



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

Programa de Doctorado en Lógica y Filosofía de la Ciencia

## **Tesis Doctoral**

**Representar e intervenir en Genética:  
análisis del desarrollo de la teoría y del  
concepto de *gen* desde el realismo  
experimental de Hacking**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Pedro Martínez Gómez**

Directoras

**Ana Cuevas Badallo**

**María Cerezo Lallana**

**Salamanca, 2021**



*Ajaione, Amaía y Olaía*



# Índice

<b>Introducción.....</b>	<b>7</b>
Motivación y objeto de la tesis.....	7
Estructura de la tesis.....	13
Metodología.....	19
Agradecimientos.....	25
<b>Capítulo 1. Representar e intervenir en ciencia: análisis de la actividad científica desde el realismo experimental de Hacking.....</b>	<b>27</b>
1.1. Antecedentes.....	27
1.1.1. La experimentación científica como objeto de estudio epistemológico en la filosofía de la ciencia.....	28
1.1.2. Representación e intervención en ciencia a través de la experimentación.....	32
1.2. Representación en ciencia.....	33
1.2.1. El sistema teórico asociado a la actividad científica: creación de modelos y teorías, establecimiento de conceptos, hipótesis y entidades teóricas.....	33
1.2.2. Racionalidad y realismo experimental: el realismo acerca de las teorías y las entidades.....	38
1.3. Intervención en ciencia a través de la experimentación.....	45
1.3.1. Experimentación, construcción de instrumentos y establecimiento de laboratorios.....	46
1.3.2. Creación de fenómenos y efectos, observación y medición de datos.....	54
1.4. Conclusiones.....	62
<b>Capítulo 2. Análisis de la Genética Clásica y de la representación del gen clásico.....</b>	<b>65</b>
2.1. Antecedentes biológicos y filosóficos.....	65
2.1.1. Introducción biológica .....	66
2.1.1.1. Antecedentes de Mendel.....	66

2.1.1.2. Las Leyes de Mendel y el nacimiento de la Genética.....	72
2.1.1.3. Desarrollo de la Genética Clásica.....	74
2.1.2. Análisis de la Genética Clásica desde la filosofía de la ciencia.....	78
2.2. Representación en la Genética Clásica.....	80
2.2.1. Los estudios sobre herencia de caracteres en la Pregonética y la ausencia de un concepto de <i>gen</i> .....	80
2.2.2. La conformación del <i>gen clásico</i> como entidad teórica.....	81
2.2.3. Representación del <i>gen clásico</i> como entidad material.....	85
2.2.4. Realismo experimental en Genética Clásica: el <i>gen funcional</i> .....	87
2.3. Intervención en la Genética Clásica.....	89
2.3.1. Experimentación en la Genética Clásica.....	89
2.3.1.1. La nueva perspectiva experimentalista de Mendel y el nacimiento de la Genética.....	90
2.3.1.2. Redescubrimiento experimental de las Leyes de Mendel y primer desarrollo experimental del <i>gen clásico</i> .....	92
2.3.1.3. Desarrollo experimental del <i>gen clásico</i> a través del establecimiento de laboratorios genéticos y el uso de instrumentos.....	96
2.3.2. Observación en la Genética Clásica.....	99
2.3.2.1. Genética Mendeliana.....	100
2.3.2.2. Genética Cuantitativa y Síntesis Moderna de la evolución.....	102
2.3.2.3. Teoría cromosómica de la herencia.....	105
2.4. Conclusiones.....	106
<b>Capítulo 3. Análisis de la Genética Molecular y la Genómica y de la representación del <i>gen molecular</i>.....</b>	<b>109</b>
3.1. Antecedentes biológicos y filosóficos.....	109
3.1.1. Introducción biológica.....	110
3.1.1.1. Descubrimiento de la estructura del ADN y nacimiento de la Genética Molecular.....	110

3.1.1.2. Establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular y descifrado del código genético.....	113
3.1.1.3. Manipulación del ADN y análisis de la transcripción y el procesamiento del ARN en el nacimiento de la Genómica.....	117
3.1.1.4. El Proyecto Genoma Humano.....	120
3.1.2. Análisis de la Genética Molecular y la Genómica desde la filosofía de la ciencia.....	123
3.2. Representación en la Genética Molecular y Genómica.....	129
3.2.1. Representación del <i>gen</i> como entidad material de naturaleza química y molecular.....	129
3.2.2. Genocentrismo y naturaleza determinista del <i>gen molecular</i> .....	132
3.2.3. La controversia en torno al uso del término “dogma” en el DCBM.....	136
3.2.4. Conflicto entre evidencia experimental y predicción teórica en la secuenciación del genoma humano.....	139
3.2.5. Influencia del medio en la naturaleza y expresión del <i>gen molecular</i> .....	143
3.3. Intervención en la Genética Molecular y la Genómica.....	147
3.3.1. Experimentación en la Genética Molecular y la Genómica.....	147
3.3.1.1. La base experimental del descubrimiento de la estructura del ADN y establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular.....	148
3.3.1.2. El laboratorio genómico: tecnología del ADN recombinante, clonación, secuenciación y amplificación del ADN.....	151
3.3.1.3. Desarrollo experimental del concepto de expresión génica.....	155
3.3.2. Observación en la Genética Molecular y la Genómica.....	157
3.3.2.1. Genética Directa.....	158
3.3.2.2. Genética Inversa.....	159
3.3.2.3. Genómica Cuantitativa.....	159
3.4. Conclusiones.....	161

<b>Capítulo 4. Análisis de la Posgenómica y de la representación del <i>gen posgenómico</i></b> .....	<b>163</b>
4.1. Antecedentes biológicos y filosóficos .....	163
4.1.1. Introducción biológica.....	164
4.1.1.1. El Proyecto ENCODE.....	164
4.1.1.2. Nuevos efectos moleculares de la Posgenómica.....	169
4.1.1.2.1. Nuevos efectos relacionados con el genoma.....	171
4.1.1.2.2. Nuevos efectos no relacionados con el genoma.....	175
4.1.1.3. Edición génica.....	178
4.1.2. Análisis de la Posgenómica desde la filosofía de la ciencia.....	181
4.2. Representación en la Posgenómica.....	186
4.2.1. La pluralidad del <i>gen posgenómico</i> como entidad material.....	186
4.2.2. Genocentrismo y edición génica.....	189
4.2.3. Esencialidad del <i>gen posgenómico</i> como entidad material.....	190
4.2.4. La perspectiva posgenómica en la interacción con el medio.....	191
4.3. Intervención en la Posgenómica .....	195
4.3.1. Experimentación en la Posgenómica.....	195
4.3.1.1. Análisis masivo de genomas y transcriptomas y edición génica.....	196
4.3.1.2. El laboratorio posgenómico: interconexión con plataformas tecnológicas y eliminación de errores.....	201
4.3.1.3. Nuevas orientaciones experimentales en el objeto de análisis genético.....	206
4.3.1.3.1. Experimentación con especies no modelo a nivel de individuos.....	206
4.3.1.3.2. Experimentación a nivel celular.....	207
4.3.2. Observación en la Posgenómica.....	210
4.3.2.1. Observación y medición de datos como fenómeno codificado y creación de bases de datos: la nueva ciencia del <i>Big Data</i> .....	210

4.3.2.2. Desarrollo de algoritmos matemáticos específicos: el nacimiento de la bioinformática.....	215
4.3.2.3. Genética Inversa y edición génica.....	218
4.4. Conclusiones.....	219
<b>Capítulo 5. Implicaciones epistemológicas y ontológicas de la Posgenómica en el desarrollo de la Genética y el concepto de genoma posgenómico definido como <i>perfil celular</i>.....</b>	<b>221</b>
5.1. Implicaciones epistemológicas de la Posgenómica para el desarrollo de la Genética.....	221
5.1.1. Extensión celular del genoma posgenómico definido como <i>perfil celular</i> .....	221
5.1.2. Pluralismo metodológico e indeterminismo epistémico en el análisis del <i>perfil celular</i> .....	227
5.2. Implicaciones ontológicas de la Posgenómica para la caracterización de la naturaleza del <i>perfil celular</i> y el establecimiento de nuevos principios teóricos en Genética.....	230
5.2.1. El <i>perfil celular</i> como sistema holístico, estocástico y complejo.....	231
5.2.2. Esencialidad del <i>perfil celular</i> heredado y expresado.....	239
5.2.3. La interacción del <i>perfil celular</i> con el medio y la nueva perspectiva evolutiva.....	241
5.3. Conclusiones.....	250
<b>Conclusiones finales.....</b>	<b>253</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>263</b>



## Introducción

### Motivación y objeto de la tesis

Podemos describir a la Genética como la disciplina científica que da cuenta de la herencia de los caracteres en seres vivos: por qué la descendencia se parece a los progenitores y por qué los hermanos se parecen entre sí pero no se parecen del todo a la vez. Si bien sobre esta transmisión de caracteres, tanto en plantas y animales como en humanos, se ha especulado desde hace más de dos mil años, el término de herencia asociado a cuestiones biológicas data del siglo XVI y fue usado por primera vez en Francia para referirse a monstruosidades o enfermedades en seres humanos transmitidas de unos individuos a sus descendientes. Pero fue el monje austriaco Gregor Johann Mendel quien en 1866 sentó las bases de la Genética como disciplina científica al ser el primero en realizar un experimento controlado para dar respuesta a la cuestión de la herencia de caracteres y proponer unas leyes sobre esta herencia de caracteres en plantas aplicables a otros seres vivos. Sin embargo, tuvieron que pasar 34 años hasta que al inicio del siglo XX botánicos como Hugo de Vries, Carl Franz Correns y Erich von Tschermak redescubrieron y reanalizaron estas leyes de la herencia de Mendel. A partir de esta fecha se crea lo que puede denominarse Genética Clásica que se compromete con una nueva e innovadora noción discreta de *gen* como factor responsable de la herencia que se encontraba localizado en los cromosomas del núcleo de las células.

Posteriormente, con el descubrimiento en 1953 de la estructura del ácido dextrirribonucleico (ADN), que ya se sabía que era el responsable de la herencia de los caracteres, se puede hablar de una molecularización de la Genética y del *gen* en lo que se denomina la Genética Molecular. Durante los años 60 a partir del establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular (DCBM) que daba cuenta del flujo de información genética del ADN al ácido ribonucleico (ARN) y las proteínas,

## INTRODUCCIÓN

se desarrollan técnicas de manipulación y secuenciación del ADN que permitieron conocer su secuencia exacta de bases en lo que se denomina una nueva etapa Genómica. La secuenciación del genoma completo del ser humano dentro del Proyecto Genoma Humano (PGH) en 2001 representó el principal hito de la Genómica. Sin embargo, los resultados experimentales mostraron una serie de conflictos entre las predicciones teóricas basadas en los axiomas de la Genómica y los resultados experimentales del PGH. Aunque concebido como fin último de la Genómica, el PGH, representó el inicio de una nueva Posgenómica con una mayor capacidad explicativa de los nuevos resultados experimentales encontrados en torno a la herencia de los caracteres.

El término “posgenómica” hace alusión a que es una etapa mucho más pluralista a nivel experimental y de conceptos. Un rasgo característico de esta etapa es la incorporación de nuevos métodos de análisis masivo y edición tanto de ADN como de ARN. Además, destacamos el proyecto ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements* en inglés) que es una continuación del mencionado PGH para dar cuenta del significado de todas las secuencias de ADN no sólo de las que codificaban para el *gen*. Desde el ámbito tanto científico como filosófico diferentes autores hablan de una crisis de la Genómica en el nuevo contexto posgenómico. Nos encontramos, según científicos como Evan Charney (2012), Mark B. Gerstein (Gerstein y col., 2007), o Vittorio Sgaramella y Paola Astolfi (Sgaramella y Astolfi, 2010) y filósofos como Eva Jablonka (Jablonka y Lamb, 2005), Paul Griffiths y Karola C. Stotz (Griffiths y Stotz, 2006), Raphael Falk (Falk, 2009) o Petter Portin (Portin, 2009), ante una nueva revolución biológica similar a la originada con el descubrimiento de la estructura del ADN en los años 50.

Para evaluar la profundidad de esta posible revolución posgenómica, desde mi punto de vista se hace necesario analizar el impacto que las evidencias experimentales han tenido en del desarrollo de la Genética incluyendo la Genética Clásica y Molecular

## INTRODUCCIÓN

además de la Genómica y la Posgenómica atendiendo a la naturaleza y alcance de los avances en la propia teoría y el concepto de *gen*. Este análisis debe realizarse a partir de los resultados de la experimentación utilizando las herramientas que desde la filosofía de la ciencia se han desarrollado para analizar las diferentes disciplinas científicas y los conceptos asociados a sus teorías.

Pretendo abordar la Genética como una única disciplina científica desde Mendel hasta nuestros días, con el objetivo fundamental de analizar el desarrollo de la teoría y del concepto de *gen* desde la perspectiva de los desarrollos y resultados experimentales obtenidos. En este contexto, la pregunta a la que tratará de responder esta tesis doctoral es cómo los experimentos realizados en torno a la herencia de caracteres han afectado al concepto de *gen* y a los principios teóricos de la propia Genética (incluyendo Genética Clásica, Molecular y Genómica y Posgenómica). Se pretende atender desde un punto de vista filosófico al desarrollo de la Genética y a la naturaleza y alcance de los avances más recientes.

Este análisis conceptual de la Genética como un todo quiere ir más allá de lo que autores como Alfred Rosenberg (Rosenberg, 1985), Kenneth Waters (Waters, 1994), Philip Kitcher (Kitcher, 2003), Griffiths y Stotz (2006), Falk (2009) o Portin (2009) han llevado a cabo. Estos autores se han centrado en analizar de forma separada y parcial diferentes etapas del desarrollo de esta disciplina científica. El análisis global de la Genética va a permitir tener una visión completa del desarrollo de la disciplina y del concepto de *gen* que va a ser a la vez muy útil para analizar la presente etapa Posgenómica. Esta perspectiva global ayudará también a evaluar si realmente estamos hablando de una revolución similar a la que se produjo con la molecularización del *gen*, además de propiciar herramientas para cuantificar los cambios que se están produciendo y evaluar su impacto en el quehacer de los científicos.

Las primeras aproximaciones desde la filosofía de la ciencia al análisis global del desarrollo de la Genética y del concepto de *gen* se han realizado apuntado como

## INTRODUCCIÓN

herramienta filosófica un análisis de tipo historicista basado en el cambio de teorías o paradigmas científicos propuesto por Thomas S. Kuhn en su libro *La Estructura de las Revoluciones Científicas*. Aunque el análisis de las posibles revoluciones kuhnianas no se han realizado en profundidad. Tampoco se ha estudiado el impacto de estas posibles revoluciones, ni se ha analizado siquiera si realmente existían estas revoluciones que habían sido descritas más desde la intuición que desde el análisis riguroso y global de la Genética como disciplina científica. Richard Strohman (1997) y Portin (2015) indican en sus artículos esta posibilidad, pero sin llegar a desarrollarla, únicamente expresada como mera intuición. Por otro lado, Mark Hyman (2004), Borja Vargas y Manuel Varela (2013) hablan de cambio de paradigma kuhniano refiriéndose a las enfermedades genéticas en la nueva perspectiva molecular y posgenómica, pero también únicamente expresada como mera intuición y sin realizar un análisis en profundidad. Además, Sgaramella y Astolfi (2010) y Willian Rice (2014) usan el término “paradigma” para describir el paso de la Genómica a la Posgenómica, pero sin citar a Kuhn.

Este análisis kuhniano fue también evaluado inicialmente en el comienzo de esta investigación (Martínez-Gómez y col., 2015; 2018). Sin embargo, a mi juicio, presenta la dificultad de parecer demasiado radical en sus planteamientos de evolución de la ciencia mediante cambios de paradigma para el caso de la Genética. Además, durante estas indagaciones iniciales se constató en la Genética Clásica y Molecular y la Genómica un avance progresivo asociado a los nuevos resultados experimentales obtenidos, extrapolable también al desarrollo de la Posgenómica. Otra dificultad adicional radica en los problemas para caracterizar la Genética como paradigma y clarificar los componentes explicitados por Kuhn, generalizaciones simbólicas, modelos, valores normativos y ejemplares del paradigma (Kuhn, 1962). Si bien los ejemplares de la teoría pueden ser claramente identificados, los otros componentes como generalizaciones simbólicas, modelos o valores normativos son más difíciles de identificar. Finalmente, el concepto de “inconmensurabilidad” de los

## INTRODUCCIÓN

paradigmas o las teorías es un concepto difícil de desarrollar en el caso de la Genética. Sin embargo, el análisis de los diferentes hitos que caracterizan al desarrollo de la Genética me llevó a constatar el carácter netamente experimental de estos hitos que han propiciado el desarrollo de la teoría y de los diferentes conceptos de *gen* utilizados por los genetistas.

Ante la perspectiva limitada del análisis kuhniano, y atendiendo a la diversidad de matices metodológicos, experimentales y conceptuales que se ha podido observar en un primer análisis del desarrollo de la Genética y del concepto de *gen* desde Mendel hasta nuestros días, una concepción que tenga en cuenta los desarrollos teóricos posibilitados por los nuevos recursos experimentales, al modo que hacen autores como Ian Hacking, parece la más adecuada y rica para nuestro propósito de examinar filosóficamente el desarrollo de la Genética y del concepto de *gen*. De hecho, la Genética ha mostrado una fuerte transformación y progreso a partir de los métodos experimentales usados que se ha traducido en una manera de concebir y representar el *gen*. Por tanto, se indagará, en primer lugar, si esta aproximación experimentalista del desarrollo de la Genética como teoría científica y la evolución del concepto de *gen* es más fértil.

A pesar del reciente interés en la filosofía experimentalista de Hacking, no hay trabajos sobre su aplicación en biología y los trabajos basados en sus reflexiones filosóficas han sido dirigidos a otros campos de la ciencia en direcciones insuficientes para nuestro análisis de la Genética. El análisis de la ciencia realizado por Hacking se centró en la Física incluyendo diferentes disciplinas como la Óptica, la Termodinámica o la Física Atómica. Por tanto, otra novedad principal de la tesis ha sido el abordaje pionero del desarrollo de la Genética y de la representación del *gen* desde la perspectiva experimentalista de Hacking.

De acuerdo con la concepción hackiana del desarrollo de la ciencia desarrollada fundamentalmente en la obra *Representing and Intervening: Introductory Topics in*

## INTRODUCCIÓN

*the Philosophy of Natural Science* (traducida al español como *Representar e intervenir*) publicada en 1983, el experimento tiene una "vida propia" en la ciencia que es independiente de la "teoría". La empresa científica, según Hacking, tiene dos grandes objetivos: la construcción teórica (representación) y el experimento (intervención): las teorías tratan de decir cómo es el mundo, el experimento lo modifica para estudiarlo (Hacking, 1983: 49). Los científicos tienen que representar para intervenir a través de sus experimentos, e intervienen de forma mayoritaria a partir de estas representaciones. En esta tesis trataré pues de analizar cómo los científicos han representado al *gen* desde su primera descripción llevada a cabo por Mendel en 1866 como una entidad teórica y cómo han intervenido en la naturaleza para conocerlo mejor.

El realismo experimental de Hacking analiza el problema del avance del conocimiento científico desde la doble perspectiva en relación con el pensamiento y la actividad de representar (crear modelos, teorías o entidades) y en relación con la intervención (transformación del mundo a través de la experimentación). Representamos para intervenir e intervenimos a la luz de las representaciones. Los modelos y las teorías constituyen la representación de los hechos científicos y la experimentación consiste en la intervención en estos hechos. Además, según Hacking, las entidades teóricas constituyen la representación de los hechos científicos y la experimentación consiste en la intervención en estos hechos.

La evolución de la representación y la experimentación (intervención) ha sido clave en el desarrollo de la Genética. Además, la concepción de Hacking puede ayudar a comprender y cuantificar los cambios que se han producido y se están produciendo en Genética, ya que a lo largo de su historia la intervención ha precedido en la mayoría de los casos a la teoría. Este análisis filosófico aportará, además, una nueva perspectiva experimental y experimentalista a la comprensión de la generación de conocimiento científico en Genética no explorada hasta ahora. Va a permitir analizar

## INTRODUCCIÓN

de forma precisa el desarrollo de la Genética como disciplina científica en torno a la representación del *gen*. Este análisis de la representación del *gen* permitirá desde el origen de la Genética como disciplina entender el concepto de *gen* más ampliamente compartido por la comunidad científica con base sobre todo en los hallazgos experimentales. Con esta perspectiva histórica exploraremos también de forma pionera las principales implicaciones epistemológicas y ontológicas de la Posgenómica en el desarrollo de la Genética y del concepto de *gen*.

Por tanto, utilizaremos como herramienta el análisis filosófico derivado del realismo experimental defendido por Hacking, analizando la influencia de la experimentación en los principios teóricos de la Genética y en el concepto de *gen* como entidad responsable de la herencia de caracteres. La propuesta de Hacking nos permitirá abordar la cuestión de hasta qué punto los desarrollos en el plano experimental pueden haber cambiado la concepción teórica de esta herencia. Se llevará a cabo un análisis histórico de la Genética y del concepto de *gen* desde la perspectiva de la experimentación. A su vez, se intentará mostrar que las diferentes técnicas experimentales dan lugar a nuevas maneras de abordar aspectos epistemológicos (cómo se puede conocer a través de la Genética) así como ontológicos (qué son los fenómenos genéticos y hereditarios).

