Elemente der exakten Erblichkeitslehre*. Jena: Gustav Fischer.
- KAMPOURAKIS, Kostas (2017). *Making Sense of Genes*. Cambridge: Cambridge University Press. doi: <https://doi.org/10.1017/9781316422939>
- KELLER, Evelyn Fox (2000). *The Century of the Gene*. Cambridge: Harvard University Press.
- KELLER, Evelyn Fox (2006). «Beyond the gene but beneath the skin». En: *Genes in Development. Re-reading the Molecular Paradigm*, editado por Eva Neumann-Held y Christoph Rehmann-Sutter. Durham: Duke University Press, pp. 290–312. doi: <https://doi.org/10.1215/9780822387336-012>
- KITCHER, Philip (1984). «1953 and all that. A Tale of Two Sciences». *The Philosophical Review* 93 (3): pp. 335–373. doi: <https://doi.org/10.2307/2184541>
- LEWONTIN, Richard (1998). *Gene, organismo e ambiente*. Roma: Laterza & Figli. [Trad. cast.: *Genes, organismo y ambiente. Las relaciones de causa y efecto en biología*. Trad. de Alberto Bixio. Barcelona: Gedisa, 2000].
- LODISH, Harvey.; BERK, Arnold.; KAISER, Chris.; KRIEGER, Monty.; BRETSCHER, Anthony.; PLOEGH, Hidde.; AMON, Angelika y SCOTT, Matthew (2000). *Molecular Cell Biology*. New York: W. H. Freeman and Company. [Trad.

- cast.: *Biología Celular y Molecular*. Trad. de Silvia Fernández Castelo, Fiorella Magani, Andrea Méndez y Sofía Pfeiffer. Buenos Aires: Panamericana, 2016].
- MARTÍN VILLUENDAS, Mariano (2019). «Una discusión en torno a los límites del concepto especie». *Revista de Humanidades de Valparaíso* 14: pp. 241–273. doi: <https://doi.org/10.22370/rhv2019iss14pp241-273>
- MORANGE, Michel (2002). *The Misunderstood Gene*. Cambridge: Harvard University Press.
- MORGAN, Thomas (1934). «The relation of genetics to physiology and medicine». En: *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922–1941*. Amsterdam: Elsevier, pp. 313–328.
- MÜLLER, Hermann (1922). «Variation due to change in the individual gene». *The American Naturalist* 56: pp. 32–50.
- MÜLLER, Hermann (1927). «Artificial transmutation of the gene». *Science* 66: pp. 84–87. doi: <https://doi.org/10.1126/science.66.1699.84>
- NOBLE, Denis (2006). *The Music of Life. Biology beyond Genes*. New York: Oxford University Press.
- NOBLE, Denis (2017). *Dance to the Tune of Life. Biological Relativity*. Cambridge: Cambridge University Press. doi: <https://doi.org/10.1017/9781316771488>
- OYAMA, Susan.; GRIFFITHS, Paul y GRAY, Russell (eds.) (2001). *Cycles of Contingency. Developmental Systems and Evolution*. Cambridge: The MIT Press.
- PORTIN, Peter (1993). «The Concept of the Gene: Short History and Present Status». *The Quarterly Review of Biology* 68 (2): pp. 173–223. doi: <https://doi.org/10.1086/418039>
- RHEINBERGER, Hans-Jörg (1995). «Genes: A Desunified View from the Perspective of Molecular Biology». En: *Gene Concepts and Evolution (Workshop), Preprint n°18*, editado por Peter Beurton, Wolfgang Lefèvre y Hans-Jörg Rheinberger. Berlin: Max Planck Institute for the History of Science, pp. 7–13.
- RHEINBERGER, Hans-Jörg y MÜLLER-WILLE, Staffan (2017). *The Gene. From Genetics to Postgenomics*. Chicago: The University of Chicago Press.
- SAKAI, Daisuke y TRAINOR, Paul (2009). «Traicher Collins syndrome: Unmasking the role of Tcof1/Treacle». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41 (6): pp. 1229–1232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.10.026>