### **Estructura de la tesis**

En esta tesis se quiere realizar un análisis de la Genética y del concepto de *gen* desde la perspectiva experimentalista de Hacking con especial énfasis en la presente etapa Posgenómica. Para ello su estructura se conforma en cinco capítulos además de la introducción y las conclusiones finales, divididos en una serie de apartados que están al servicio del objeto de la tesis. En el primer capítulo se aborda el contexto filosófico para el posterior análisis de la Genética desde la perspectiva de la experimentación científica. Posteriormente se procederá en el capítulo segundo al análisis de la

## INTRODUCCIÓN

Genética y del concepto de *gen* durante la Genética Clásica. El capítulo tercero se centrará en la Genética Molecular y la Genómica mientras que el capítulo cuarto abordará el análisis del concepto de *gen* en la Posgenómica. Finalmente, en el capítulo quinto se discutirán las principales implicaciones epistemológicas y ontológicas de la Posgenómica en el desarrollo de la Genética y del concepto de *gen*.

El primer capítulo es netamente filosófico. En este capítulo se abordará el marco filosófico desde el que se desarrolla la tesis, necesario para el análisis de la Genética y el concepto de *gen* desde Mendel hasta nuestros días en la Posgenómica. En este capítulo se presentarán las ideas fundamentales de la filosofía de Hacking en relación con el análisis experimental de la actividad científica. El programa de Hacking plantea una nueva discusión sobre los fundamentos del conocimiento científico centrándose en el papel del experimento en el desarrollo de cualquier disciplina científica. Su realismo experimental, como hemos comentado, analiza el problema del desarrollo científico desde una doble perspectiva. Por un lado, en relación con la actividad de pensar y representar, Hacking habla del sistema teórico asociado a la actividad científica que incluye la creación de modelos y teorías, y el establecimiento de conceptos, hipótesis y entidades teóricas. Por otro lado, en relación con la intervención o la transformación del mundo a través de la experimentación, Hacking trata sobre la construcción de instrumentos y el establecimiento de laboratorios. Esta intervención nos permite, a juicio de Hacking, crear nuevos fenómenos experimentales que en algunos casos pueden ir en sentido diferente al de la teoría en lo que denomina efectos experimentales. Mientras que las teorías tratan de decir cómo es el mundo, el experimento lo cambia para estudiarlo, dando lugar en esa intervención a efectos que pueden suscitar una nueva teoría y una nueva forma de representar.

Según Hacking, existe una intrínseca relación entre la teoría (representación) y el experimento o la práctica (intervención). Los científicos representan para intervenir e intervienen a la luz de las representaciones. Este binomio

## INTRODUCCIÓN

representación/intervención será el que marque la estructura de los capítulos centrales de la tesis dedicados al análisis de la Genética y del concepto de *gen*. La división entre Genética Clásica (capítulo segundo), Genética Molecular y Genómica (capítulo tercero) y Posgenómica (capítulo cuarto) es cronológica, pero se basa, de acuerdo con la orientación experimentalista de la tesis, en el análisis de los principales hitos experimentales llevados a cabo. Se discutirá cómo, a partir de estos hitos experimentales, ha ido evolucionando la teoría Genética y la representación del *gen* como factor determinante de la herencia.

El capítulo segundo (Genética Clásica) junto al tercero (Genética Molecular y Genómica) y cuarto (Posgenómica) presentan el análisis filosófico experimentalista del desarrollo de la Genética y del concepto de *gen* desde Mendel hasta la actualidad analizado como un todo. Estos tres capítulos se estructuran de forma similar en cuatro apartados: 1) antecedentes biológicos y filosóficos, 2) análisis de la representación del *gen* en cada una de estas etapas que conforman la Genética, 3) análisis de la intervención en cada etapa, y finalmente se incluirá 4) un apartado de conclusiones en cada uno de los capítulos.

Los antecedentes biológicos y filosóficos de estos tres capítulos son también netamente bibliográficos, incluyendo una discusión de la literatura relevante. Por un lado, se realiza una introducción biológica donde se analiza un gran número de trabajos científicos de tipo biológico, con un enfoque multidisciplinar historicista, biológico, molecular y celular. Se trata de estudiar los principales hitos experimentales que han contribuido al desarrollo de la teoría Genética y del concepto de *gen* en cada etapa. Además, en estos antecedentes se ha incluido un análisis de las diferentes etapas de la Genética desde la filosofía de la ciencia. Después de la exposición de estos antecedentes biológicos y filosóficos, en un segundo apartado se analizan la representación (desarrollo de teoría y modelos) del *gen* en la Genética Clásica (capítulo segundo), la Genética Molecular y Genómica (capítulo tercero) y la Posgenómica

## INTRODUCCIÓN

(capítulo cuarto). En el tercer apartado de cada uno de los tres capítulos centrales de la tesis, se propone un análisis experimentalista *per sé* del desarrollo de la intervención a través de los experimentos en la Genética Clásica (capítulo segundo), la Genética Molecular y Genómica (capítulo tercero) y la Posgenómica (capítulo cuarto), dónde se han propuesto conclusiones metodológicas al problema del efecto de la crisis Posgenómica en la teoría Genética. Finalmente, las conclusiones extraídas en el análisis de cada etapa permitirán introducir el capítulo siguiente en consonancia con el análisis global que pretendo hacer de la Genética como una misma disciplina en todas sus etapas de desarrollo experimental y teórico.

El segundo capítulo aborda el análisis de la Genética Clásica y el concepto de *gen clásico* en el periodo que abarca desde la publicación de las leyes de Mendel en 1866 al descubrimiento de la estructura del ADN en 1953. Partiendo de los experimentos de Mendel, el desarrollo teórico de la Genética Clásica durante este periodo ha sido precedido de una serie de resultados experimentales. Los resultados experimentales han marcado el desarrollo de la Genética Clásica sentando sus bases teóricas incluyendo como principales hitos el establecimiento de la Leyes de Mendel en 1866 y su redescubrimiento experimental y reanálisis en 1900. Posteriormente, los experimentos en mosca de la fruta a principios del siglo XX produjeron la primera gran extensión de la Genética Clásica en lo que se denominó la teoría cromosómica de la herencia. Con esta extensión de la Genética, se introdujo por primera vez el uso de instrumentos desarrollados en otras disciplinas en los estudios genéticos. La Genética pasó a ser una ciencia de laboratorio cada vez más sofisticada con nuevos instrumentos y nuevas necesidades de organización de la actividad experimental. Posteriormente, de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos, el *gen clásico* pasó a ser una unidad de recombinación y mutación localizada en los cromosomas para finalmente caracterizarse como una unidad funcional cuya función dependía de su estructura, no conocida en esa época.

## INTRODUCCIÓN

En el tercer capítulo se continuará con el análisis del desarrollo de la Genética Molecular y la Genómica y la representación del *gen molecular* también desde una perspectiva experimentalista en el periodo que abarca desde el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953 hasta la presentación del primer borrador del Genoma Humano en el año 2001. Los términos Genética Molecular y Genómica se han utilizado de forma indistinta en la literatura científica y filosófica. Sin embargo, desde el punto de vista de la representación y la experimentación se podría hacer una división entre ambas. La Genética Molecular abarca desde el descubrimiento de la estructura de ADN y el establecimiento del DCBM con la consideración del *gen* como un fragmento de ADN hasta el comienzo de las técnicas de análisis y secuenciación del ADN y el ARN, dónde los *genes* pasan a ser una secuencia de bases en la Genómica. Los principales hitos de la Genética Molecular incluirían el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953, el establecimiento del DCBM en 1958 y el descifrado del código genético que comenzó en 1961. La molecularización del *gen* supuso un nuevo planteamiento experimental al incluir la necesidad de nuevos instrumentos específicos cada vez más sofisticados para la observación a nivel de molécula de ADN.

La Genómica comenzaría en 1962 con el desarrollo de las técnicas de manipulación del ADN (en la denominada tecnología del ADN recombinante) y el comienzo de los análisis experimentales de la transcripción y el procesamiento del ARN. Entre sus principales hitos experimentales destacan el desarrollo de técnicas de secuenciación del ADN en 1975 y de amplificación en 1987 mediante la técnica de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Además, a nivel de ARN cabe subrayar la descripción del ARN mensajero en 1960, la existencia de una nueva clase de ARNs pequeños en 1993 o el fenómeno de regulación transcripcional mediante el empalme alternativo (*alternative splicing*) en 2001. La Genómica se consolida como una ciencia de laboratorio con unos requerimientos cada vez más sofisticados y específicos, diferentes del resto de laboratorios de biología. El ejemplo de esta nueva organización de

## INTRODUCCIÓN

laboratorios es el PGH, cuyo objetivo principal era conocer la secuencia completa de ADN del genoma del ser humano.

Tanto la Genética Molecular como la Genómica se han abordado conjuntamente en un único capítulo (el tercero) debido a la brevedad de la primera y la gran imbricación de ambas. Sin embargo, atendiendo al marco de análisis realizado con una concepción experimentalista, se ha visto conveniente hacer esta distinción y se han realizado discusiones específicas de cada una de estas etapas.

En el cuarto capítulo se aborda la Posgenómica, que abarca el periodo que va desde la presentación del primer borrador del Genoma Humano en el año 2001 hasta nuestros días. Los principales hitos experimentales que marcan el desarrollo de esta etapa son, por un lado, el proyecto ENCODE, cuyos primeros resultados se presentaron en el año 2004. Este proyecto, que aún continúa activo, se centra en la caracterización del genoma del ser humano desde la perspectiva de los ARNs expresados. Además, se indagará, como hito experimental importante, en la descripción de los nuevos fenómenos moleculares relacionados con la herencia surgidos a partir de ENCODE que están afectando al concepto de *gen molecular* y a la teoría Genómica.

La síntesis realizada en este capítulo cuarto presenta también en la introducción biológica una exposición de los principales hitos experimentales de la Posgenómica que están propiciando un cambio de perspectiva en los análisis genéticos y en el concepto de *gen*. Estos hitos serán analizados como efectos moleculares, ya que de acuerdo con el al realismo experimental de Hacking van a representar nuevos fenómenos creados a partir de la experimentación que contravienen la teoría Genómica y la representación que se establece del *gen*. El análisis de estos efectos experimentales servirá de base para la discusión de los procesos de intervención y representación en la Posgenómica. Además, su análisis ha propiciado una perspectiva filosófico-biológica no explorada hasta la fecha que permite reflexionar de forma genuina sobre la intervención y la representación en Posgenómica. Además, se incluye

## INTRODUCCIÓN

en este capítulo el análisis de las nuevas metodologías de edición génica como un desarrollo posgenómico con una naturaleza genocentrista que va en dirección contraria a las propuestas más pluralistas emanadas de ENCODE.

El capítulo quinto contiene la interpretación de las implicaciones de la Posgenómica en la propia Genética y el concepto de *gen*. En primer lugar, se analizan algunas de las implicaciones epistemológicas (con base en los análisis de la intervención en Genética) de la Posgenómica en el desarrollo de la Genética. Además, en este capítulo, se estudiarán las principales implicaciones ontológicas (en función de las distintas representaciones del *gen* llevadas a cabo durante el desarrollo de la Genética) de la Posgenómica para el concepto de genoma posgenómico como conjunto de *genes*. Se explorarán los cambios en los principios de la Genética, y se propondrá una caracterización del nuevo marco teórico y experimental para la Genética y para el concepto de genoma posgenómico representado como *perfil celular*.

Finalmente, el último capítulo de conclusiones finales incluye los avances que se pueden hacer a partir de la tesis y su aplicación en la práctica científica y en otros ámbitos de la filosofía de la ciencia.

### **Metodología**

Al describir la metodología de trabajo utilizada en esta tesis debemos tener en cuenta el carácter interdisciplinar de la misma (histórico, biológico y filosófico) consistente en: a) la organización histórica de la evolución de la Genética como disciplina científica a partir de los principales experimentos que han contribuido a su desarrollo; b) la selección de los principales resultados empíricos a nivel molecular y celular en la Genómica y la Posgenómica mediante la revisión de bibliografía científica especializada; y c) el análisis conceptual de la Genética y la evolución del concepto de *gen*, usando como herramienta filosófica la concepción de Hacking.

## INTRODUCCIÓN

Sin embargo, debe quedar claro que esta tesis doctoral no es una tesis ni de tipo histórico ni biológico. Es una tesis de filosofía en la que el objetivo principal es la reflexión filosófica en torno a la Genética Clásica y Molecular, la Genómica y la Posgenómica. Tanto la información recabada en Genética Clásica como Molecular además de en Genómica y Posgenómica se analiza desde una concepción que pone especial hincapié en el papel de los experimentos a la hora de aumentar nuestro conocimiento acerca de ciertos aspectos de la realidad y permitirnos así representaciones teóricas de los mismos. Este análisis filosófico es la razón de ser de la tesis doctoral considerando los aspectos históricos y biológicos al servicio de la reflexión filosófica en los términos experimentalistas de Hacking.

A este respecto el esquema de reflexión hackiano a seguir es el de reflexionar sobre la representación que se ha hecho del concepto de *gen* en Genética desde sus inicios y la posterior intervención. Además, esta reflexión en torno a la representación y la intervención como base del quehacer de los genetistas va a permitir extrapolar las principales implicaciones de tipo epistemológico y ontológico para dilucidar cómo se ve afectada la intervención en Genética y la representación del *gen* en la presente etapa Posgenómica.

Las fuentes bibliográficas de tipo filosófico utilizadas en la tesis constan de tres tipos de materiales: a) reflexiones de Hacking sobre la actividad científica desde la perspectiva de la experimentación; b) propuestas desde el *Nuevo Experimentalismo* de diferentes autores como Robert Ackerman o Deborah Mayo, y c) antecedentes desde la filosofía de la ciencia al análisis de la Genética y el concepto de *gen* en la Genética Clásica y Molecular, la Genómica y la Posgenómica.

Al abordar la prolífica obra de Hacking, el análisis se centrará únicamente en sus trabajos en torno al análisis de la experimentación como base del quehacer científico. Se han tomado como principales obras para afrontar este análisis su libro *Representar e intervenir* (1983) y el capítulo “The Self-Vindication of the Laboratory

## INTRODUCCIÓN

Sciences” publicado en el libro *Science as Practice and Culture* (1992). Además, destaca la útil información extraída de la tesis doctoral de Mercedes Iglesias de Castro titulada *Intervención y Efectos en Ian Hacking* (2003) y el libro *La observación científica en Ian Hacking. Una cualidad diversa y autónoma de la teoría* de María Fernanda González Osorio (2015). Estas fuentes primarias consultadas se han completado con el resto de trabajos publicados por Hacking en torno a la experimentación científica, además de otros artículos en revistas nacionales o internacionales de diferentes autores que discuten el realismo experimental de Hacking.

Por otro lado, se han utilizado como guía diferentes ensayos de los autores más representativos de la corriente del *Nuevo Experimentalismo* entre los que destaca como fuente primaria de información el libro *Error and the Growth of Experimental Knowledge* de Mayo (1996) o el libro *Data, Instruments and Theory. A Dialectical Approach to Understanding Science* de Ackermann, además de otros artículos científicos publicados sobre todo en revistas internacionales utilizadas como fuente de información secundaria para completar los aspectos más importantes del análisis del *Nuevo Experimentalismo*.

Se parte, en el primer capítulo de un análisis del realismo experimental de Hacking, que tiene en cuenta, en primer lugar, la intervención de los científicos mediante la experimentación, la construcción de instrumentos, el establecimiento de laboratorios, la creación de fenómenos y efectos, y la observación y medición de datos; acciones todas estas que permiten un segundo, y fundamental, paso en la ciencia: la representación, con la creación de modelos y teorías, y el establecimiento de conceptos, hipótesis y entidades teóricas, todo ello desde una concepción del realismo alejada de las versiones más habituales. Estos aspectos serán utilizados en el posterior análisis conceptual del desarrollo de la Genética y del *gen*. Este análisis de la actividad

## INTRODUCCIÓN

científica ha servido de armazón conceptual para abordar el objeto de la tesis: el análisis del desarrollo de la Genética y del concepto de *gen*.

Además, como antecedentes filosóficos se han analizado las aproximaciones desde la filosofía de la ciencia al análisis de la Genética tomando como referencia principal el libro *Genetics and Philosophy. An Introduction* de Griffiths y Stotz (2013). También han sido utilizadas un elevado número de referencias que denominamos secundarias consistentes en artículos filosóficos en muy diferentes revistas nacionales e internacionales entre las que destacamos *History of Philosophy of the Life Science* o *Philosophy of Science*.

Por otro lado, al hablar de los antecedentes biológicos de los capítulos segundo, tercero y cuarto y abordar el desarrollo de la Genética desde sus comienzos en 1866, además de analizar los avances más importantes hasta el año 2021, el volumen de las referencias a incluir en la descripción de los cuantiosos hallazgos empíricos, además de su discusión y aplicación, es inabarcable en su totalidad. Por eso se han seleccionado un conjunto limitado de referencias biológicas, aquellas más significativas sobre cada uno de los hitos y experimentos científicos descritos. Además, en la selección de la bibliografía secundaria ha sido necesario marginar interpretaciones y polémicas muy interesantes respecto a diferentes aspectos de la Genética como ciencia y el *gen* como unidad de herencia. Analizaremos la Genética Clásica y Molecular y la Genómica con más síntesis, completando el análisis de la Postgenómica con artículos contemporáneos de una forma y más exhaustiva, Se ha intentado tener en cuenta y presentar los trabajos más importantes desarrollados, aunque debido a los límites de extensión no ha sido posible discutirlos todos con la amplitud deseable. También ha sido necesario un extenso uso de pies de página que aclaraban los conceptos biológicos más importantes sin afectar a la lectura del cuerpo principal de la tesis.

## INTRODUCCIÓN

Las referencias principales para el análisis histórico de la Genética Clásica y la Molecular y la Genómica desde el punto de vista de la experimentación han sido versiones en español de diferentes manuales realizados por autores nacionales o extranjeros que se han utilizado como guía para estructurar los antecedentes biológicos. Destacamos el *Atlas Ilustrado Genética* de Enzo Gallori (2005) o los manuales *Conceptos de Genética* de Willian Klug y colaboradores (2006) y *Genética* de Anthony Griffiths y colaboradores (2008). También, han sido utilizadas un elevado número de referencias que denominamos secundarias consistentes en artículos científicos e históricos en diferentes revistas nacionales e internacionales. Además, en la descripción de los principales hitos históricos de la experimentación en el desarrollo de la Genética Clásica y Molecular y la Genómica, he consultado y referenciado la cita original normalmente en inglés para reforzar el rigor del análisis histórico. Los términos genómicos y posgenómicos utilizados han sido revisados de acuerdo al tratado *The Dictionary of Genomics, Transcriptomics and Proteomics* de Günter Kahl (2015).

La síntesis realizada en esta tesis ha permitido presentar en la introducción biológica de los capítulos segundo y tercero una exposición rigurosa del desarrollo de la Genética Clásica y Molecular y la Genómica, además del desarrollo del concepto de *gen* a través de los experimentos que los han propiciado. Esta información bibliográfica de los desarrollos empíricos ha servido como base para la posterior reflexión filosófica sobre la labor de los científicos en torno a cómo ha intervenido y cómo han representado en estas diferentes etapas de la Genética.

En el análisis de la Posgenómica en el capítulo cuarto, sin embargo, se ha realizado en los antecedentes biológicos un trabajo exhaustivo de revisión de los avances actuales usando referencias recientes de marcado carácter molecular y celular. El análisis de los avances experimentales en Posgenómica complementa el estudio de tipo histórico del desarrollo de la Genética Clásica y Molecular y la Genómica realizados en los dos capítulos anteriores.

## INTRODUCCIÓN

En la revisión en torno a los aspectos de biología molecular y celular relacionados con la experimentación en la Posgenómica, los manuales de referencia usados como fuente bibliográfica primera son manuales publicados en inglés sin traducción al español como *Bioinformatics. Sequence and genome analysis* de David Mount (2004) o *Genomes 4* de Terence Brown (2018). Además, a nivel de análisis celular las fuentes primarias han sido los manuales de biología celular *The cell: a Molecular Approach* de Geoffrey Cooper y Robert Hausman (2008) y *Molecular Biology of the Cell* de Bruce Alberts y colaboradores en su versión en español actualizada de 2010. Finalmente, para el análisis de la reciente tecnología de edición génica CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) he utilizado como manual de referencia el libro de Jennifer A. Doudna y Samuel H. (2017) *A crack in creation. Gene editing and the unthinkable power to control evolution* en su versión en español de 2020.

El manual de Alberts y colaboradores dedica un 40% de su contenido a aspectos celulares relacionados con la Genética y la herencia de caracteres reflejando el peso de este tipo de análisis genéticos dentro de la actual biología celular. De forma singular hay que destacar también el manual de Scott Freeman y colaboradores (2019) *Fundamentos de Biología*, que ha servido por su actualidad de referencia para unir las perspectivas históricas y las más recientes de biología molecular y celular. Este manual muestra las más recientes perspectivas en torno al desarrollo de la Genética, la Genómica y las primeras etapas de la Posgenómica. Cabe también resaltar que el 65% del manual que recoge los fundamentos de la biología lo componen temas relacionados con la Genética, lo que da una idea del peso específico de esta disciplina en estos momentos en el desarrollo de la biología en general.

Además, en la descripción de los principales hitos moleculares y celulares de la experimentación en Posgenómica se ha consultado y referenciado la cita original normalmente en inglés para reforzar el rigor del análisis biológico. Destaco la revista

## INTRODUCCIÓN

*Nature Methods* como principal referencia secundaria en la descripción de la experimentación en Posgenómica. Además, se han utilizado como fuente secundaria la información de las páginas webs más importantes desarrolladas durante la Posgenómica, entre las que destacamos la web del *National Human Genome Research Institute* (Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano) (<https://www.genome.gov>); la web del proyecto *ENCODE* (<https://www.encodeproject.org/>); la base de datos *NCBI* (National Center of Biotechnology Information) del *National Institutes of Health* (NIH), Institutos Nacionales de Salud, de EE.UU. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)); la base de datos sobre especies secuenciadas del *Genome Online Database* (GOLD) (<https://gold.jgi-psf.org/>), o la web del proyecto *Human Cell Atlas* (Atlas de Células en Humanos) (<https://www.humancellatlas.org/>). El uso mayoritario de bibliografía y fuentes en lengua inglesa ha hecho que se use la traducción al español más aceptada de cada término pero que se indique también el término en inglés, que nos refiere al uso original en las publicaciones consultadas.

### Agradecimientos

Este trabajo es resultado de una labor de investigación realizada durante varios años, en la que la intervención de profesores y amigos ha jugado un papel esencial. A todos ellos debo mi más sincero agradecimiento, aunque de manera muy especial a mis directoras. Creo que he tenido la inmensa fortuna de encontrar unas directoras cuyo rigor y precisión en el análisis me ha ayudado mucho tanto a nivel personal como en el desarrollo de esta tesis. A la Dra. Ana Cuevas Badallo de la Universidad de Salamanca, agradezco profundamente el gran esfuerzo realizado en la supervisión de esta tesis doctoral, su paciencia, así como los interesantes conocimientos transmitidos en el ámbito de la filosofía de la ciencia y el realismo experimental de Hacking. Además, a la Dra. María Cerezo Lallana de la Universidad Complutense de Madrid, agradezco también su paciencia, gran labor de supervisión de esta tesis doctoral, además de

## INTRODUCCIÓN

formarme en las herramientas de análisis filosófico empleadas en esta investigación y transmitirme también sus profundos conocimientos sobre filosofía de la biología.

Agradezco también a la Dra. Obdulia Torres González, responsable del Master Interuniversitario en Lógica y Filosofía de la Ciencia en su edición del curso 2014-2015, su ayuda en los comienzos de esta tesis y propiciar el contacto con la Dra. Cuevas. También a otros profesores del Master Interuniversitario en Lógica y Filosofía de la Ciencia con los que he coincidido en diferentes eventos y he compartido diferentes opiniones sobre esta tesis doctoral, en especial al Dr. Wenceslao J. González de la Universidad de A Coruña, con el que he trabajado en temas relacionados en el campo de la mejora genética de plantas entendida como ciencia de diseño, y a la Dra. María Caamaño Alegre de la Universidad de Valladolid, que me introdujo en el análisis kuhniano de las revoluciones científicas. Finalmente, a los profesores Francisco Calvo Garzón de la Universidad de Murcia y Antonio Diéguez Lucena de la Universidad de Málaga por sus comentarios y sugerencias sobre filosofía de la ciencia.

Por otro lado, agradezco enormemente a Juan José Alarcón Cabañero Director del Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS) y a Carlos García Izquierdo representante institucional del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Murcia su apoyo incondicional tanto a la hora de realizar el Master Interuniversitario en Lógica y Filosofía de la Ciencia como en el desarrollo de la presente tesis doctoral. También a Manuel Rubio por sus sugerencias en la redacción de las introducciones biológicas de la tesis y su impagable ayuda en la confección de las figuras. Finalmente, a mis compañeros del CEBAS–CSIC por su paciencia y apoyo en estos años de dedicación parcial a la tesis: a Federico, Pepe, David, José Alberto, Ángela, Bea, Mery, Raquel, Juan Alfonso, Tere, Mari Carmen, Jesús y Pedro J.

## Capítulo 1. Representar e intervenir en ciencia: análisis de la actividad científica desde el realismo experimental de Hacking

### 1.1. Antecedentes

Hacking destaca la necesidad de poner atención desde la filosofía de la ciencia en el análisis de la experimentación como elemento clave de la actividad científica, además de analizar la teoría y la observación como se había hecho hasta ese momento. La filosofía de la ciencia, lejos de limitarse al análisis de las teorías que representan el mundo, analiza también las prácticas que lo transforman mediante la experimentación y la creación de fenómenos. La ciencia está conformada por tres componentes autónomos que se diferencian perfectamente entre sí: las entidades teóricas fruto de la representación que hacen los científicos, la experimentación y la observación. De acuerdo con Hacking, la experimentación tiene vida propia en el sentido de que es independiente de la teoría (Hacking, 1983: 178). Los científicos disponen de estrategias prácticas para minimizar el error y establecer la realidad de los efectos experimentales sin necesidad de recurrir a una teoría a gran escala. Los experimentos pueden llevarse a cabo antes de que exista una teoría que dé cuenta de lo que en ellos acontece. El progreso científico consiste en la acumulación del inventario de conocimiento experimental (Madrid-Casado, 2006: 162).

Para González Osorio el programa de Hacking abre una nueva discusión sobre los fundamentos del conocimiento científico. Hacking critica el dominio de la teoría sobre la experimentación y sobre la observación en la actividad científica. Esta actividad científica se ha interpretado, de forma errónea a juicio de Hacking, como una consecuente reducción de los resultados experimentales al mínimo y una falta de análisis de los procesos de la práctica experimental (González Osorio, 2015: 5). Además, la obra de Hacking orienta según Javier Echeverría la filosofía de la ciencia

hacia una nueva axiología de la ciencia entendida como transformación del mundo (Echeverría, 1995: 32).

### **1.1.1. La experimentación científica como objeto de estudio epistemológico en la filosofía de la ciencia**

La experimentación científica ha sido objeto de análisis filosófico desde los comienzos de la filosofía de ciencia. Sin embargo, la perspectiva de este análisis ha sido muy diferente en función de las distintas corrientes filosóficas que lo han afrontado. Hasta Hacking, si bien los filósofos de la ciencia discutían acerca de la importancia de la experimentación, no la habían desentrañado como sí lo hace él.

Según Hacking, reducir la ciencia al conocimiento puro a través del desarrollo de teorías tal y como había planteado el positivismo lógico de Rudolf Carnap (Carnap, 1934) descuida los aspectos prácticos de la actividad científica. Para Hacking, tanto este positivismo como el falsacionismo de Karl Popper (Popper, 1935), que habían dominado la filosofía de la ciencia hasta ese momento, habían concebido el papel del experimento como un tema principalmente relacionado con la confirmación o refutación de las teorías. El experimento siempre era precedido por una teoría. Para Hacking, tanto la concepción de Carnap como de la de Popper sostienen que el único conocimiento válido es el científico que se produce por la acumulación lineal de conocimientos. Esta concepción trae consigo una imagen de progreso y avance como producto de la razón (Hacking, 1983: 61-70).

La filosofía de Kuhn (Kuhn, 1962-2012), sin embargo, incluye una perspectiva histórica y social en el análisis de la ciencia. Lo que llamamos ciencia es una forma de estabilización de un discurso, denominado “paradigma”, que se consolida después de lo que él denomina una revolución científica. Su propuesta, a juicio de Hacking, rompe la perspectiva de ciencia unificada además del concepto de ciencia acumulativa y de evolución lineal (Hacking, 1983: 88-90).

Partiendo de Kuhn, Hacking propone en su libro *Representar e intervenir* una concepción alternativa de la ciencia a la que se había propuesto hasta esa fecha desde la filosofía de Carnap, Popper y el propio Kuhn. En la Introducción de *Representar e intervenir* lo describe como un libro que trata de la realidad (la experimentación) y no de la razón (las entidades teóricas) (Hacking, 1983: 11). Colocando a la experimentación científica en el centro del análisis filosófico de la ciencia, Hacking da un doble giro respecto a la concepción heredada del positivismo lógico en la visión de los objetivos de la filosofía de la ciencia, haciendo hincapié, por un lado, en la necesidad de llevar a cabo un análisis de la ciencia de tipo histórico-sociológico continuando el giro dado por Kuhn y, por otro, en la de desarrollar un análisis de tipo pragmático-experimental.

Primeramente, siguiendo a Kuhn, una de sus principales influencias, Hacking continúa con la práctica histórica como eje central de reflexión. De hecho, uno de los primeros trabajos de Hacking es precisamente sobre el análisis de las revoluciones científicas, y en él participa el propio Kuhn como coautor (Hacking, 1981a). Además, en la edición del 50 aniversario del trabajo de Kuhn *La Estructura de las Revoluciones Científicas*, también aparece un ensayo preliminar suyo donde se describe como deudor de Kuhn y describe su visión particular de las revoluciones científicas (Hacking, 2012: 9-52). Hans Johan Glock, sin embargo, caracteriza el historicismo de Hacking como un historicismo débil en contraposición al historicismo instrumental de Kuhn (Glock, 2008: 136-137).

Por otro lado, Iglesias de Castro señala también la relación de la filosofía de Hacking con la tradición del nuevo pragmatismo americano, lo que denomina la americanización de la filosofía de la ciencia que había estado dominada desde sus inicios por pensadores llegados de Europa a las Universidades de EE.UU. Estas posiciones pragmatistas, funcionalistas o instrumentalistas, se caracterizan por considerar la ciencia un instrumento cuyo objetivo es producir teorías capaces de

superar contrastes empíricos más exigentes, lo que las hace más fiables. Las mejores teorías son las que han superado pruebas más fuertes y son útiles como guías fiables para conseguir los objetivos de la ciencia (Iglesias de Castro, 2003: 2).

Partiendo de este análisis filosófico de la experimentación científica iniciado por Hacking, Ackermann clasifica a Hacking junto a otros autores que consideraron también la necesidad de enfocar las preocupaciones filosóficas sobre la ciencia en torno a los experimentos, dentro de un grupo denominado *Experimentalistas* y una nueva concepción de la filosofía de la ciencia llamada *Nuevo Experimentalismo* (Ackermann, 1989)<sup>1</sup>. Sin embargo, como se verá a continuación, Hacking se considera a sí mismo como un realista de entidades o realista experimental. En este sentido, para Ana Cuevas-Badallo, no es del todo correcto etiquetar a los *Experimentalistas* como grupo, puesto que tienen puntos de vista bastante diferentes sobre la actividad científica y el papel de la experimentación, aunque comparten la idea de que es necesario indagar en las cuestiones epistemológicas relativas a la experimentación científica (Cuevas-Badallo, 2016: 81-82).

Para este heterogéneo grupo de filósofos, entre los que destacamos a Peter Galison y a Ackermann, junto con el propio Hacking, el progreso de la ciencia consiste en la acumulación constante del inventario de conocimiento experimental. Existe un dominio de conocimiento experimental que puede establecerse confiablemente independientemente de la teoría. El conocimiento experimental debe mantenerse a pesar de los cambios en la teoría, y ello se debe al hecho de que los experimentos pueden demostrar la existencia de un nuevo fenómeno producido experimentalmente sin el recurso a una de las teorías en competencia (Galison, 1987; Ackermann, 1988).

---

<sup>1</sup>Lo hizo en un artículo publicado en 1989 en la revista *British Journal for the Philosophy of Science* titulado "The New Experimentalism" que era una reseña al libro de 1986 de Allan Franklin *The Neglect Experiment*.

Los *Experimentalistas*, en palabras de Deborah Mayo (Mayo, 1996: 57-65), sostienen que:

1. Mediante el estudio de la práctica experimental se puede comprender cómo la observación puede aportar objetividad. Aceptar que las observaciones están cargadas teóricamente no implica una necesaria pérdida de objetividad.
2. Si basamos el progreso científico en la acumulación del conocimiento procedente de los experimentos podemos establecer la idea de que este progreso se puede producir sin que se produzcan cambios en las teorías.
3. Los experimentos tienen vida propia: los datos experimentales pueden estar justificados independientemente de la teoría.
4. Existen estrategias epistemológicas que permiten distinguir los hechos de los artefactos<sup>2</sup> producidos en los experimentos.

Además, para Alan F. Chalmers, los *Experimentalistas* tienen una serie de estrategias prácticas para establecer la realidad de los fenómenos experimentales sin necesidad de recurrir a la teoría y pueden explicar el progreso de la ciencia como la acumulación de conocimientos experimentales (Chalmers, 1972: 194). A su vez, Chalmers opina que los *Experimentalistas* tienen razón al decir que no es correcto ver en cada experimento únicamente un intento de respuesta a una pregunta que la teoría plantea, aunque sigue siendo cierto que la teoría encamina muchas veces el experimento y ha señalado el camino hacia el descubrimiento de un nuevo fenómeno. Los *Experimentalistas* insisten en sus poderosas técnicas para verificar el experimento de manera cuasi independiente de una teoría (Chalmers, 1999: 193-212).

---

<sup>2</sup>Un artefacto, en jerga experimental es un resultado que puede no ser una manifestación del fenómeno natural que se está investigando, sino producto del propio aparato experimental, y en cierta medida, aunque indirectamente, de la acción humana (Cuevas-Badallo, 2016: 81).

### 1.1.2. Representación e intervención en ciencia a través de la experimentación

En este contexto experimentalista, Hacking concluye que la empresa científica tiene dos grandes objetivos: la teoría (representación de la verdad y de la existencia de las cosas) y el experimento (intervención). Las teorías tratan de decir cómo es el mundo, la experimentación y las tecnologías subsecuentes lo cambian. De manera concisa puede afirmarse, por tanto, que la empresa científica consiste en representar para intervenir e intervenir a la luz de la representación (Hacking, 1983: 49).

La manera que tenemos de representar el mundo es la que nos permitirá relacionarnos con él. “Primero conjeturamos que hay un *gen* de tal y tal tipo, y posteriormente desarrollamos instrumentos que nos permitan verlo” (Hacking, 1983: 215). En este sentido, si bien se ha asegurado desde Descartes que la racionalidad es la característica fundamental del ser humano, Hacking propone como característica fundamental la capacidad de representar: “los seres humanos son representantes, no *homo faber* (hombre que hace o fabrica) sino *homo depictor* (hombre que representa)” (Hacking, 1983:159).

Pasamos de la verdad y la representación a la experimentación y la manipulación (Hacking, 1983: 13). Sin embargo, la relación entre la teoría (verdad y representación) y el experimento (realidad e intervención) puede ser diversa, como analizaremos en detalle a continuación. “No hay una respuesta única a la pregunta: ¿Qué vienen primero, el experimento, la teoría, la intervención, la tecnología...?” (Hacking, 1983:14). Si bien el trabajo experimental no es independiente de la teoría también es cierto que una gran cantidad de investigación fundamental precede a cualquier teoría importante (Hacking, 1983: 186).

Esta propuesta de estructura de la actividad científica a dos niveles, representar e intervenir, será la que se seguirá en este capítulo y en el resto de la tesis

para analizar la Genética y del concepto de *gen* desde la perspectiva experimentalista de Hacking.

## **1.2. Representación en ciencia**

Desde el punto de vista de la representación se discutirán a continuación las indagaciones de Hacking acerca de la labor de los científicos creando modelos y teorías además de conceptos, hipótesis y entidades teóricas, en lo que denomina el sistema teórico asociado a la actividad científica. Además, como aspecto fundamental de la representación analizaremos en detalle la conexión de la experimentación con la racionalidad y el realismo científico.

### **1.2.1. El sistema teórico asociado a la actividad científica: creación de modelos y teorías, establecimiento de conceptos, hipótesis y entidades teóricas**

Kuhn destacó el interés de la creación de modelos para su análisis de la actividad científica. En la caracterización de los paradigmas científicos como matriz multidisciplinar y conjunto de prácticas compartidas por los científicos de una misma disciplina, Kuhn presenta a los modelos como uno de los componentes más importantes de estos paradigmas. Los modelos son el segundo componente de esta matriz multidisciplinar y pueden ser de tipo heurístico u ontológico. Estos modelos son descritos por Kuhn como conjuntos de creencias que tienen, entre otras, la función de ofrecer marcos o conceptos lógico-ontológicos o analogías y metáforas que sirvan como arquitectura de la teoría (Kuhn, 1962: 359-360).

En línea con Kuhn, Hacking argumenta cómo a partir de la experimentación se crean fenómenos que son reales, y mediante la medición de los datos observados en los fenómenos y el cálculo se crean modelos que actuarían como intermediarios entre la experimentación y la teoría que los gobierna. Para Hacking, los modelos son

representaciones racionales de las cosas, son manipulaciones teóricas que utilizamos para entender las causas y efectos para averiguar algo. Estas teorías son verdaderas o por lo menos se dirigen a la verdad. Esta es la forma primordial de representar la realidad que tienen los científicos en su quehacer cotidiano. Los modelos extraen algunos aspectos de los fenómenos reales y los conectan por medio de estructuras matemáticas simplificadoras a las teorías que gobiernan estos fenómenos. Las relaciones de los modelos con la teoría y con los fenómenos son variadas y complejas. Con los modelos se parte de algo verdadero y para simplificar su análisis escribimos en la mayoría de los casos una ecuación matemática que es solo aproximativamente verdadera (Hacking, 1983: 245-247).

En este contexto de experimentación y creación de modelos, según Hacking, en la mayor parte de los casos los científicos se dedican a observar y experimentar y pocas veces se dedican a verificar o falsar teorías como indicaba Popper ni tampoco a construir teorías a partir de las observaciones y experimentos. Por tanto, a las labores de teorización de los científicos experimentales les subyacen siempre unas más numerosas tareas prácticas experimentales que han sido minusvaloradas por la mayoría de filósofos de la ciencia del siglo XX (Hacking, 1983: 186). Las relaciones entre las teorías y los experimentos pueden darse de las tres siguientes maneras: a) algunos trabajos experimentales profundos son generados por las teorías, b) algunas grandes teorías emergen sin embargo de experimentos pre-teóricos, y c) algunas teorías languidecen por falta de comprobación experimental mientras que algunos fenómenos experimentales no hallan teoría que los explique (Hacking, 1983: 187).

Hacking cree que no es necesario que haya una teoría científica o conjetura puesta a prueba para que un experimento tenga sentido, como indican algunos filósofos que defienden que cualquier experimento debe ser precedido de una teoría (Hacking, 1983: 181-182). Sin embargo, Hacking matiza esta cuestión: “no pretendo pues, sostener que el trabajo experimental existe independientemente de la teoría. Esto

sería el trabajo ciego de aquellos simples empíricos de los que Bacon se burlaba. Lo que sigue siendo cierto es que una gran cantidad de investigación fundamental precede a cualquier teoría importante” (Hacking, 1983: 186). Hacking defiende la necesidad de un conocimiento inicial a la hora de plantear los experimentos, aunque sin necesidad de una hipótesis para probar una teoría (Hacking, 1983: 164).

La relación entre la obtención de datos en los experimentos y la creación de modelos, analogías y simulaciones en forma de teorías también ha sido descrita por diferentes autores con posterioridad a Hacking con posturas diferentes a las de este autor. Para autores como Bas Van Fraassen, la teoría y el experimento están claramente relacionados. El empirismo constructivo de Van Fraassen concluye que el objetivo de la ciencia consiste en proporcionarnos teorías que sean empíricamente adecuadas (van Fraassen, 1980: 12). La teoría es un factor clave para el diseño experimental y a la vez la experimentación es un factor clave para el desarrollo de la teoría. Las teorías nos proporcionan una imagen del mundo.

Por otro lado, para el filósofo experimentalista Andrew Pickering, a diferencia de Hacking, no es posible separar los datos experimentales del contexto teórico. Los científicos tienden a rechazar los datos que entran en conflicto con las teorías existentes y a la vez ajustan sus modelos experimentales para hacerlos coincidir con las teorías (Pickering, 1984). Coincidiendo con la opinión de Pickering, Harry Collins resalta la dificultad de la experimentación para zanjar controversias científicas siendo necesarios también otros elementos relacionados con la utilidad del trabajo científico. Este autor duda del valor de la evidencia experimental en el uso y evaluación de teorías. Collins señala la circularidad del experimentador para definir esta relación entre teoría y experimento en lo que denomina *Experimenters' regress*. Lo que los científicos toman por un resultado correcto es uno que ha sido obtenido con un buen aparato, esto es, un aparato que funcione adecuadamente, pero un buen aparato experimental es aquel que proporciona resultados correctos (Collins, 1985: 84). De

manera que, para Collins no hay criterios formales que puedan aplicarse para decidir si el aparato experimental está trabajando adecuadamente o no. Esta circularidad se rompe mediante negociaciones dentro de la comunidad científica en función de los intereses sociales que medirán la utilidad percibida del trabajo futuro (Cuevas-Badallo, 2016: 86-87). Por eso, para Collins, en contra de lo defendido por Hacking, el valor de la evidencia experimental y su uso en la evaluación de hipótesis y de teorías científicas es más que dudosa. Ackermann también resalta que las evidencias experimentales obtenidas mediante el uso instrumentos son menos plásticas que los modelos teóricos que se pueden derivar de estos experimentos (Ackermann, 1988). Además, como ya hemos comentado, estas evidencias experimentales están influidas por los aparatos utilizados (Ackermann, 1985).