- STOTZ, Karola.; GRIFFITHS, Paul y KNIGHT, Rob (2004). «How Biologists Conceptualize Genes: An Empirical Study». *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 35 (4): pp. 647–673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2004.09.005>
- VALDEZ, Benigno.; HENNIG, Dale.; SO, Rolando.; DIXON, Jill y DIXON, Michael (2004). «The Treacher Collins syndrome (TCOF1) gene product is involved in ribosomal DNA gene transcription by interacting with upstream binding factor». *PNAS* 101 (29): pp. 10709–10714. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0402492101>
- WATERS, Kenneth (1994). «Genes made Molecular». *Philosophy of Science* 61: pp. 163–185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.10.026>
- WATERS, Kenneth (2007). «Causes that Make a Difference». *The Journal of Philosophy* 104 (11): pp. 551–579. doi: <https://doi.org/10.5840/jphil2007104111>
- WATSON, James y CRICK, Francis (1953a). «Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid». *Nature* 171: pp. 737–738. doi: <https://doi.org/10.1038/171737a0>
- WATSON, James y CRICK, Francis (1953b). «Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid». *Nature* 171: pp. 964–967. doi: <https://doi.org/10.1038/171964b0>
- WEBER, Marcel (2006). «The Central Dogma as a Thesis of Causal Specificity». *Hist. Phil. Life. Sci.* 28: pp. 595–610.
- WOODWARD, James (2003). *Making Things Happen. A Theory of Causal Explanation*. New York: Oxford University Press. doi: 10.1093/0195155270.001.0001.



We are not our genes: Considerations about the molecular definition of gene

The molecular concept of gene has been subject, in recent decades, to a constant process of theoretical deconstruction. Despite of the many criticisms received, this concept still exists today as the main work stereotype. The objective of this paper will be to try to evaluate the validity and scope of the molecular concept of gene in light of the current state of biology. In order to do so, the work will be structured in three sections. In the first section the basic characteristics of the molecular concept of gene will be established. These characteristics will be articulated under four basic parameters: 1. Structural definition. 2. Functional definition. 3. Causal agency. 4. Causal specificity. In the second section, a detailed analysis of the structural and functional definition of the molecular concept will be carried out. In the third section, the points

concerning agency and causal specificity will be examined. From these considerations two conclusions can be drawn. Firstly, it is necessary to suspend the unrestricted validity of the molecular concept of gene. Secondly, that it is necessary to embrace more open definitions that allow dealing with the inherent complexity of biological phenomena.

Keywords: Function · Structure · Causal agency · Causal specificity.

No somos nuestros genes: consideraciones en torno a la definición molecular de gen

El concepto molecular de gen ha sido objeto, en las últimas décadas, de un constante proceso de deconstrucción teórica. Empero, a pesar de las múltiples críticas recibidas, este concepto pervive en la actualidad como el principal estereotipo de trabajo. El objetivo del presente artículo consistirá en tratar de evaluar la validez y el alcance del concepto molecular de gen a la luz del estado actual de la biología. Para ello, se estructurará el trabajo en tres secciones. En la primera sección se establecerán las características básicas del concepto molecular de gen, características que se articularán bajo cuatro parámetros básicos: 1. Definición estructural. 2. Definición funcional. 3. Agencia causal. 4. Especificidad causal. En la segunda sección se llevará a cabo un análisis pormenorizado de la definición estructural y funcional del concepto molecular. En la tercera sección se examinarán los puntos concernientes a la agencia y a la especificidad causal. De estas consideraciones se extraerán dos conclusiones. En primer lugar, que es necesario suspender la validez irrestricta del concepto molecular de gen. En segundo lugar, que es preciso acoger definiciones más abiertas que permitan lidiar con la inherente complejidad de los fenómenos biológicos.

Palabras Clave: Función · Estructura · Agencia causal · Especificidad causal.

MARIANO MARTÍN VILLUENDAS es doctorando del Programa de Postgrado en «Lógica y Filosofía de la Ciencia» de la Universidad de Salamanca (España). Es graduado en Filosofía y posee un máster en Lógica y Filosofía de la Ciencia. Los ámbitos de investigación que cultiva en la actualidad se relacionan con la Filosofía de la Biología y la Filosofía de la Ciencia. Ha publicado «Una discusión en torno a los límites del concepto especie». *Revista de Humanidades de Valparaíso* vol. 14 (2019): pp. 241–273.

INFORMACIÓN DE CONTACTO | CONTACT INFORMATION: Departamento de Filosofía, Lógica y Estética, Universidad de Salamanca, Avenida Francisco Tomás y Valiente S/N, 37007, Salamanca, España. e-mail (✉): mmvilluendas@gmail.com · iD: <https://orcid.org/0000-0002-6814-7346>.

HISTORIA DEL ARTÍCULO | ARTICLE HISTORY

Received: 15–January–2020; Accepted: 19–March–2021; Published Online: 30–March–2021

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO | HOW TO CITE THIS ARTICLE

Martín–Villuendas, Mariano (2021). «No somos nuestros genes: consideraciones en torno a la definición molecular de gen». *Disputatio. Philosophical Research Bulletin* 10, no. 16: pp. 103–137.

© Studia Humanitatis – Universidad de Salamanca 2021