Chalmers, sin embargo, destaca en sintonía con Hacking la labor de la experimentación en el desarrollo de la teoría científica: lo que proporciona la posibilidad de contrastar teorías frente al mundo es el hecho de que los resultados experimentales están determinados por el funcionamiento del mundo en vez de por las opiniones teóricas de los experimentadores. Aunque también destaca que la relevancia y la interpretación de los resultados experimentales dependen de contexto teórico (Chalmers, 1990: 82-92).

Hacking, insistiendo en la utilidad de la experimentación, indica cómo el científico limita el objeto de su observación mediante la utilización de conceptos teóricos. Estos conceptos se crean deliberadamente con fines científicos y consisten en una abstracción que se hace de algún aspecto que presentan las cosas a partir de la experimentación con ellas y se expresa con un término. Además, estos conceptos deben ofrecer la posibilidad de ser medidos. Para Hacking, las prácticas experimentales se relacionan con los conceptos teóricos. Apunta a un desarrollo historicista de estos conceptos donde su desarrollo está ligado al desarrollo de una teoría con un carácter temporal. Además, pueden ser revisados con las nuevas

observaciones en los nuevos experimentos. En este contexto historicista y experimental, Hacking destaca el papel de los instrumentos en la creación de estos conceptos que suponen un incremento del radio de acción de los propios instrumentos poniendo como ejemplo el desarrollo de la máquina atmosférica de Newcomen y el concepto de trabajo (Hacking, 1983: 191), la medición de la temperatura y los conceptos de calor latente y calor específico (Hacking, 1983: 205-206) o el desarrollo de la cámara de niebla y el concepto de positrón (Hacking, 1983: 207-208).

Para Hacking hay una interconexión clara entre la creación de laboratorios y el establecimiento de conceptos. Al crear un laboratorio se ordenan los objetos y se reordenan los conceptos y los mundos conceptuales (Hacking, 1991: 14). Las prácticas experimentales y los conceptos interactúan entre sí, además de interactuar con la realidad material, contribuyendo al discurso de la construcción social en torno a la actividad científica (Hacking, 1999). Además, Hacking defiende también en su libro *Historical Ontology*, el análisis de metaconceptos dentro del razonamiento científico. Describe estos metaconceptos como estilos de razonamiento que sirven para organizar y pensar la actividad científica desde el mundo de la filosofía fuera de la propia ciencia experimental (Hacking, 2002).

Desde esta perspectiva conceptual podemos reseñar también el trabajo de Paul Thagard. Este autor en su libro *Conceptual revolutions* realiza un análisis de las transformaciones científicas como transformaciones de los sistemas científicos conceptuales. Estas transformaciones conceptuales de las entidades analizadas pueden ser de tipo revolucionario, implicando un cambio drástico del significado de los conceptos usados, o en forma de evolución con una ampliación del significado de estos conceptos (Thagard, 1992: 153-154).

Hacking defiende también del papel de la experimentación para la confirmación de hipótesis previamente establecidas por el investigador. Las hipótesis previas a los experimentos son parte del laboratorio como ideas que junto a los modelos pueden ser

consideradas como leyes fenomenológicas. Estas hipótesis junto a las leyes, los modelos y las entidades teóricas forman parte de lo que Hacking denomina sistema teórico asociado a la actividad científica que da cuenta de cómo es el mundo (Hacking, 1983; 1988b).

Finalmente, en filosofía de la ciencia se describe una entidad como teórica cuando es inobservable y es postulada para explicar algún comportamiento o efecto. Hacking introduce este término entidad teórica como una palabra “gancho” para todas aquellas cosas postuladas por teorías pero que no podemos observar directamente o a través de instrumentos (Hacking, 1983: 180). Las entidades teóricas constituyen la representación de los hechos científicos frente a la experimentación que consiste en la intervención en estos hechos.

### **1.2.2. Racionalidad y realismo experimental: el realismo acerca de las teorías y las entidades teóricas**

La racionalidad y el realismo son los dos temas principales de los filósofos de la ciencia contemporáneos a Hacking<sup>3</sup>. Para Hacking, los dos grandes pilares de la filosofía de la ciencia son también la racionalidad (con un valor epistemológico), que permite el desarrollo de teorías científicas, y el realismo (con un valor metafísico), que relaciona las teorías científicas con el mundo (Hacking, 1983: 137)<sup>4</sup>. Estas discusiones sobre el realismo en filosofía de la ciencia, sin embargo, se han centrado mayoritariamente en las teorías físicas dejando de lado el debate en otras disciplinas como la biología (Diéguez, 2005: 42).

---

<sup>3</sup>Algunos claros ejemplos de este interés por la racionalidad y el realismo dentro del mundo de la filosofía de la ciencia los encontramos en el libro de Mario Bunge *Racionalidad y Realismo* o en los tratados de filosofía de la ciencia de Antonio Diéguez (*Filosofía de la Ciencia*) o Richard Boyd y colaboradores (*Philosophy of Science*).

<sup>4</sup>Los dos primeros capítulos de su principal obra *Representar e Intervenir* versan sobre su visión de la racionalidad científica (páginas 19-38) y del realismo científico (páginas 39-50) discutiendo los argumentos de otros filósofos. También dedica el último capítulo de esta obra a la relación entre experimentación y realismo científico (páginas 291-304).

Según Hacking, “durante mucho tiempo los filósofos hicieron de la ciencia una momia que cuando finalmente desarrollaron el cadáver vieron los restos de un proceso histórico de un devenir creando así una crisis de la racionalidad en torno a la actividad científica. Esto sucedió alrededor de 1960” (Hacking, 1983: 19). Para Hacking esta crisis de la racionalidad que marcó la filosofía de la ciencia de la segunda mitad del siglo XX, que comenzó con la publicación del trabajo de Kuhn *La estructura de las revoluciones científicas* en 1962 (Kuhn, 1962), supuso un giro en los planteamientos de los filósofos de la ciencia que atribuían a la racionalidad el origen de toda actividad científica.

Hacking separa tajantemente entre razón (racionalidad) y realidad porque para él la realidad tiene más que ver con lo que hacemos en el mundo (la creación de fenómenos a través de experimentos) que con lo que pensamos de él (la racionalidad) (Hacking, 1983: 36). En este contexto de escepticismo sobre el papel de la racionalidad en la actividad científica, el trabajo experimental proporciona según Hacking la mejor evidencia para el realismo científico que es equivalente al realismo experimental (Hacking, 1983: 289). La razón deja de ser la principal base de la actividad científica siendo necesario tener en cuenta otros aspectos de tipo instrumental, social o histórico que afectan y modelan esta actividad científica.

Los resultados de los experimentos son el producto de ajustes y autocorrecciones, aunque cuando se aplican en el mundo (fuera del laboratorio) con éxito, no quiere decir que la ciencia alcance la verdad (Hacking, 1999: 60). Si bien la realidad se relaciona con la representación, esta la desborda, prueba de ello es que, si la realidad fuera solo un atributo de la representación, y no hubiéramos concebido estilos alternativos de representación, entonces el realismo no sería un problema para los filósofos. El problema surge porque tenemos sistemas alternativos de representación: “cuando la ciencia se convirtió en la ortodoxia del mundo moderno, un tiempo fue posible sostener la fantasía de que hay una sola verdad hacia la que nos

dirigimos. La que corresponde a la representación correcta del mundo. Pero las semillas de las representaciones alternativas estaban allí” (Hacking, 1983: 172).

El realismo científico de Hacking es un realismo experimental. Hacking se considera un realista científico porque las entidades y los procesos descritos en las teorías que son correctas tienen que ser verdaderos. También critica el antirealismo de algunos filósofos de la ciencia que argumentan que las entidades mencionadas en las teorías son meras invenciones de los científicos (Hacking, 1983: 39). Hacking distingue entre dos orígenes de la realidad. Por un lado, la realidad de la representación, y por otro la realidad que tiene un efecto sobre nosotros y sobre lo que podemos influir, la realidad de la intervención (Hacking, 1983: 174). Esta realidad como intervención no empieza a mezclarse con la realidad como representación hasta la ciencia moderna del siglo XVII. Pone como ejemplo la ciencia natural de este siglo cuyo principal logro fue el entrelazamiento de la representación y la intervención (Hacking, 1983: 174-175).

Además, Hacking distingue, dentro de este realismo experimental, entre un realismo acerca de las teorías y un realismo acerca de las entidades. De acuerdo con la clasificación propuesta por Antonio Diéguez, el realismo de teorías de Hacking se correspondería con un realismo epistemológico, y el realismo de entidades con un realismo de tipo ontológico (Diéguez, 1998: 78).

El realismo acerca de las teorías dice que el objetivo de las teorías es la verdad. Las teorías científicas deben ser interpretadas literalmente con un objetivo de alcanzar la verdad y no son solo instrumentos para encajar los fenómenos o para obtener resultados útiles (Hacking, 1983: 45). Las teorías son representaciones de la realidad, pero no de una manera unívoca, sino de muchos tipos (Hacking, 1983: 51). Esta

perspectiva pragmatista<sup>5</sup> introduce en el realismo experimental de Hacking una racionalidad subjetiva que sustituye la verdad por la probabilidad reduciendo la experiencia científica a la experimentación en laboratorio.

Por otro lado, el realismo acerca de las entidades es independiente del realismo de las teorías y señala que los objetos mencionados en las teorías deben existir y no deben tomarse como meros recursos predictivos o ficciones útiles (Hacking, 1983: 50-51). Como ejemplo pone los experimentos PEGGY II, basados en el bombardeo de deuterio mediante electrones polarizados, para demostrar la realidad de una entidad de la teoría cuántica como es el electrón que a su vez no es observable, pero sí medible y manipulable en este experimento PEGGY II (Hacking, 1983: 297-298).

Hacking se considera a sí mismo como un realista de entidades o realista experimental porque las entidades y los procesos descritos en las teorías que son correctas tienen que ser reales. Según Hacking el problema con respecto a las teorías es si son verdaderas o falsas o si aspiran a la verdad, mientras que el problema respecto a las entidades es si existen o no (Hacking, 1983: 45). Hacking sostiene una perspectiva realista sobre los productos de un experimento, de manera que los fenómenos generados en un laboratorio tienen existencia real. Este realismo experimental se basa en la noción de intervención de Hacking. El realismo experimental de Hacking seguiría un criterio de manipulación, es decir, se puede considerar real aquello que puede manipularse. Sin embargo, Hacking acepta que la manipulación no es condición

---

<sup>5</sup>El realismo experimental en Hacking presenta una perspectiva pragmatista en cuanto a las entidades y las teorías científicas. Los resultados experimentales proporcionan una imagen del mundo que nos ayuda a actuar con mayor eficacia en el mismo. El pragmatismo es una escuela filosófica que presta especial atención a los hechos con una actitud empirista que se aleja de las abstracciones. Esta visión pragmatista hace que los experimentos científicos nos ayuden a aumentar nuestro control sobre el mundo. En este contexto experimental y pragmatista para el filósofo Michel Delacampagne el pragmatismo de autores como William James y Charles S. Peirce más que un sistema filosófico en sentido clásico es una concepción de la verdad inseparable de la prueba experimental, así como un método para aclarar nuestras ideas (Delacampagne, 1995: 30-31). Este pragmatismo inspira un nuevo realismo crítico considerando el conocimiento como un instrumento gracias al cual el hombre puede adaptarse al mundo y transformarlo (Delacampagne, 1995: 156-157). Además, el realismo de las teorías de Hacking está de acuerdo con la máxima pragmatista de que el sentido de las teorías consiste únicamente en las consecuencias que esperan quienes las creen verdaderas (Papini, 1911: 73).

necesaria de realidad. Podría haber entidades reales que nunca seríamos capaces de manipular, por ejemplo, los agujeros negros y las lentes gravitacionales. Nuestra imposibilidad de manipularlos no significa que estas entidades no sean reales. Los antirrealistas dirían que estas entidades son ficciones, construcciones lógicas o partes de un instrumento intelectual para razonar sobre el mundo. Sin embargo, para Hacking, si se pueden emplear como entidades reales en la experimentación, entonces es que existen, independientemente de que sean observables de forma directa o no (Cuevas-Badallo, 2016: 118-119).

Hacking critica que el realismo científico tradicionalmente ha prestado atención a la representación (teoría) pero no a la intervención (experimentación). Para Hacking los experimentos solo necesitan un tipo de realismo científico: se puede considerar real aquello que puede manipularse, de ahí que su realismo sea un realismo experimental. El realismo de Hacking es asumido desde la intervención en el mundo no como representación o verdad final. La expresión que mejor recoge la concepción de realismo experimental de Hacking es la que él mismo acuña en *Representar e intervenir*: “if you can spray them, then they are real” (“si pueden rociarse, entonces son reales”) (Hacking, 1983: 40), refiriendo a la realidad de los electrones. Los electrones son entidades teóricas que existen en el mundo y son generadas a través de la práctica experimental. La posibilidad de investigar a través de estas entidades y generar nuevos fenómenos posibilita el desarrollo de la actividad científica.

Dentro de este realismo experimental la creación de fenómenos y efectos a través de los experimentos favorece la defensa del realismo científico. Las representaciones no pretenden decir cómo son las cosas, sino que señalan similitudes: “la similitud está sola, no es una relación. Antes que nada, hay similitud, después hay similitud con respecto a algo. Primero hay representación y luego está lo real” (Hacking, 1983: 166). Hacking resalta la posición realista de los científicos en su actividad cotidiana, el experimentador debe ser un realista (Hacking, 1983: 15). Para

Hacking “tradicionalmente se dice que los científicos explican los fenómenos que descubren en la naturaleza. Yo sostengo que comúnmente los científicos crean los fenómenos que posteriormente se convierten en piezas centrales de la teoría” (Hacking, 1983; 249). Hacking, sin embargo, no comparte la idea de que cada generación de físicos (por ejemplo) se refiera a cosas diferentes cuando hablan de entidades como los electrones o términos como el de masa. Aunque, por otro lado, muchos experimentos crean fenómenos que no existirían previamente en estado puro en el universo y que pueden dar lugar a nuevas entidades teóricas (Hacking, 1983: 90-95).

El realismo de Hacking se relaciona con las entidades fruto de los fenómenos y efectos experimentales, no de la teoría. El realismo acerca de las entidades nos dice que muchas entidades teóricas existen mientras que el antirrealismo defendido por positivistas como August Comte, Edmund Mach y van Fraassen, no compartido por Hacking, niega esto y dice que son, en el mejor de los casos, ficciones intelectuales útiles. El realismo acerca de las teorías nos dice que las teorías científicas son verdaderas o falsas mientras que el antirrealismo como mucho dice que las teorías son legítimas o adecuadas (Hacking, 1983: 45-46). Para Hacking los fenómenos producidos mediante experimentación son reales y las teorías son verdaderas o por lo menos se dirigen a la verdad (Hacking, 1983: 261). También es posible la aceptación de entidades teóricas fruto de la experimentación compatible con el escepticismo en las teorías (Hacking, 1983: 29). Este realismo de entidades permite según Hacking asegurar la existencia de entidades inobservables como es el caso de los electrones. A través de los experimentos estas entidades pasan del estatus de hipótesis a ser algo real (Hacking, 1982).

Resnik reconstruye los argumentos de Hacking en torno al realismo de entidades como sigue (Resnik, 1994: 399):

1. Una entidad teórica es real si puede ser usada o medida.

2. Las entidades de las teorías pueden ser usadas si es posible su manipulación en un experimento.
3. Las entidades son reales si son medidas y manipuladas.

Este autor coincide con Hacking en que desde la filosofía de la ciencia se ha puesto el énfasis en la representación científica derivada de la teoría en lugar de la intervención científica derivada de los experimentos. Este autor, sin embargo, critica en este realismo experimental de Hacking la falta de interés en el realismo teórico derivado de las teorías, que es también muy importante desde el punto de vista del realismo científico. Resnik critica, el realismo de entidades propuesto por Hacking libre de teoría ya que según este autor para Hacking el experimentador tiene que creer en entidades teóricas sin una justificación previa (Resnik, 1994).

Iglesias de Castro destaca cómo la manipulación de experimentos en Hacking es condición suficiente de realidad, pero no es condición necesaria, es decir, manipulable y real no son conceptualmente equivalentes, sino que simplemente la manipulación es un sello de realidad. Podría haber entidades reales que nunca seríamos capaces de manipular, por ejemplo, los agujeros negros y las lentes gravitacionales. Nuestra imposibilidad de manipularlos no significa que estas entidades no sean reales (Iglesias de Castro, 2003: 139-142).

Para Juan Carlos Moreno, el sentido de la propuesta de Hacking no es la argumentación de un nuevo tipo de realismo científico, sino el proyecto amplio de pensar la ciencia no solo como un conocimiento, sino como un proceso material de realización y de automoldeamiento estable de ideas. Hacking ve a las entidades teóricas como herramientas en un experimento para explicar y predecir fenómenos dentro de la teoría (Moreno, 2006).

Por otro lado, González Osorio señala también que Hacking se autodenomina nominalista para destacar el modo en que concibe las representaciones teóricas

generalistas como débiles frente a la experimentación más pluralista y particular (González Osorio, 2015: 83). En este sentido, Hacking también admite un cierto antirrealismo frente a las teorías en línea con la diversidad de la ciencia propuesta en su filosofía (González Osorio, 2015: 84).

María Laura Martínez destaca también cómo para Hacking se puede ser realista respecto a lo que podamos manipular y no realista respecto a las teorías que no son más que modelos e instrumentos de cálculo en lo que denomina sistema teórico asociado a la actividad científica (Martínez, 2015: 160). Nancy Cartwright es también antirrealista con respecto a las teorías que presentan una elevada matematización. Las teorías son adecuadas, buenas para trabajar con ellas, o aceptables. Esta autora coincide con la idea de Hacking de que la manipulación de las entidades teóricas prueba lo que estas pueden o no pueden hacer (Cartwright, 1983). En este sentido, Curd y colaboradores (2013) describen este realismo de entidades de Hacking como un *theory-free entity realism*, realismo de entidades libre de teoría.

Además, Hacking denuncia el empobrecimiento de la filosofía de la ciencia al haberse concentrado en la teoría y la representación. Este empobrecimiento ha tenido consecuencias importantes para el debate realismo/antirealismo (Martínez, 2005). Para Stéphanie Ruphy, la existencia de pluralidad de estilos de razonamiento científico defendido por Hacking (Hacking, 1992d), combinada con el proceso de enriquecimiento ontológico derivado también de la experimentación científica (Hacking, 2002: 178-179), conlleva una nueva forma de pluralismo ontológico-metodológico científico más robusto que se caracteriza por su carácter transdisciplinario, sincrónico, no exclusivo y acumulativo (Ruphy, 2011: 1220-1221).

### **1.3. Intervención en ciencia a través de la experimentación**

La experimentación científica y la creación de fenómenos conectan la racionalidad con el realismo en ciencia y proporciona la evidencia más fuerte en favor del realismo

científico (Hacking, 1982: 71). Pero ello no es porque nos permite verificar hipótesis relativas a entidades, sino porque entidades, que en principio no pueden ser observadas, son manipuladas usualmente para producir y estudiar nuevos fenómenos y estudiar nuevos aspectos de la naturaleza. El conocimiento científico bajo la perspectiva de la intervención y el experimento proporciona según Hacking un blindaje para la inestabilidad y la irracionalidad.

Se analizarán a continuación como cuestiones críticas en esta intervención las cuestiones metodológicas y epistemológicas derivadas del estudio en cada disciplina científica a través del establecimiento de los laboratorios y la implementación de los diferentes instrumentos necesarios para el adecuado desarrollo de la actividad científica. También se analizará la perspectiva hackiana de la labor de observación y medición de datos inherente a la práctica científica en cualquier disciplina.

### **1.3.1. Experimentación, construcción de instrumentos y establecimiento de laboratorios**

El concepto de experimentación nace con Francis Bacon durante el siglo XVII como una necesidad de manipular la realidad para poder estudiarla<sup>6</sup>. Bacon insistía en la necesidad de obtener pruebas del mundo real mediante experimentación como única vía para extender su conocimiento. “Bacon no enseñaba que solo deberíamos observar la naturaleza en vivo, sino que también deberíamos “torcerle la cola al león”, esto es manipular nuestro mundo para aprender sus secretos” (Hacking, 1983: 177). Para Hacking, Bacon es el primer filósofo de las ciencias inductivas. Se dio cuenta de que la observación de la naturaleza enseña menos que el experimento. Desde entonces los científicos han tenido la necesidad de utilizar un método experimental para profundizar en sus investigaciones. Bacon escribió la primera taxonomía de los tipos

---

<sup>6</sup>Hacking en su obra *Representar e Intervenir* dedica un capítulo a esta cuestión “Temas baconianos” (páginas 275-290).

de experimentación y predijo que la ciencia sería la colaboración de dos habilidades diferentes: la racional y la experimental (Hacking, 1983: 277).

En su obra más importante, *Novum organum*, escrita en 1620, plantea los tres fundamentos que a su juicio debe tener del método científico: experimentación, observación y deducción (Bacon, 1620). El método científico debe basarse en la experimentación, la inducción, el análisis, la formulación, la comparación, la observación sistemática, la experimentación y la modificación de las hipótesis. Los resultados obtenidos deben ser reproducibles, se debe poder repetir un determinado experimento en cualquier lugar y por cualquier persona. Asimismo, deben ser refutables mediante su repetición por otros científicos. Bacon destacó también que la ciencia debe procurar beneficios sociales (Rodero, 2013).

Hacking propone en su análisis filosófico de la actividad científica volver a autores como Bacon interesados en la experimentación, en la invención de técnicas y en el saber científico como factor de transformación del mundo. De hecho, Hacking llama a Bacon el primero y casi último filósofo de los experimentos junto al más moderno Charles S. Peirce (Hacking, 1983: 81). A partir de Bacon, Hacking es el primer filósofo de la ciencia en destacar la importancia de las condiciones materiales para llevar a cabo estos experimentos en la mayoría de las disciplinas científicas, con excepción de unas pocas, como la astronomía, que según el propio Hacking no entrarían en este juego. Además, la disposición de instrumentos cada vez más precisos propicia una nueva intervención a través de la experimentación y la generación de fenómenos. Estas nuevas formas de intervención pueden afectar al desarrollo de nuevas teorías.

La experimentación científica según Hacking no es lo mismo que el experimento o la práctica experimental. La experimentación científica constituye una actividad compleja que implica la construcción y operación de instrumentos, la creación de fenómenos observables y medibles directamente o a través de estos instrumentos y la

manipulación de las entidades en el laboratorio y su regularización (Hacking, 1983: 11).

Además, los instrumentos, como parte fundamental de esta experimentación, son aparatos que crean y aíslan fenómenos que el experimentador debe observar y explicar. Los instrumentos extienden nuestra conciencia sobre el mundo. En caso de no poder explicar la observación realizada mediante el instrumento y habiendo verificado que no se trata de un error del instrumento, el experimentador debe pasar a buscar una nueva explicación y a su vez iniciar de nuevo la detección de este nuevo fenómeno (Hacking, 1983: 219). Hacking defiende un argumento de coincidencia para neutralizar los errores de los instrumentos utilizando diferentes aparatos o sistemas “sería una coincidencia ridícula si dos tipos de sistemas físicos totalmente diferentes produjeran exactamente el mismo tipo de arreglo de puntos en las micrografías” (Hacking, 1983: 232). El buen experimentador logra eliminar la mayoría de las aberraciones, eliminando o ignorando los artefactos y en busca de fraudes que no se hayan detectado todavía (Hacking, 1983: 238).

En este contexto experimental, para Hacking el uso de instrumentos y la medición de los fenómenos originados desempeñan diferentes funciones en la ciencia. Esta perspectiva instrumental<sup>7</sup> es plasmada por Hacking en uno de sus primeros artículos “*Do we see through a microscope?*” publicado en 1981. En este artículo reflexiona sobre los resultados experimentales obtenidos gracias a complejos instrumentos como es el microscopio electrónico o el microscopio acústico. Hacking insiste en distinguir un dato válido y un artefacto creado por ese aparato. Pone como ejemplo las aberraciones producidas en la microscopía luminosa básica, teniendo en

---

<sup>7</sup>Esta perspectiva instrumentalista de la actividad científica de Hacking posee también un origen pragmatista que interpreta el conocimiento como un instrumento para conocer el mundo. El filósofo John Dewey, uno de los principales impulsores del pragmatismo, prefería calificar de instrumentalista su propia doctrina. Para Dewey las teorías científicas son un instrumento para hacer predicciones empíricas y conseguir ciertos fines prácticos (Cuevas-Badallo, 2016: 26). De hecho, el Instrumentalismo es para algunos autores una variante del pragmatismo (Delacampagne, 1995: 156).

cuenta el funcionamiento del aparato y la interacción que se produce entre el espécimen real y la imagen de radiación que produce un mapa visible a nuestros ojos. Otro ejemplo que pone es la tinción necesaria para los estudios celulares en microscopia luminosa (Hacking, 1981b).

Además, el capítulo 11 de *Representar e intervenir* está dedicado a los microscopios y completa el trabajo de 1981 antes citado. Hacking indica que en el uso de los microscopios (similar al uso de cualquier otro sofisticado aparato) es necesario un aprendizaje previo; no solo hay que mirar, hay que interferir. Además, cuando después de realizar un experimento se obtiene el resultado que se espera, nuestra confianza tanto en el aparato empleado como en la observación realizada se ven reforzadas (Hacking, 1983: 218).

El realismo de Hacking está también estrechamente relacionado con esta percepción experimental a través de instrumentos cada vez más sofisticados. Para Hacking estamos convencidos de las estructuras que observamos a través de los microscopios, al eliminar sistemáticamente las aberraciones y artefactos que se producen en el proceso de observación y medición de datos. A su juicio, a finales del siglo XX se habían podido eliminar muchos de estos artefactos, aunque el científico tenía que seguir alerta en la búsqueda de fraudes no detectados provenientes de los instrumentos (Hacking, 1983: 237-238).

Los principales supuestos de Hacking en el uso de los instrumentos según David Resnik son (Resnik, 1994: 403):

1. Los instrumentos científicos son capaces de producir efectos deseados en los experimentos.
2. Los instrumentos y los fenómenos producidos nos dan una visión real del nexo causal existente en los procesos de la naturaleza.

3. Los instrumentos toman como referencia entidades teóricas para producir y analizar sus efectos.

Ackermann en su libro *Data, Instruments and Theory. A Dialectical Approach to Understanding Science* también destaca, en consonancia con el planteamiento de Hacking, que el uso de instrumentos rompe la dependencia de la observación y la teoría generando una base para la objetividad científica a través de los datos generados por los instrumentos. La teoría está mediada por el conjunto de datos producidos por instrumentos científicos que depende de las capacidades del observador (Ackermann, 1985).

Además, Galison en su libro *How Experiments End* (1987), de acuerdo con los planteamientos instrumentalistas de Hacking, describe la existencia de tres tradiciones paralelas pero independientes en la investigación: una teórica, otra experimental y otra instrumental. Las teorías, que incluyen conceptos, formulaciones y argumentos, tienen como función discriminar lo que es un suceso real que requiere de explicación, además de determinar si un experimento es o no viable. Por otro lado, la tradición experimental comprende el diseño y realización de experimentos, así como la observación de los resultados obtenidos. Finalmente, la tradición instrumental incluye todos los instrumentos necesarios para llevar a cabo los experimentos incluyendo habilidades para su manejo e implementación de tecnología. El objetivo principal del libro era analizar cuándo se debe dar por concluido un experimento atendiendo a los argumentos, las evidencias experimentales, las habilidades del experimentador y las herramientas utilizadas. Para Galison, la relación entre las teorías, las prácticas experimentales y la instrumentación proporciona la continuidad conceptual en la ciencia sin un predominio de la teoría sobre el resto de prácticas (Galison, 1987). Además, este autor en un trabajo posterior profundizó en el análisis de la instrumentación para el desarrollo de la ciencia analizando como ejemplo el caso de física de altas energías (Galison, 1997).

En sintonía con Hacking, para Paul Thagard la creación de nuevos instrumentos propicia también una relación clara entre entidades observacionales y teóricas. Estos nuevos instrumentos hacen observables algunas entidades teóricas poniendo como ejemplo el caso del microscopio electrónico y la posibilidad de observar el ADN (entidad observable) descrito teóricamente como *gen* (entidad teórica) (Thagard, 1992: 8-9).

Finalmente, en un sentido más restrictivo, Hacking describe un tipo particular de práctica experimental que denomina ciencia de laboratorio (*Laboratory Science*). Esta experimentación se lleva a cabo de forma exclusiva en los laboratorios que proporcionan los materiales e instrumentos para llevar a cabo los diferentes experimentos. Esta ciencia de laboratorio es la que permite una intervención controlada del investigador en el objeto de estudio. Ciencias como la Astronomía o Astrofísica, sin embargo, estarían fuera de esta ciencia de laboratorio (Hacking, 1992a).

La intervención en la naturaleza se puede llevar a cabo de forma controlada mediante aparatos en un laboratorio donde se manipulan entidades, sustancias y diversos objetos para ver qué es lo que sucede en la naturaleza. Para Hacking hay dos actividades fundamentales: la estabilización de fenómenos y su medición mediante el uso de instrumentos, teniendo la medición, como se verá a continuación, un papel estelar en esta ciencia de laboratorio (Hacking, 1992a).

El laboratorio científico permite la observación y medida experimental en condiciones controladas y permite producir fenómenos artificialmente (no solo medirlos). Para Hacking, el laboratorio está ligado como lugar físico a una disciplina científica que además provee la perspectiva de actividad científica a sus miembros. Por otro lado, el estilo de los laboratorios ha mostrado ser acumulativo y estable, aunque se refuten los razonamientos realizados a partir de los experimentos (Hacking, 1992b; 1992c).

En su artículo de 1992 “*The Self-Vindication of the Laboratory Sciences*”, Hacking destaca que la creación de fenómenos en el laboratorio es una de las razones que en apariencia da estabilidad y autojustifica a la ciencia. Estos fenómenos, a pesar de ser producto en algunos casos de metodologías o instrumentos obsoletos, se siguen sosteniendo, suscitando también una idea de desarrollo constante de la ciencia (Hacking, 1992a). Por otro lado, Hacking señala que el preaprendizaje en el laboratorio consiste, en su mayor parte, en adquirir habilidades para discriminar entre experimentos que funcionan de los que no, “mientras que un curso de laboratorio en el que todos los experimentos funcionaran sin problemas sería una buena tecnología, pero no enseñaría nada acerca de la experimentación” (Hacking, 1983: 259-260).

Hacking intenta organizar el espacio de la experimentación en el laboratorio estableciendo una especie de taxonomía para dar cuenta de la manera real y concreta en que se realiza la práctica. Distingue tres grandes categorías o grupos de elementos que intervienen en la experimentación en laboratorio (*Figura 1*) (Hacking, 1992a):

1. Ideas. Es la categoría de los contenidos intelectuales en la actividad del laboratorio y comprende tres clases: 1.1) las preguntas previas a los experimentos que sirven para diseñar un experimento que les dé respuesta; 1.2) el conocimiento previo al diseño de los experimentos que se basa en un conocimiento básico de información no sistematizada, una teoría de más alto nivel sistematizada y unas hipótesis que sirvan de puente entre la teoría y el experimento; y finalmente 1.3) la modelización de aparatos y el diseño de instrumentos para llevar a cabo los experimentos en lo que Hacking cataloga como cosas (ver siguiente ítem).
2. Cosas. Las cosas de un laboratorio son los materiales o sustancias que investigamos o con los que investigamos en un experimento. Esta categoría material comprende cuatro clases de materiales o sustancias: 2.1) los objetos de la experimentación (incluyendo materiales, reactivos, muestras,

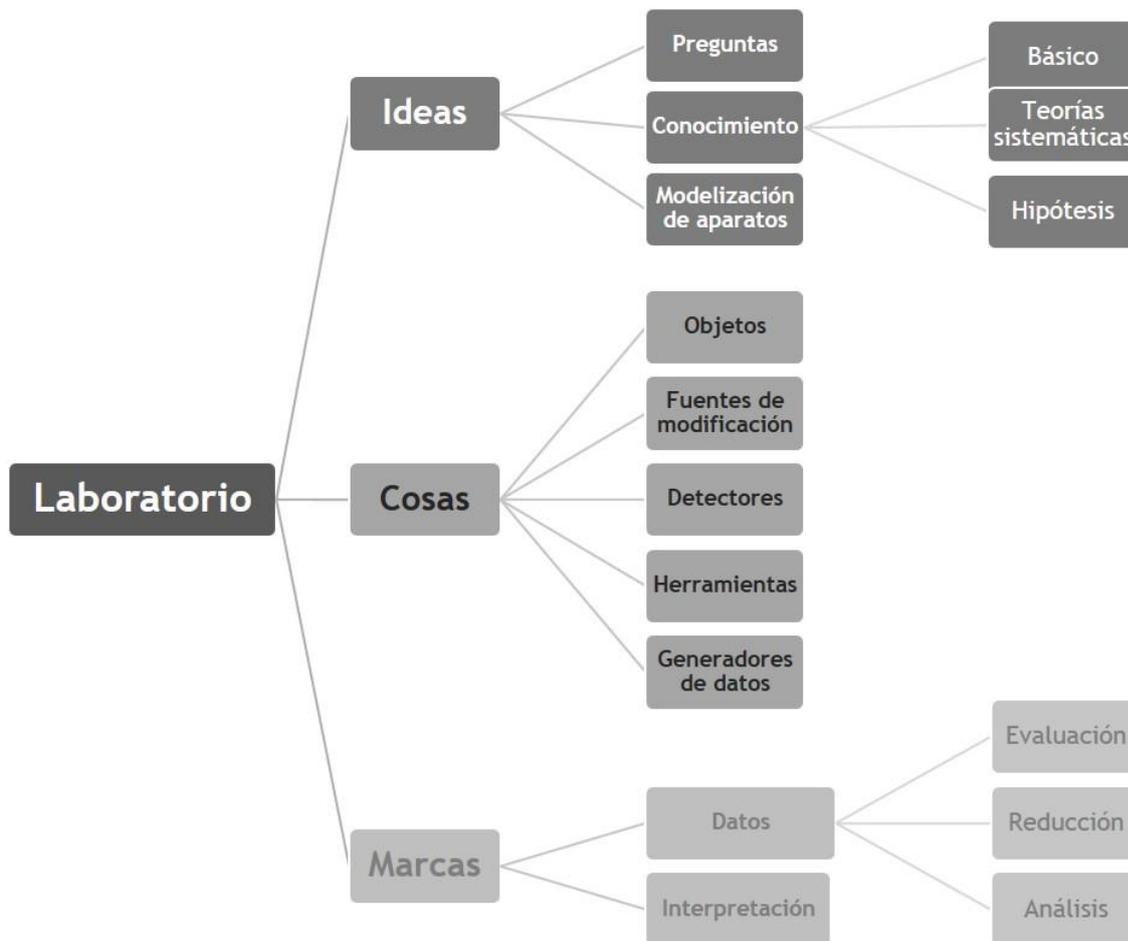
poblaciones de seres vivos, individuos, etc.); 2.2) las fuentes de modificación sobre estos objetos; 2.3) los detectores para medir el resultado de la interferencia o modificación del objeto de la experimentación; 2.4) las herramientas que usamos para intervenir en los experimentos; y 2.5) los instrumentos que van a generar los datos que, como analizaremos en detalle a continuación, constituyen las marcas del experimento.

3. Marcas. Finalmente, las marcas son los productos del experimento observables y medibles, y su modificación. 3.1) Consisten por un lado en los datos del experimento que deben ser procesados mediante una evaluación para neutralizar los errores derivados de los instrumentos, además de reducidos mediante la aplicación de herramientas estadísticas que permitan reducir la gran cantidad de datos brutos en una cantidad más reducida y manejable de datos, y finalmente analizados en función de las hipótesis del experimento. 3.2) La otra clase de esta categoría de las marcas del experimento y su manipulación consiste en la interpretación de los resultados analizados que nos permitirá avanzar en el conocimiento científico desde la experimentación.

Hacking destaca en su artículo "*The Self-Vindication of the Laboratory Sciences*" la plasticidad y multiplicidad de los recursos experimentales en el laboratorio en un contexto de pluralismo metodológico (Hacking, 1992a: 58). En este sentido, Hacking defiende una perspectiva de ciencias en plural en lugar de ciencia en singular (Hacking, 1992e; 1996: 37-39).

Con la categorización de la práctica experimental en laboratorio propuesta (*Figura 1*), Hacking pretende caracterizar la estabilidad de la actividad de estos laboratorios y explicar cómo surge esta estabilización. La estabilización de los laboratorios posee una gran importancia epistemológica para Hacking siendo clave para la creación de fenómenos y efectos, y para la observación y medición de los datos obtenidos. Esta estabilidad de los laboratorios será también clave para Hacking en el

desarrollo del sistema teórico asociado a la actividad científica con la creación de modelos y teorías, y el establecimiento de conceptos, hipótesis y entidades teóricas.



**Figura 1.** Taxonomía de los elementos que intervienen en la experimentación en laboratorio basada en tres grandes categorías: ideas, cosas y marcas (Hacking, 1992a).

### 1.3.2. Creación de fenómenos y efectos, observación y medición de datos

Para Hacking el objetivo principal de la ciencia es la creación de nuevos fenómenos mediante la experimentación que al ser repetibles se convertirán en las piezas centrales de la teoría (Hacking, 1983: 179)<sup>8</sup>. La intervención en el quehacer científico se realiza a través de la creación de fenómenos que son regularidades conocidas, y con

<sup>8</sup>Hacking en su obra *Representar e Intervenir* dedica un capítulo a esta cuestión “La creación de fenómenos” (páginas 249-260).

ello, tras medir y analizar los datos obtenidos, proceder al desarrollo de teorías y modelos que expliquen mejor esos fenómenos. Estos fenómenos que se repiten son los que aparecen a partir de la intervención en el mundo a través del experimento y deben ser registrados y repetidos a voluntad del experimentador. También pueden existir “efectos”, esto es, fenómenos experimentales que se salen de la normalidad y que pueden crear nuevas teorías. Hacking pone como ejemplo el efecto Hall de la corriente y el campo eléctrico<sup>9</sup>. Los efectos son regularidades valiosas discernibles pero que apuntan en direcciones opuestas a lo esperado, y que Hacking cataloga también como anomalías (Hacking, 1983: 272). El efecto no existe hasta que algún investigador lo reproduce y sabe cómo purificarlo o aislarlo<sup>10</sup>. Este carácter regular se traduce en que los resultados experimentales derivados de estos efectos deben de ser repetibles (Hacking, 1983: 249-251).

Mauricio Suárez destaca cómo el conocimiento científico desde la perspectiva experimentalista de Hacking tiene una estructura de tres niveles, con la teoría explicativa y los datos observacionales en los extremos y una serie de fenómenos experimentales actuando en medio. Esta estructura a tres niveles se diferencia de la estructura clásica defendida con anterioridad a Hacking que únicamente se ocupaba de dos niveles, el teórico y el observacional. Hacking destaca el papel de la práctica experimental y el conocimiento fenomenológico que es independiente del conocimiento teórico (Suárez, 2012; 411-417). Coincidiendo con Suárez, para Germán Guerrero Pino esta estructura a tres niveles implica también que entre las principales preocupaciones de Hacking no solo está la de distinguir entre observación y

---

<sup>9</sup>El efecto Hall aislado por el físico Edwin Herbert Hall a principios del siglo XX para hacerlo repetible y medible consiste en la aparición de un campo eléctrico al separar las cargas en el interior de un conductor por el que circula una corriente eléctrica en presencia de un campo magnético.

<sup>10</sup>Iglesias de Castro en su tesis doctoral sobre *Intervención y Efectos en Ian Hacking* hace un exhaustivo análisis de la producción de efectos científicos según Hacking.

experimentación sino también entre datos y fenómenos como componentes diferenciados de la práctica experimental (Guerrero Pino, 2012: 22-23).

En línea con el pensamiento de Hacking, y atendiendo a los fenómenos que se crean en un experimento, Allan D. Franklin considera necesario distinguir entre experimentos buenos y malos. Los buenos experimentos serán aquellos que se han generado con los procedimientos más fiables y han producido evidencias con el menor número de errores sistemáticos posible. Estas evidencias son las que hacen a los científicos seleccionar las teorías que se mantienen. Son las evidencias experimentales válidas las que dan validez a la teoría (Franklin, 1986; 1990).

Por otro lado, en el capítulo dedicado a la observación, Hacking hace hincapié en que la observación es posterior a la práctica de intervenir (crear fenómenos medibles y repetibles) (Hacking, 1983: 195-214). La observación y el experimento no son la misma cosa, ni siquiera los polos opuestos de un continuo, son dos cosas diferentes. La observación es una actividad menos compleja que la experimentación. Además, no configura una base empírica para el desarrollo de las teorías científicas ni tampoco tiene valor epistémico ni les aporta un criterio ontológico concluyente (González Osorio, 2015: 82). El investigador utiliza la observación, ya sea de forma directa, o a través de aparatos como instrumentos básicos para el logro empírico de los objetivos científicos planteados.

Chalmers insiste también en la subordinación de la observación a la teoría, antes de que un observador pueda formular y hacer valer un enunciado observacional debe estar en posesión del marco teórico y conceptual adecuado para saber aplicarlo (Chalmers, 1972: 11). También destaca que es necesario poner en perspectiva esta relación ya que los resultados de la experimentación están determinados por el mundo y no por las teorías. Este autor trata acerca de la falibilidad y revisabilidad del conocimiento experimental en línea con la falibilidad y revisabilidad del conocimiento científico (Chalmers, 1972: 38). Chalmers resalta como la ciencia derivada de hechos,

y se basa en observaciones medibles que presentan algunas dificultades derivadas de la preparación, experiencia y expectativas del observador. Además, señala la dependencia de las observaciones de los juicios acerca de la verdad de los propios enunciados observables, como consecuencia de la relación teoría-observación que él defiende (Chalmers, 1972: 17-18). Por otro lado, para autores como van Fraassen, sin embargo, la observación es independiente de la teoría y no contiene ninguna carga teórica (Van Fraassen, 1980: 13-19).

Para Hacking, en consonancia con lo defendido por Wartofsky<sup>11</sup>, la observación es el elemento esencial de la experimentación y se puede definir como la habilidad que tiene el experimentador de identificar un dato interesante durante la medición de un fenómeno originado por un experimento controlado. Constituye la fuente primera de datos de un experimento. Además, Hacking rompe con el concepto de carga teórica de la observación de la Concepción heredada. La observación constituye un aspecto clave de la actividad experimental independiente de la teoría. Además de estar libre de teoría debe ser independiente del experimento (Hacking, 1983: 195-196).

Como ejemplo de la importancia de la observación en los experimentos Hacking discute sobre la evolución de los microscopios desde los ópticos hasta los electrónicos y acústicos. En el capítulo del libro dedicado a ellos indica cómo la operación de ver a través de un microscopio resulta cada vez más compleja, complejidad derivada no de cuestiones teóricas, sino técnicas. Para ello después de hacer una reseña del desarrollo técnico de los diferentes microscopios ópticos a lo largo de la historia termina discutiendo sobre el uso y la interpretación del microscopio electrónico (Hacking, 1983; 215-238).

---

<sup>11</sup>Marx Wartofsky defendió en su libro *Conceptual Foundations of Scientific Thought: An Introduction to the Philosophy of Science* (1968) que el conocimiento científico arranca a partir de la observación que era previa al desarrollo de cualquier teoría. Es a partir de la observación que se desarrollan los marcos teóricos que son un intento de representar de forma coherente y sistemática los hechos observados (Wartofsky, 1968: 133-162).

Con el uso de estos aparatos se realiza una manipulación de las muestras y se consigue una imagen visible debido a la interacción de la muestra con el aparato (Hacking, 1983: 214-238). Es posible que se produzca un conocimiento experimental seguido de una adecuada observación de los fenómenos sin que exista necesariamente una comprensión teórica articulada (Hacking, 1992d). Como ejemplo, Hacking analiza el caso del desarrollo de la óptica entre 1600 y 1800, y describe una larga lista de observaciones que precedieron a formulaciones teóricas (Hacking 1983: 196-197). La observación es una parte importante del trabajo experimental y, por otro lado, una gran parte de las observaciones son llevadas a cabo por complejos instrumentos.

Además, Hacking resalta la dualidad experimentación-observación indicando que algunos grandes experimentadores han sido malos observadores. Para Hacking, muchas veces la tarea experimental y la prueba de ingenio no es tanto observar e informar sino construir una pieza de equipo que, por ejemplo, muestre un fenómeno. También describe la observación como una habilidad indicando que “con frecuencia el buen experimentador se da cuenta de inesperados resultados” (Hacking 1983; 208-209). Destacando la independencia entre observación, experimentación y teoría señala “una filosofía de la ciencia experimental no puede permitir que una filosofía dominada por la teoría considere sospechoso el concepto mismo de observación” (Hacking, 1983: 21). La coincidencia en la observación experimental llevada a cabo por aparatos diferentes, como es el caso de los diversos microscopios, sería ridícula si fuese producida por dos sistemas físicos completamente distintos (Hacking, 1983; 202).

Hacking destaca cómo las observaciones son también evidencias empíricas de las entidades teóricas. Hay una entidad que no podemos ver, pero que es responsable de unos efectos que sí podemos observar. Pero no está de acuerdo con la afirmación de que un enunciado observacional puro esté cargado de teoría. Hay muchos enunciados observacionales preteóricos. Pone el ejemplo de los experimentos del físico William Herschel y sus observaciones sobre el calor radiante (Hacking, 1983: 204-

207). Hacking reivindica el papel de la observación como algo neutral, objetivo y libre de carga teórica. Esta carga teórica de la observación comprometería la objetividad del dato observado. La observación como fuente primaria de datos es una parte importante del trabajo experimental además de ser determinante para la identificación de un nuevo fenómeno en la práctica experimental (Hacking, 1983: 195).

Hacking tampoco está de acuerdo con la afirmación de que las observaciones realizadas con los instrumentos están cargadas teóricamente. La fabricación de estos instrumentos (como el caso del microscopio que emplea en su ejemplo) requiere de ciertas teorías, sin embargo, estas no son necesarias para usarlos. Una teoría puede ayudar a entender por qué podemos observar a través de los instrumentos artefactos en lugar de los fenómenos reales. Sin embargo, se puede aprender a discriminar estas características artefactuales mediante el uso y la práctica: “la práctica y en general me refiero a hacer y no a mirar, crea la habilidad de distinguir entre los artefactos visibles debidos a la preparación o del instrumento, y la estructura real que se ve con el microscopio. Esta habilidad práctica es la que engendra convicción” (Hacking, 1983: 191).

Las observaciones científicas están mucho más cargadas de técnicas y de intervenciones humanas previas que de teorías. Hacking no cree que deba existir una teoría previa que sea puesta a prueba mediante la prueba experimental; de hecho, hay una gran cantidad de investigación realmente fundamental que precede a la investigación teórica (Hacking, 1983: 158). Por un lado, considera que se pueden llevar a cabo pruebas experimentales con sentido incluso aunque no exista una conjetura teórica. Por otro, estarían las observaciones novedosas que requieren de explicaciones teóricas que todavía no existen y que las motivan. Finalmente, estarían aquellos fenómenos sin significado: “muchos fenómenos causan gran expectativa, pero tienen que llegar a abandonarse porque nadie puede llegar a entender qué significan, cómo

se conectan con otras cosas o cómo pueden utilizarse para algún fin” (Hacking, 1983: 158).

Para González-Osorio, la observación, como la concibe Hacking, no tiene el papel tradicional que usualmente se le atribuía desde la filosofía de la ciencia como entidad observacional contrapuesta a la entidad teórica. Para Hacking, es una actividad muy diversa en sus relaciones con la teoría, presente de diferentes modos y niveles en las teorías científicas, pero autónoma con respecto a la misma. La actividad de observar requiere trabajo, disciplina y entrenamiento dentro del contexto de la experimentación. La observación es una habilidad articulada al sujeto de la experimentación a través de la dedicación y el entrenamiento del experimentador (González Osorio, 2015: 81-82). La observación se concibe como una habilidad del experimentador que examina objetos o sucesos a través de instrumentos y aparatos utilizados durante la práctica experimental. No hay para Hacking, sin embargo, una única relación de la observación con la teoría, sino una diversidad de relaciones. Estas relaciones están dadas como un abanico que abarca desde las observaciones sin ningún tipo de carga teórica a las que están masivamente cargadas de teoría. La distinción teoría y observación no es pues para Hacking una distinción de la filosofía de la ciencia sino una multiplicidad de distinciones en la filosofía experimental (González Osorio, 2015: 82).

Por último, la medición de los datos obtenidos en los experimentos es una práctica muy relacionada con la creación de fenómenos y con la observación y consiste en la recolección y cuantificación de estos datos mediante la observación directa o través de instrumentos. Para Hacking, la medición<sup>12</sup> es una práctica cotidiana de los experimentadores que no requiere explicación. A su juicio, con Galileo Galilei y la medición y metrización de los experimentos comienza una nueva ciencia dentro de la

---

<sup>12</sup>En su libro *Representar e Intervenir* dedica el Capítulo 14 a La Medición (páginas 261-275).

filosofía natural. Galileo no estaba interesado en conocer las esencias ni las sustancias<sup>13</sup>, sino que en esta nueva ciencia se pretende una medición y matematización de la filosofía natural y de la observación de la naturaleza (Hacking, 1983: 261-264). No en vano Galileo como profesor de matemáticas de la Universidad de Padua reivindicó las matemáticas como ciencia independiente de la filosofía. Esta insistencia de Galileo en probar las teorías mediante la experimentación y la observación lo convierten en uno de los precursores de la ciencia moderna según Hacking.

Hacking destaca las buenas mediciones que requieren de nueva tecnología e instrumentación, las cuales recompensan a los experimentadores cuando inventan sistemas ingeniosos de medición (Hacking, 1983; 271-272). Para Hacking la medición sirve para contrastar teorías, pero también hay mediciones puras de las constantes de la naturaleza (Hacking, 1983: 264). Además, se requiere de una medición delicada para llevar a cabo una adecuada y precisa observación de un experimento. En este sentido Hacking pone los ejemplos de los experimentos de Milikan de la carga del electrón. Además, Hacking trata acerca de la precisión en las medidas. Sin una medición delicada y precisa no se pueden extraer adecuadas conclusiones. Para ello pone también el ejemplo del efecto Hall (Hacking, 1983: 263).

Hacking en su libro *The Taming of Chance* destaca además la importancia de la estadística y el cálculo de probabilidades como herramientas para la realización de experimentos en ciencia. La estadística y el cálculo mejoran el conocimiento de los fenómenos obtenidos a través de la experimentación, la observación y la medición. Esta obra pone como ejemplos los estudios de conducta humana, como la criminalidad

---

<sup>13</sup>Galileo en su principal obra *Diálogo sobre los dos máximos sistemas del mundo ptolemaico y copernicano* decía "Determinar la esencia lo considero una empresa tan imposible y un esfuerzo tan vano en las substancias próximas y elementales como en las muy remotas y celestes; y me creo tan ignorante de la substancia de la Tierra como de la substancia de la Luna, de las nubes elementales y de las manchas del Sol" (Galilei, 1632). En este libro Galileo resaltaba como la naturaleza se expresa en lenguaje matemático en contraposición a la concepción aristotélica de la naturaleza del mundo imperante en esa fecha.

o el suicidio, o el análisis sobre la dispersión de enfermedades en humanos (Hacking, 1990).

Para Iglesias de Castro, los datos de la medición en el contexto experimental de Hacking sufren una importante transformación, pasando de una noción fija y dada de dato a una noción más contingente y efímera, articulada de manera indirecta con la creación de fenómenos mediante experimentos. Los datos de la observación experimental se convierten para Hacking en un problema filosófico de primera magnitud como confluencia de los diferentes niveles de la teoría y la práctica realizada mediante instrumentos (Iglesias de Castro, 2003: 81).

Por otro lado, Mayo indica también, en consonancia con Hacking, que la actividad científica ligada a la selección e interpretación de los datos es independiente a las teorías encargadas de generar estos datos. Esta filósofa ha centrado parte de su trabajo en el análisis sistemático de los errores en la toma de datos experimentales, errores que deben ser eliminados mediante el uso de estadísticos que analicen a su vez los errores estándares (*standard error statistic*) (Mayo, 1996: 412-414). Además, para Suárez los datos y su medición son el resultado de experimentos particulares y su existencia es contingente dependiendo del contexto experimental y la precisión de los instrumentos. Sin embargo, los hechos fenomenológicos son patrones generales y estables que reproducen el comportamiento del mundo (Suárez, 2012; 419).

#### **1.4. Conclusiones**

Para Hacking es necesario poner atención en el análisis de la experimentación como elemento clave de la actividad científica, además de analizar la teoría y la observación como se había hecho hasta ese momento. Los experimentos tienen vida propia y consisten en la creación de fenómenos que permiten conocer mejor el mundo. Estos experimentos se pueden llevar a cabo sin un conocimiento preciso acerca de la teoría

que los determina. El progreso científico consiste en la acumulación del inventario de conocimiento experimental.

En este contexto de experimentación, la empresa científica tiene, según Hacking, dos grandes objetivos: la teoría (sinónimo de representación) y el experimento (intervención): las teorías tratan de decir cómo es el mundo, el experimento lo cambia para estudiarlo.

La teoría explica las relaciones entre datos observacionales y fenómenos. Además, para Hacking el término entidad teórica es una “palabra gancho” para todas aquellas cosas postuladas por teorías pero que no podemos observar directamente o a través de instrumentos. El realismo científico de Hacking es también un realismo experimental. Hacking distingue dentro de este realismo experimental entre realismo acerca de las teorías (que deben ser verdaderas) y un realismo acerca de las entidades (que deben existir). Hacking se considera un realista científico porque las entidades y los procesos descritos en las teorías que son correctas tienen que ser verdaderos. La experimentación científica y la creación de fenómenos conectan la racionalidad con el realismo en ciencia y proporciona la evidencia más fuerte en favor del realismo científico

En el desarrollo de la actividad experimental, los instrumentos son aparatos que crean y aíslan fenómenos que el experimentador debe observar y explicar. Estos instrumentos conllevan una extensión de la percepción de los experimentos realizados, una ampliación de los sentidos. La intervención en el quehacer científico se realiza a través de la creación de fenómenos, y tras medir y analizar los datos obtenidos se procede al desarrollo de teorías y modelos que los expliquen mejor. La observación está más cargada de técnicas y de intervenciones que de teoría. Además de estar libre de teoría, debe ser independiente del experimento. A partir de la experimentación se crean fenómenos que son reales, y mediante la medición y el cálculo de los datos

observados en ellos, se crean modelos como intermediarios entre la experimentación y la teoría que explica estos fenómenos.

La aproximación desde el realismo experimental de entidades de Hacking parece muy adecuada y rica para nuestro propósito de examinar filosóficamente el desarrollo de la Genética como teoría científica y la evolución del concepto de *gen*, que nació como una entidad teórica manipulable a través de la experimentación. De hecho, la Genética, como analizaremos en detalle en los siguientes capítulos, ha mostrado una fuerte transformación y progreso a partir de los métodos experimentales usados. Esta transformación se ha traducido en una manera diferente de concebir y representar el *gen* como factor responsable de la herencia de los caracteres en los seres vivos durante el desarrollo de la Genética Clásica y Molecular, además de la Genómica y la Posgenómica.

## Capítulo 2. Análisis de la Genética Clásica y de la representación del *gen clásico*

### 2.1. Antecedentes biológicos y filosóficos

Desde hace miles de años los seres humanos se dieron cuenta de que era posible seleccionar plantas y animales con objeto de facilitar su cultivo para la producción de alimentos. Este proceso de selección y adaptación denominado domesticación comportaba una serie de prácticas de mejoramiento de animales y plantas que se basaba en la creencia de que los caracteres observables se heredan en los seres vivos de padres a hijos, y de que por tanto seleccionar buenos padres era tener buenos descendientes. La herencia de los caracteres y sus mecanismos principalmente preocupaba a ganaderos y agricultores desde un punto de vista meramente aplicado.

En este contexto, las bases de la herencia biológica siguieron siendo esquivas para los hibridadores y los mejoradores hasta la publicación, por parte de Mendel en 1866, de su artículo sobre hibridación de plantas en guisante *Versuche über Pflanzen-Hybriden (Experimentos sobre híbridos en plantas)*, donde por primera vez se ofrece una teoría acerca de la noción de *gen* como factor responsable de la herencia de los caracteres. Mendel definió una serie de leyes consideradas las leyes iniciales de la herencia de caracteres. Estos estudios de Mendel sobre transmisión de caracteres son la primera referencia experimental en esta disciplina. Mendel con su exhaustivo estudio y el rigor de sus experimentos controlados, además del gran número de ensayos y muestras analizadas, pudo explicar los mecanismos de la herencia y predecir en cierto modo los resultados de la transmisión de los caracteres en organismos vivos.

A partir del redescubrimiento y reanálisis de estas leyes de Mendel a principios del siglo XX, las protociencias de la hibridación y la mejora como disciplinas de interés dentro de la Botánica y la Zoología, por un lado, y la agricultura y la ganadería, por

otro, se convirtieron en una ciencia independiente denominada Genética dedicada al estudio de las bases de la herencia de caracteres.

Desde la filosofía de la ciencia, sin embargo, el interés por el análisis de la Genética en sus primeros estadios ha sido limitado. Se han descrito las leyes de Mendel como un paradigma científico en términos kuhnianos, aunque en un sentido laxo, calificándolas también como modelos y ejemplares de la teoría Genética (Portin, 2015; 2019; Lorenzano, 2008).

### 2.1.1. Introducción biológica

#### *2.1.1.1. Antecedentes de Mendel*

Los interrogantes más básicos que hoy trata de responder la Genética estuvieron presentes desde el comienzo de la civilización, la agricultura y la ganadería. Desde épocas muy remotas de la historia, la humanidad se vio enfrentada con preguntas ligadas a la herencia y a la variación de cara a mejorar los animales domésticos y los cultivos mediante la reproducción selectiva de individuos con características deseables. En antiguas inscripciones de tumbas egipcias [alrededor del 1.500 a. C. (antes de Cristo)] se encuentran referencias a prácticas de mejoramiento vegetal y animal, por lo que esos remotos agricultores y criadores merecerían ser considerados como los primeros genetistas de la antigüedad. También, en el Génesis dentro del Antiguo Testamento (escrito entre el año 950 y el 550 a. C.) se hace una primera mención a la transmisión de los caracteres en el ganado (Schnek y Massarini, 2008: 62-65).

Sin embargo, fue Hipócrates (460-377 a. C.) quien primero meditó sobre el mecanismo de la herencia al proponer que ciertas partículas específicas que consistían en las diferentes partes del cuerpo (huesos, venas, uñas, etc.) se transmitían a la prole en el momento de la concepción y hacían que los descendientes se

asemejaron a los padres. Posteriormente, Aristóteles (384-322 a. C.) rechazó estas ideas de Hipócrates y postuló una teoría alternativa de herencia por combinación donde el semen del macho (que daba la información) se mezclaba con el semen femenino (el fluido menstrual que aportaba la materia prima para el desarrollo del feto) dándole forma y potencia (*dynamis*) a la sustancia amorfa a partir de la cual se desarrollaba la progenie (Mukherjee, 2016: 40-42). Las diferentes teorías de la herencia por combinación posteriores tenían en común, siguiendo las tesis de Aristóteles, que la información hereditaria se hallaba almacenada y se transmitía en partículas presentes en el plasma germinal masculino que se unían a las partículas del plasma germinal femenino. Aunque, se diferenciaban en que unos proponían una herencia continua (llamados continuistas) y otros una herencia discontinua (saltacionistas) (Endersby, 2009: 271-274).

El término de herencia asociado a cuestiones biológicas es más reciente (data del siglo XVI) y fue usado por primera vez en Francia para referirse a monstruosidades o enfermedades en seres humanos transmitidas de unos individuos a sus descendientes (Gayon y Wunenburger, 1996). Este término de herencia se aplicó automáticamente a plantas y animales. Hasta la llegada de los experimentos de Mendel, sin embargo, se mantuvo esta idea ya expuesta en el siglo IV a. C. donde la herencia de los caracteres se debía a una combinación de flujos o cigotos que provenían de los progenitores masculinos (padre) y femeninos (madre) (Kampourakis, 2013). Además, la hibridación y los cruzamientos en animales y plantas eran una disciplina de interés aplicado dentro de la Botánica y la Zoología, que fue sofisticando la práctica profesional a nivel metodológico a lo largo de los años, para progresivamente adquirir rigor científico en la solución de problemas concretos (Taton, 1960: 318).

Charles Darwin, defensor de esta herencia por combinación continua, expuso una hipótesis sobre la naturaleza de esta herencia de caracteres en organismos vivos (incluyendo animales, plantas y seres humanos) en sus libros *The variation of plants*

*and animals under domestication* (La variación de las plantas y los animales bajo domesticación) y *The descent of man and selection in relation to sex* (La descendencia del hombre y selección en relación al sexo) publicados en 1868 y 1871 respectivamente<sup>14</sup> describiendo un término llamado “pangen” como el fluido que se mezcla proveniente del padre y la madre. También plantearon diferentes variantes sobre esta teoría de la pangénesis<sup>15</sup> botánicos como William K. Brooks en su libro *Law of Heredity* (Brooks, 1883) o de Vries que desarrolló la teoría de la pangénesis intracelular (de Vries, 1889). August Weismann, sin embargo, planteó una teoría alternativa que describía al plasma germinal que se encontraba en las células sexuales como el responsable de esta herencia continua en lugar de los “pangenes” (Weismann, 1892). Esta teoría era similar a la planteada por Carl Von Nägeli que describía el “idioplasma” como el factor determinante de la herencia (Nägeli, 1898).

Otros partidarios de esta herencia continua (basada en el estudio global de poblaciones), como Francis Galton (Galton, 1865) y posteriormente Karl Pearson<sup>16</sup>, fundaron posteriormente la escuela biometrista basada en un análisis de la herencia de caracteres cuantitativos. Esta escuela estaba totalmente alejada de las tesis de Mendel basadas en análisis de caracteres cualitativos, como se verá a continuación en este capítulo. Por otro lado, los partidarios de la herencia discontinua (basada en el estudio de individuos), como James Bateson, abrazaron con posterioridad más fácilmente las tesis de Mendel (Allen, 1975: 108-110).

---

<sup>14</sup>Disponibles en la versión original en la web <http://darwin-online.org.uk>.

<sup>15</sup>La teoría de la pangénesis (traducible como génesis de todo) de Darwin suponía que los embriones se formaban a partir de un fluido que contenía los componentes esenciales para su constitución llamados “pangenes”. Esta teoría recordaba más a la inicialmente planteada por Hipócrates que a la planteada por Aristóteles (Watson, 2003: 7)

<sup>16</sup>Pearson que era un darwinista convencido aseguraba que “si la evolución de Darwin resultara ser una combinación de la selección natural y la herencia, la expresión única que abarque por completo el terreno de la herencia y la evolución habrá de ser en biología un hito comparable al de la ley de la gravedad en la astronomía” (Endersby, 2009: 174).

Por otro lado, y de forma minoritaria, la teoría de la evolución propuesta por el zoólogo Jean Baptiste Lamarck publicada en su obra *Filosofía Zoológica* (título original en francés *Philosophie Zoologique*) se basaba en la herencia de características adquiridas (Lamarck, 1809)<sup>17</sup>. Esta teoría alternativa de la herencia planteaba que las condiciones exteriores podían modificar a los organismos de manera permanente y hereditaria. Para Lamarck el medio era una parte principal de la naturaleza. Todos los animales se adaptaban progresivamente a su entorno. Si los animales usaban un órgano con más frecuencia este se volvería más fuerte y grande. Al contrario, si no se usaba se debilitaba. Estas ganancias o pérdidas se transmiten a la descendencia. Las características nuevas se adquirían a lo largo de la vida y se transmitían a la descendencia de la misma manera que se transmite un mensaje o una historia (Jordanova, 1984; 105-121)<sup>18</sup>.

De forma paralela, en esta etapa Pregonética<sup>19</sup>, los mejoradores de animales y plantas observaban la transmisión de los caracteres a mejorar, sobre todo los relativos a la cantidad (producción, rendimiento, tamaño del grano, etc.). Mejorar significaba ir "hacia más"<sup>20</sup> en la mejora global de un organismo completo (Wood y Vitezslav, 2005: 122-126). En este contexto de hibridación y mejora, el botánico alemán Count

---

<sup>17</sup>Históricamente había existido una tercera teoría acerca de la herencia llamada "preformacionismo" que defendía que o bien el óvulo o bien el espermatozoide contenía un individuo preformado en miniatura llamado "homúnculo" (Maienschein, 2017). El desarrollo de esta teoría coincidió con el auge del uso de los microscopios para observar células durante el siglo XVII hasta mediados del siglo XVIII cuando la tecnología pudo documentar el origen de los órganos que no estaban preformados. A mediados del siglo XIX el preformacionismo se había demostrado erróneo y ya estaba totalmente en desuso (Watson, 2003: 6-7).

<sup>18</sup>Laurent Loison y sus colaboradores plantearon también cómo en la escuela francesa neolamarckiana de principios del siglo XX se habían planteado también dos marcos diferentes, uno de tipo continuista que se basaba en la herencia de caracteres adquiridos de tipo fisiológico o protoplástico de carácter citológico y otro más discontinua de herencia de caracteres adquiridos morfológicos o de partículas de tipo embrionario (Loison y col., 2017: 10).

<sup>19</sup>El término Pregonética ha sido utilizado para describir la selección de embriones de forma anterior a la selección genética. Sin embargo, el uso que le damos en esta Tesis es para describir la etapa anterior a Mendel. Este uso también ha sido utilizado recientemente por algunos autores (Arbatli y col., 2019).

<sup>20</sup>En el siglo I a. C., por ejemplo, el escritor hispano-latino Columela escribía en su obra *De res rustica* "si la cosecha es excepcional, las semillas de grano deben moverse en un recipiente y las más pesadas que van al fondo deben utilizarse para la reproducción" (citado por Buiatti, 2001: 28-29).

E. Festecis propuso a principios del siglo XIX unas leyes sobre la naturaleza de la transmisión de caracteres en animales (Wood y Vitezslav, 2005: 237-238):

1. En general los animales sanos se reproducen y generan descendencias de animales sanos.
2. A veces aparecen caracteres de los abuelos en las descendencias.
3. A veces los hijos mantienen los caracteres de los progenitores.
4. El gran problema de la herencia es la consanguineidad (*inbreeding*, en inglés) de progenitores no aptos que deviene en hijos no aptos. Por eso es necesaria una adecuada selección de los progenitores.

Estas leyes de herencia por combinación, que Festecis establece a partir de la observación eran demasiado ambiguas ya que no concretaban la esencia de la herencia de los caracteres, es decir no proponían ningún mecanismo concreto para dar cuenta de la transmisión de los caracteres a los descendientes ni caracterizaban los factores responsables. También podemos destacar otros trabajos similares, como aquellos realizados por los botánicos alemanes Joseph Gottlieb Kölreuter (Kölreuter, 1766) y Joseph Gäertner (Gäertner, 1849) con cruzamientos en tabaco a finales del siglo XVIII y cuyos resultados no fueron interpretados correctamente en términos de análisis de la herencia de caracteres sino en términos botánicos o zoológicos. Ni la experimentación, ni la observación y medición de los fenómenos experimentales en torno a la herencia de caracteres estaban orientados en la dirección correcta para dilucidar leyes generales que explicaran fenómenos experimentales tan diversos.

En el jardín botánico (*Jardin des Plantes* en francés) de París durante el siglo XIX se llevaron a cabo, sin embargo, los estudios más destacados sobre herencia de caracteres. El botánico francés Augustin Sageret realizó cruzamientos entre melones cantalupo y *Chasé* para estudiar los híbridos y la combinación de caracteres del fruto (Taton, 1960: 329-331). De hecho, Sageret mostró la dominancia de algunos caracteres en melón y la segregación en las progenies. Sin embargo, su afán por comprobar estas

teorías en árboles frutales hizo que no plasmara en una obra concreta estos descubrimientos que equivaldrían a las dos primeras leyes de Mendel<sup>21</sup>. Otro de los grandes expertos franceses en hibridación de plantas que trabajó también en este jardín fue Antoine-Nicolas Duchesne. Sus trabajos en hibridación de fresas le hicieron merecedor del título de “rey de la fresa”. En estos trabajos realizados por botánicos franceses se introdujeron nuevos conceptos sobre la transmisión de los caracteres en plantas en un contexto genealógico, pero sin llegar a la precisión matemática de Mendel (Ratcliff, 2007: 205-225).

Pero fue el botánico francés Charles Naudin en 1852, simultáneamente en el tiempo con el trabajo que desarrollaba Mendel, quien admite las transformaciones limitadas de una descendencia debidas a un factor que se transmite o hereda. Este autor describió, en un trabajo premiado por la Academia de Ciencias Francesa, cómo en los híbridos de plantas podía observarse una dominancia de uno u otro carácter del padre o de la madre a la vez que una segregación. En 1862 Naudin también realizó varios cruzamientos y obtuvo los híbridos de la primera generación, todos semejantes entre sí. Luego, en la segunda generación, observó cambios (Orel, 1996: 4-5). Naudin no estaba enterado de los trabajos de Mendel, así como no lo estuvieron durante mucho tiempo muchos otros científicos. Además, el hecho de elegir Naudin unos caracteres cuantitativos limitó su capacidad para establecer con la claridad de Mendel unas leyes de la herencia (Schnek y Massarini, 2008: 85). Algunos historiadores como Michel Serres incluso llegan a detallar cómo Naudin fracasó donde Mendel acertó como padre de la Genética (Serres, 1989; 471-475).

---

<sup>21</sup>Ver una extensa explicación en el trabajo del historiador checo Vítězslav Orel *Heredity before Mendel*. Disponible en la web de Mendel <http://www.mendelweb.org>.

### 2.1.1.2. Las Leyes de Mendel y el nacimiento de la Genética

Mendel rompe totalmente con las dos concepciones de la herencia de caracteres imperantes en su época, por combinación o mediante adquisición, y concluye en sus experimentos que los rasgos heredados se hallan controlados por unos factores proporcionados por cada uno de los gametos masculino y femenino. A partir de esta primera noción de "factores hereditarios", que con posterioridad se denominarán *genes*, en los organismos vivos se observa un dualismo que surge del hecho de que poseen un genotipo y un fenotipo. El genotipo está constituido por el conjunto de "factores" o *genes*, mientras que el fenotipo, lo observable, está construido sobre la base de la información aportada por el genotipo. Mendel en 1866 sentó las bases de lo que sería el genotipo al proponer unas leyes generales sobre la herencia de caracteres tras unas observaciones del fenotipo.

Estas leyes generales de Mendel se definen como el conjunto de reglas básicas sobre la transmisión por herencia de las características de los organismos progenitores a sus hijos. Mendel las resume en tres (Mendel, 1866):

1. Ley de la uniformidad de la primera descendencia o ley de factores en pareja: cuando se cruzan dos individuos de raza pura (homocigótico), los híbridos resultantes son todos iguales. Según Mendel el cruce de dos individuos homocigóticos, uno de ellos dominante (que poseía los caracteres AA del padre y de la madre respectivamente) y el otro recesivo (aa), origina solo individuos heterocigóticos (Aa). Esta ley resume, según el biólogo evolutivo Ernst Mayr, la esencia de la teoría de Mendel, cada rasgo hereditario de una planta es capaz de producir dos tipos de célula germinal y dos tipos de granos de polen (Mayr, 1985: 352).
2. Ley de segregación de los caracteres en la segunda generación filial o ley de dominancia/recesividad: ciertos individuos son capaces de transmitir un carácter, aunque en ellos no se manifieste. El cruce de dos individuos de la

primera generación (F1) (que son Aa) dará origen a una segunda generación filial en la cual reaparece el fenotipo "a", a pesar de que todos los individuos de la F1 eran de fenotipo "A". Esto hace pensar a Mendel que el carácter "A" era dominante y había "opacado" al carácter "a". Con posterioridad se denominarán alelos dominantes y recesivos de un carácter dado.

3. Ley de la independencia de los caracteres hereditarios o de segregación: hace referencia a los cruzamientos en los que se estudiaron varios caracteres a la vez. Mendel trabajó estos cruzamientos en guisantes, en los cuales las diferentes características que él observaba se transmitían independientemente unas de otras.

Algunos autores como Portin, Gallori, Mark Henderson o Pablo Lorenzano defienden la existencia de únicamente dos leyes. Las dos primeras leyes establecidas a partir de cruzamientos monohíbridos (donde las plantas se diferenciaban en un solo carácter) se pueden resumir en una primera Ley de segregación: la herencia de caracteres está basada en factores que provienen del padre y de la madre y pueden ser dominantes o recesivos. Además, estaría una segunda Ley de transmisión independiente (cada carácter posee unos factores independientes), que es la inicialmente descrita por Mendel como tercera, establecida a partir de cruzamientos dihíbridos (las plantas se diferenciaban en dos caracteres a la vez) (Henderson, 2008; Gallori, 2005; Lorenzano, 2012a; Portin 2019).

En resumen, Mendel daba cuenta de una teoría según la cual unos "elementos" discretos y constantes (los denominó en alemán "*anlage*" o "disposición"<sup>22</sup>), los futuros *genes*, se recombinaban en los gametos, se transmitían (heredaban) de progenitores a hijos y se manifestaban (expresaban) en unos caracteres visibles de las plantas (el

---

<sup>22</sup>Mendel tomó la palabra "*anlage*" prestada de la embriología donde definía la estructura primaria a partir de la cual se desarrolla un órgano en el caso de los vegetales o un embrión. Además, en alemán "*anlage*" también se puede traducir de forma más general como "disposición", sentido en el que la usó Mendel en su trabajo sobre herencia (Endersby, 2009: 137)

fenotipo). Un factor era heredado del progenitor masculino y otro del femenino (primera Ley de Mendel). Además, algunos factores (dominantes) ocultaban la expresión de otros (recesivos) (segunda Ley de Mendel). Finalmente se destacaba (tercera Ley) que la herencia de cada uno de estos factores asociados a caracteres era independiente, no había un flujo continuo que se mezclara, sino elementos discontinuos. Definitivamente, Mendel daba cuenta del origen y la preservación de la variación biológica observada en organismos vivos y explicada desde la concepción de unos factores discretos e independientes<sup>23</sup>.

### ***2.1.1.3. Desarrollo de la Genética Clásica***

Robert C. Olby señala que Mendel no crea de golpe la Genética, aunque sí fue el primero en abordar correctamente esta disciplina científica que con el paso del tiempo se ha convertido en una de las más importantes, si no la más, en el mundo de la biología (Olby, 1966). Fueron otros autores como de Vries en Holanda (de Vries, 1900), Correns en Alemania (Correns, 1900) y von Tschermak en Austria (Tschermak, 1900) a principios del siglo XX los que, detrás de sus experimentos que corroboraban las ratios de Mendel, vieron una teoría que iba más allá de la descripción de meros resultados de diferentes ensayos de hibridación en plantas, establecieron los conceptos fundamentales y acuñaron muchos de los términos genéticos. Estos autores redescubrieron y reanalizaron las Leyes de Mendel observando ratios similares de herencia de caracteres a los anotados por Mendel para la planta del guisante. Además, junto a los botánicos James Bateson y Wilhelm Johannsen crearon la Genética como disciplina específica encargada del análisis de la transmisión de caracteres en organismos vivos (Endersby, 2009; 180-184).

---

<sup>23</sup>Harold L. K. Whitehouse habla de una nueva teoría de corpúsculos o partículas desarrollada por Mendel que se oponía a la teoría clásica de herencia por combinación (Whitehouse, 1973).

El término original utilizado por Mendel para definir a los factores que se transmiten, "*anlage*", es rebautizado por Correns como "factor" (Correns, 1900). Posteriormente, Bateson abrazó la idea de estos factores únicos y propuso denominarlos "pangen" (Bateson, 1902) aunque este término ya había sido empleado en la teoría de la pangénesis de Darwin, una teoría basada en la herencia por combinación incompatible con la mendeliana. Finalmente, fue Johannsen quien acuñó el término *gen* (Johannsen, 1909). Sin embargo, Bateson fue clave en la generación de conceptos genéticos fundamentales como son los de alelo, heterocigótico u homocigótico o recesivo y dominante (Bateson, 1902). También, basándose en el término de *gen* propuesto por Johannsen, fue Bateson quien propuso la denominación de la Genética como la disciplina científica encargada del estudio del mendelismo o la herencia de caracteres en seres vivos (Endersby, 2009: 137-138). Johannsen, por otro lado, estableció una de las diferencias más importantes en esta teoría, la que existe entre fenotipo y genotipo, según la cual el genotipo de un individuo determina su fenotipo (la parte visible del genotipo) a través de interacciones con el medio ambiente. Además, refiere al *gen* como un ente con diferentes alelos que están presentes a pares (*loci*) en cada individuo proviniendo del padre y de la madre (Johannsen, 1909).

Una vez establecida, a principios del siglo XX, la teoría de la herencia mendeliana como transmisión de factores discretos e independientes (los *genes*), la primera extensión de esta teoría y del concepto de *gen* fue el nacimiento de la teoría cromosómica de la herencia, que involucra la ubicación física de los genes para explicar completamente las reglas de herencia mendelianas.

Esta teoría cromosómica de la herencia comienza con los experimentos que de forma independiente realizaron el genetista Walter Sutton en EE.UU. (Sutton, 1903) y el biólogo Theodor Boveri en Alemania (Boveri, 1903) donde a partir de observaciones

en células de espermatozoide de saltamontes durante la meiosis,<sup>24</sup> propusieron de manera independiente la posibilidad de que los cromosomas fueran los portadores del material hereditario. Esta teoría cromosómica de la herencia afirma que las leyes de Mendel se podían explicar postulando que los *genes* responsables de los caracteres estaban localizados en los cromosomas<sup>25</sup>, que ya habían sido observados y descritos en el núcleo de las células por Nägeli en 1842 (Schnek y Massarini, 2008: 121). Los cromosomas de las células germinales se separaban independientemente durante la meiosis celular. Al unirse los gametos se unían los genes explicando así las ratios mendelianas (Freeman y col., 2019: 300).

Posteriormente, en los experimentos de Thomas Hunt Morgan con la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*), se corroboró la hipótesis de Sutton-Boveri observando al microscopio los fenotipos de las moscas y concluyendo que los genes responsables de los caracteres estaban localizados en diferentes cromosomas. Estas indagaciones comienzan describiendo el fenotipo “color de los ojos” ligado a uno de los cromosomas sexuales<sup>26</sup> de la mosca (el cromosoma X) (Morgan, 1910; 1919). Los experimentos con moscas de Morgan y su equipo son los que complementan y corroboran la teoría de Mendel mediante una nueva teoría del ligamiento genético<sup>27</sup>

---

<sup>24</sup>La meiosis se define como el proceso de división celular en las células germinales. La célula diploide (compuesta por pares de cromosomas) con el número de cromosomas de la especie produce mediante división en la meiosis los gametos femeninos y masculinos con la mitad de cromosomas (haploides). La unión de los gametos mediante fecundación para formar un embrión vuelve a formar células diploides (Alberts y col., 2008: 192-205).

<sup>25</sup>Las técnicas de tinción de los cromosomas fueron puestas a punto en el año 1890 por el embriólogo Eduard van Beneden en células germinales o gametos y desde entonces ampliamente utilizadas primero por embriólogos y fisiólogos y luego por genetistas (Henderson, 2008: 18-19).

<sup>26</sup>Según el modo de transmisión podemos distinguir entre caracteres ligados al sexo (que se encuentran localizados en los cromosomas sexuales) y caracteres autosómicos presentes en el resto de cromosomas no sexuales. El hecho de elegir Morgan y su equipo caracteres que resultaron estar ligados al sexo facilitó enormemente el desarrollo de la teoría cromosómica al facilitar la identificación de los fenotipos (Watson, 2000: 131-132).

<sup>27</sup>Podemos definir el ligamiento genético como la tendencia de alelos concretos de un carácter a ser heredados de forma conjunta. Este ligamiento genético desarrollado por uno de los discípulos de Morgan, Alfred Sturtevant, era calculado de forma estadística analizando los alelos de cada carácter (incluyendo color del cuerpo, tipo de alas o tipo de quetas) en descendencias de moscas con madres de alelos diferentes. Sturtevant estableció la posición de los genes mediante estudios de combinatoria, estableciendo lo que serían los mapas de ligamiento, a mayor frecuencia de recombinación menor posición de los alelos en el mapa de ligameinto (Sturtevant, 1913).

asociado a los cromosomas y que sería la teoría imperante en los estudios sobre genética de plantas en la primera mitad del siglo XX (Morgan y col., 1915).

A partir de los experimentos con moscas de Morgan y su equipo, el factor mendeliano o *gen clásico* fue identificado como un fragmento de cromosoma con una doble naturaleza estructural y funcional desconocida. A nivel estructural para dar cuenta de la variación de los *genes*, diferentes experimentos realizados por el discípulo de Morgan Herman Müller, basados en observaciones de los cromosomas de moscas irradiadas con rayos X que producían mutaciones<sup>28</sup>, describieron a los *genes* como unidades de recombinación o mutación (Müller, 1916). Alternativamente, Richard Goldschmidt argumentó que los *genes* en los cromosomas estaban constituidos por sustancias ultramicroscópicas que podían mezclarse y recombinarse (Goldschmidt, 1938).

Posteriormente, de forma experimental trabajando con hongos, se caracterizó al *gen* como una unidad funcional. Aunque la asociación entre *genes* y enzimas había sido propuesta por primera vez por el médico inglés Archibald Garrod<sup>29</sup> estudiando la enfermedad alcaptonuria hereditaria en humanos en 1902 (Garrod, 1902), fueron los experimentos de George Beadle y Edward Tatum en cultivo *in vitro* en laboratorio con el hongo tipo moho *Neurospora crassa* en los años 30 los que propusieron la primera evidencia experimental de la función de los genes (Beadle y Tatum, 1941). Tres años después de que Beadle y Tatum plantearan su teoría, Adrian Srb y Norman H. Horowitz presentaron su comprobación experimental definitiva. Trabajando también con un gran número de células de *Neurospora* tratadas con radiación, aislaron células

---

<sup>28</sup>El término "mutación" fue acuñado en 1901 por de Vries en su libro titulado *Die Mutationstheorie* (*Teoría de la mutación* en español) para describir las variaciones de fenotipos que se observaban en la especie vegetal onaga (*Oenothera lamarckiana*) (Endersby, 2009: 170-172). A partir de esa fecha se usó habitualmente para definir a fenotipos muy diferentes de fenotipo "silvestre" (*wild type* en inglés) o comúnmente extendido, que se observaban de forma natural o después de irradiar a estos fenotipos silvestres.

<sup>29</sup>Garrod es considerado también el padre de la genética médica al utilizar a principios del siglo XX la ley de segregación independiente de Mendel para explicar la transmisión de enfermedades como el albinismo, la alcaptonuria o la cistinuria (Weitzman y Weitzman, 2017: 106-107).

mutantes que no podían producir tres tipos de enzimas. Cada mutación específica se correspondía con la falta de síntesis de una enzima específica (Srb y Horowitz, 1944).

El *gen clásico* se caracterizó como una unidad material y a la vez funcional cuya función dependía de su estructura no conocida hasta esa fecha. El desciframiento de la estructura del *gen funcional* pasó a ser una de las prioridades científicas en la investigación en biología como veremos en el próximo capítulo en lo que se denominaría Genética Molecular. Esta funcionalidad del *gen* sirvió de base también para el posterior establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular (DCBM) que también veremos a continuación como hito importante de la Genética Molecular y la Genómica.

### 2.1.2. Análisis de la Genética Clásica desde la filosofía de la ciencia

Respecto al análisis de la Genética Clásica desde la filosofía de la ciencia, algunos autores como Falk (1986), Waters (2004), Lorenzano (2005) o Griffiths y Stotz (2013) la han analizado de forma aislada. Además, se han descrito las leyes de Mendel como un paradigma científico, aunque en un sentido laxo, calificándolas también como modelos y ejemplares de la teoría Genética (Lorenzano 2005). Sin embargo, desde la filosofía de la ciencia se ha prestado mucha más atención a la Genética a partir del descubrimiento de la estructura del ADN y su molecularización, contraponiendo en un gran número de trabajos la Genética Clásica con la Molecular. Además, también ha sido ampliamente analizada la Posgenómica desde la filosofía de la ciencia como se verá en el capítulo 4, aunque desde una perspectiva parcial, analizando por separado diferentes aspectos de la denominada crisis posgenómica.

Lorenzano es uno de los pocos filósofos de la ciencia que ha analizado la Genética Clásica de forma aislada. Realiza un análisis de la Genética Clásica como teoría científica, en términos estructuralistas y kuhnianos (Lorenzano, 1998; 2000). Describe las leyes de Mendel como los principios guía (generalizaciones simbólicas) del

paradigma genético dentro de una concepción estructuralista de las teorías científicas (Lorenzano 2005; 2012a). Este autor también destaca como ejemplo de inconmensurabilidad teórica, en sentido kuhniano, el paso de la Genética Clásica a la Molecular (Lorenzano, 2008; 2012b).

Waters en su artículo "What was classical genetics?" también analiza de forma separada la Genética Clásica y el *gen clásico*. Este autor destaca que la Genética Clásica fue estructurada por una integración de razonamiento explicativo (asociado con la teoría de la transmisión de caracteres en organismos vivos) y diferentes estrategias de investigación y experimentación. Además, pone como ejemplo a la Genética de cómo los enfoques sesgados y limitados realizados por la filosofía de la ciencia no han revelado la estructura general del conocimiento científico, basado en buena medida en la experimentación, y oscurecen el análisis del funcionamiento interno de esta disciplina científica (Waters, 2004).

Por otro lado, Falk, al igual que otros autores que se discutirán en el próximo capítulo, también hace un exhaustivo análisis de la Genética Clásica y del concepto de *gen clásico*, pero en un contexto más amplio incluyendo en sus análisis la comparación entre *gen clásico* y *molecular* (Falk, 1986; 2000). Por último, Griffiths y Stotz también analizan en su libro *Genetics and Philosophy* la Genética Clásica (en un capítulo independiente) centrando su análisis en lo que llaman *gen mendeliano* y en la evolución de su significado. Además, presentan a la Genética Clásica como ejemplo de paradigma kuhniano (Griffiths y Stotz, 2013: 9-32).

Sin embargo, no ha habido ningún análisis de la Genética Clásica hasta ahora que pusiera un especial hincapié en los aspectos experimentales como originadores de la propia teoría. El realismo experimental de Hacking ofrece nuevas posibilidades de análisis de la Genética Clásica desde el punto de vista experimental de una forma más precisa que la llevada a cabo hasta la fecha. En primer lugar, el realismo experimental de Hacking puede propiciar un análisis más riguroso del concepto de *gen clásico* como

nueva forma de representación del "*anlage*" de Mendel. Además, permite indagar en las formas de intervención por parte de los científicos en los estudios en la Genética Clásica a partir de las diferentes formas de representación del *gen clásico*.

## 2.2. Representación en la Genética Clásica

### 2.2.1. Los estudios sobre herencia de caracteres en la Pregonética y la ausencia de un concepto de *gen*

En la época Pregonética anterior a Mendel, como se ha comentado, no había un cuestionamiento específico a nivel experimental acerca de las leyes que determinaban esta herencia de caracteres desde la Botánica o la Zoología. Las teorías de la herencia continua por combinación, asentadas como definitivas, de la pangénesis o del plasma germinal planteadas por Darwin, Brooks, Nägeli, de Vries, Galton o Weismann eran principalmente especulativas y no se habían validado experimentalmente. Ni los "pangenes" ni el flujo germinal habían sido observados, medidos y analizados. No existía un concepto definido para describir a estos factores responsables de la herencia de caracteres que se representaban bajo el término genérico de "pangen" o de "flujo", sin una clara caracterización.

Por otro lado, los experimentos de los hibridadores franceses como Naudin presentaban explicaciones poco claras sin una hipótesis clara acerca de los factores que determinaban la herencia de estos caracteres. En términos de Hacking podría decirse que Naudin no supo extraer la teoría contenida en sus resultados experimentales. Podría ser considerado como un buen experimentador, aunque peor observador que Mendel. De acuerdo con este planteamiento, Denis Buican resta importancia al fracaso de Naudin argumentando que la clave del éxito de Mendel se basaba en lo complicado y extenso de sus experimentos y sobre todo de sus observaciones y mediciones (Buican, 1984, 223).

Las carencias de las aproximaciones anteriores a Mendel se debían sobre todo a la falta de una base experimental sólida que pudiese dar lugar, a partir de diferentes observaciones y mediciones, a una teoría que explicara la herencia de los caracteres y describiera los factores responsables. A partir de datos observacionales sin ninguna carga teórica, Mendel llevó a cabo por primera vez una representación de lo que podría ser el factor responsable de la herencia identificado como una entidad teórica no observable. Para Hacking, como se ha en el capítulo 1, el término *entidad teórica* es una “palabra gancho” para todas aquellas cosas postuladas por teorías pero que no podemos observar directamente o a través de instrumentos. Las entidades teóricas constituyen la representación de los hechos científicos descritos tras la experimentación como es el caso de los “factores” no observables responsables de los fenotipos observables obtenidos. Esta entidad teórica, como se analizará en detalle a continuación, fue sin duda el germen de la nueva ciencia de la Genética.

En cualquier caso, la falta de una experimentación acertada y del análisis de los datos observados frustraron el desarrollo de una hipótesis universal que diera cuenta de la transmisión de caracteres y sus factores responsables en organismos vivos antes de que lo hiciese Mendel.

### 2.2.2. La conformación del *gen clásico* como entidad teórica

La inicial teoría mendeliana de la herencia era fundamentalmente una construcción lógica, un modelo que representaba la teoría y la realidad de forma pragmática como señalaría Hacking, que desde un punto de vista metodológico podía interpretarse de forma tan especulativa como el “pangen” de Darwin o la herencia de caracteres adquiridos de Lamarck. El *gen mendeliano* (o *clásico*) se constituye como una entidad teórica, puesto que no se podía observar directamente pero sí evidenciar sus efectos, y como una identidad instrumental para ser usada en los análisis genéticos en los nuevos experimentos.

Mendel propuso por primera vez un modelo de herencia discreto e independiente para cada carácter del fenotipo. Este modelo estaba basado en los datos experimentales que obtuvo y las ratios de fenotipos en las sucesivas descendencias de guisante obtenidas a partir de líneas puras. Esta aproximación experimental suponía una auténtica revolución conceptual respecto a la herencia por combinación y la herencia adquirida defendidas en su tiempo. Los determinantes de la herencia de caracteres ni se mezclaban ni eran modificados por el uso. Los resultados confirmaron de forma experimental las primeras evidencias especulativas acerca de la invariabilidad de los factores de la herencia presentes en las células germinales planteada por Weismann<sup>30</sup>.

En los primeros años del desarrollo de la genética a principios del siglo XX los distintos términos asociados al *gen* como "*anlage*", disposición, alelo o posteriormente fragmento de cromosoma están determinados por distintas aproximaciones experimentales. Este es un claro ejemplo del desarrollo experimental de un concepto teórico descrito por Hacking. El *gen* es representado como una entidad teórica cuya representación y denominación se va modificando en función de las diferentes aproximaciones experimentales hasta pasar a ser una entidad material.

La posibilidad de investigar a través de estas entidades y generar nuevos fenómenos permitió el desarrollo de la Genética Clásica. La actividad científica de los investigadores en el campo de la Genética tuvo como propósito la creación de nuevos fenómenos experimentales derivados de diferentes tipos de cruzamientos en diferentes especies en torno a la herencia de caracteres en seres vivos y el análisis y representación de estos *genes* o factores determinantes de la herencia inicialmente caracterizados por Mendel como entidades teóricas.

---

<sup>30</sup>Weismann en su libro *El Plasma Germinal* publicado en 1892 planteaba una hipótesis sobre la invariabilidad de la herencia biológica mediante la continuidad del germen plasmático (un componente de las células germinales que él propuso responsable de la herencia) que recuerda a las hipótesis de Mendel.

Durante esta primera etapa de la Genética Clásica, en lo que aquí se denomina Genética Mendeliana<sup>31</sup>, el *gen* pasó de ser una disposición (Mendel, 1866) a ser un carácter fenotípico (de Vries 1900), posteriormente un factor (Bateson, 1906), un *gen* (Johannsen, 1909) o una frecuencia de alelos (Endersby, 2009: 271-273). Estos cambios son de tipo terminológico ya que se llama a la entidad teórica de distinta manera según la teoría, pero también suponen en algunos casos una representación distinta del *gen clásico*. Las diferentes descripciones del *gen* como entidad teórica constituyen la representación de los hechos científicos obtenidos en la experimentación. Los experimentos en torno a la herencia de los caracteres, como se analizará en detalle a continuación, fueron propiciados por la forma de representar al *gen* y además influyeron también en esta forma de representación.

Desde la Genética Mendeliana los *genes* se representan como entidades discretas con un carácter cualitativo expresado en un número concreto de alelos. La realidad experimental hizo que, aunque Mendel inicialmente trabajó únicamente con dos alelos, pronto se aumentó este hipotético número de alelos responsables de la herencia. Se trataba de adaptar estas Leyes de Mendel a la realidad experimental observada en torno a la variabilidad de fenotipos existentes en los diferentes caracteres que se iban estudiando en las diferentes especies. A la vez, desde la Genética Cuantitativa los *genes* o alelos eran representados como entidades teóricas, pero en términos matemáticos más complejos. La realidad experimental de los caracteres complejos como altura, peso, etc., obligaba a representar el *gen* de una forma continua mediante un número que representaba la frecuencia de cada alelo.

---

<sup>31</sup>Los términos Genética Mendeliana y Genética Clásica se han utilizado desde la ciencia y la filosofía de forma indistinta. Podríamos, sin embargo, matizar su significado desde la perspectiva de la intervención y la representación. El término Genética Clásica abarca desde Mendel hasta el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953 y normalmente se opone al término Genética Molecular que comienza a partir este año con la molecularización del *gen*. Es un término que catalogamos como más amplio frente al término Genética Mendeliana que abarcaría desde los experimentos de Mendel hasta 1910 con la publicación de la teoría cromosómica del *gen* por parte de Morgan y su equipo. También como veremos después el término herencia mendeliana se usa como sinónimo de herencia monogénica (un *gen* responsable) enfrentada a la herencia poligénica (regulada por múltiples *genes*).

La representación dual del *gen clásico* como entidad teórica discreta o continua se encuadra perfectamente dentro del realismo experimental de Hacking. La realidad es asumida por los científicos desde la intervención en el mundo como consecuencia de la manipulación de una entidad que es real, no como representación o verdad final (Hacking. 1983: 40). Los *genes*, aunque eran entidades teóricas por no haber sido observadas, existían en el mundo y habían sido evidenciados a través de la práctica experimental.

Estas definiciones del *gen clásico* fueron desarrolladas después en un gran número de experimentos en diferentes especies vegetales y animales, no como un mero concepto teórico si no como un elemento experimental (Meunier, 2016). En este sentido, para autores como Falk el *gen clásico* tenía dos identidades diferenciadas. Por un lado, se definía como una hipotética unidad de herencia. Por otro lado, poseía una segunda identidad instrumental para ser usada en los análisis genéticos (Falk, 1986; 2000).

Como los *genes* de Mendel tenían carácter hipotético, se hacía necesaria la descripción de una base material de esta unidad de herencia. Para Griffiths y Stotz, los primeros investigadores en Genética Clásica, partiendo de unidades inobservables y teóricas tenían también, en consonancia con lo descrito por Falk, dos vías para representar el *gen* (i) como un instrumento abstracto utilizado de forma práctica en sus análisis genéticos (similar a las letras usadas por Mendel para denominar los "factores o " *anlage* " ya mencionados), o (ii) como un ente material (Griffiths y Stotz, 2013: 10-12).

El posterior desciframiento de esta entidad teórica, postulada para explicar algún comportamiento o efecto como describe Hacking, con los trabajos experimentales de Morgan, ayudaría a los genetistas a mejorar su conocimiento de la herencia de los caracteres. Además, propició el futuro desarrollo experimental y evolución en la representación del gen clásico como entidad material. El científico

pasa de la verdad y la representación a la realidad (en nuestro caso la entidad teórica denomina *gen*) a través de la experimentación y la manipulación (Hacking, 1983: 13). Sin embargo, pueden darse sistemas alternativos de representación (Hacking, 1983: 172) que contribuirán al desarrollo de la propia teoría como ocurrió en la representación del *gen clásico* como entidad material.

### 2.2.3. Representación del *gen clásico* como entidad material

La primera extensión de la Genética Clásica y del concepto de *gen* fue el nacimiento de la teoría cromosómica de la herencia, que involucra la ubicación física de los genes para explicar completamente las reglas de herencia mendelianas. Con los experimentos de Sutton-Boveri y sobre todo de Morgan, el factor mendeliano pasó a ser identificado como un fragmento de cromosoma. En este contexto se continuó con el desarrollo de la Genética Clásica a través de nuevos ensayos biológicos para descifrar la base material del *gen* y profundizar en su representación como entidad material que serviría también para conocer mejor su función.

Morgan, que en un principio era muy escéptico con las leyes de Mendel y la Genética Mendeliana<sup>32</sup>, llevó a cabo un estudio muy influyente para la historia de la genética que confirmaba la teoría cromosómica de la herencia (Morgan, 1910; Morgan y col., 1915). Después de estos fenómenos experimentales el *gen* pasó a ser algo material y se correlacionó con un fragmento de cromosoma. Morgan observó que el fenotipo “ojos blancos” de la mosca, por ejemplo, era debido a una mutación o cambio

---

<sup>32</sup>Allen en su libro *Life Science in the Twentieth Century* expone como las objeciones de Morgan a la teoría Mendeliana más importantes eran la falta de universalidad de estas Leyes de Mendel, el hecho de que la teoría de la dominancia y la recesividad de los genes no diera cuenta de la herencia del sexo en organismos vivos, la dificultad del modelo mendeliano para explicar caracteres cuantitativos como la altura y sobre todo la falta de pruebas físicas sobre la existencia de estos “anlage” que proponía Mendel. Estas objeciones eran muy generalizadas en el mundo de la biología de principios del siglo XX. Además, destaca como curiosamente Morgan a pesar de sus objeciones recibe posteriormente en 1933 el Premio Nobel de Medicina por haber demostrado la validez del esquema mendeliano como regla universal para la herencia de caracteres en organismos vivos y demostrar precisamente la existencia de los “anlage” localizados en los cromosomas de estos organismos vivos. Allen también destaca como en poco más de un año había cambiado de opinión convirtiéndose en uno de los más firmes defensores de la teoría mendeliana de la herencia como demuestra su publicación de 1915 *The Mechanism of Mendelian Heredity*.

estable en una región del cromosoma. Este cambio, además, era hereditario, confirmando que el factor determinante de la herencia estaba en el cromosoma. Para él, la explicación a sus resultados era que la mutación heredable estaba en el cromosoma sexual X de la mosca y el alelo "ojos rojos" era dominante frente al "ojos blancos", confirmando los conceptos y la forma de representar el factor hereditario de Mendel.

Esta extensión de la concepción mendeliana de los factores a los primeros mapas genéticos consistió en observar los *genes* no como entidades abstractas como había sido en los estudios mendelianos, sino en visualizarlos desde un punto de vista físico como puntos en una línea o mapa (Barahona, 2007). Esta forma de representar influyó en la manera de experimentar y observar en Genética. A partir de los experimentos de Morgan, los factores mendelianos eran partículas reales localizadas en los cromosomas de las células germinales. Como veremos a continuación la intervención en Genética pasa de basarse exclusivamente en análisis estadísticos de datos fenotípicos observados, a basarse en observaciones directas de las células y sus cromosomas relacionadas con un fenotipo.

Volvemos a ver un experimento detrás de una ampliación de la teoría (Hacking, 1983: 272-273) y una variación en la representación de un concepto teórico asociado a esa teoría. Los experimentos diseñados con el fin de estudiar el desarrollo embrionario dieron lugar a una extensión de la Genética sobre las evidencias y fenómenos experimentales obtenidos modificando también el concepto de *gen* y dándole un entramado materialista-mecanicista que no tenía hasta entonces (Mukherjee, 2016: 118-125). Finalmente, como extensión de esta teoría cromosómica del *gen*, Müller después de un gran número de experimentos observando los resultados de la irradiación de moscas propuso la representación del *gen clásico* dentro de la teoría cromosómica como fragmento de cromosoma que se expresaba (cistrón) y podía mutar (mutón) o recombinarse (recón) dentro del propio cromosoma en lo que sería una

nueva evolución del concepto de *gen clásico* como entidad material más diversa y compleja (Müller 1916).

Las prácticas experimentales se relacionan con el desarrollo de los conceptos teóricos como el de *gen*. Este desarrollo del concepto de *gen* está ligado al desarrollo de una teoría con un carácter temporal como es el caso de las primeras fases de la Genética Clásica. Además, pueden ser revisado con las nuevas observaciones en los nuevos experimentos. En este contexto historicista y experimental, Hacking destaca el papel de los instrumentos en la creación de estos conceptos que suponen un incremento del radio de acción de los propios instrumentos (Hacking, 1983: 191).

#### 2.2.4. Realismo experimental en Genética Clásica: el *gen funcional*

El realismo experimental, asimismo, puede ayudar a explicar la última etapa en la evolución en la representación del *gen clásico* como unidad funcional además de material. Entidades como los *genes*, que en principio no podían ser observados, fueron manipuladas para producir y estudiar nuevos fenómenos experimentales que permitieron conocer nuevos aspectos de la herencia. A comienzo de los años 40 del siglo XX, los biólogos Beadle y Tatum, fruto del trabajo experimental llevado a cabo en el análisis de esporas del hongo *Neurospora crassa*, asociaron el *gen* a un molde para una proteína configurando una nueva perspectiva teórica del *gen* (Beadle y Tatum, 1941). Estos experimentos se llevaron a cabo en un organismo unicelular que, al componerse de un único cromosoma, permitió identificar sus proteínas y metabolitos, lo que a su vez permitiría identificar las mutaciones en los cromosomas y su efecto. *Neurospora* como organismo presentaba también las ventajas de su facilidad para mantenimiento y multiplicación en laboratorio, su carácter haploide con únicamente 7 cromosomas, y la facilidad para identificar sus proteínas y metabolitos que permitía identificar directamente las mutaciones en los cromosomas y su efecto fenotípico (Allen, 1975: 419).

Beadle y Tatum expusieron a un gran número de células de *Neurospora* a una intensa radiación (a diferencia de los experimentos de Müller ellos trabajaron con células no con individuos completos) con la intención de hacer mutar o anular algún *gen* (aunque no se conociera todavía su naturaleza o estructura) para ver sus efectos. Creaban mutantes que al modificar sus *genes* modificaban su función. Observaron que uno de los mutantes no podía sintetizar la vitamina B<sub>6</sub>. En la actualidad, esta aproximación experimental pionera de Beadle y Tatum de crear alelos mutantes para investigar un determinado *gen* continúa usándose en los estudios de Genética (Freemnan y col., 209: 336-337). Este caso constituye un ejemplo claro de cómo la intervención, es decir, la generación de mutaciones mediante radiación da lugar a una nueva representación, la concepción funcional del *gen*, al constatar, como decíamos, la modificación de la funcionalidad asociada a la intervención. Desde la aproximación experimentalista, la noción de *gen funcional* se puede considerar una consecuencia de los experimentos de Beadle y Tatum.

La hipótesis de un *gen*-una enzima de Garrod, postulada únicamente como hipótesis después de observar individuos enfermos de alcaptonuria durante varias generaciones, fue experimentalmente confirmada por Beadle y Tatum, y posteriormente por Srb y Horowitz, representando así al *gen clásico* como una unidad funcional relacionada con la producción de proteínas. Esta representación del *gen* desde la experimentación sirvió de base para el posterior establecimiento del DCBM.

El *gen clásico* no era algo estático ni estructural en el organismo, si no que tenía como función propiciar la síntesis de otras biomoléculas. Además, esta función dependía de su estructura, que no era conocida en esos momentos. El concepto de *gen* sufre una constante evolución en su representación paralela a la evolución de la Genética Clásica. Esta evolución de conceptos en Genética estaría de acuerdo con la aproximación al desarrollo de la ciencia como evolución de conceptos propuesta por Thagard en su libro *Conceptual revolutions* (Thagard, 1992). Además, desde el realismo

experimental de Hacking la evolución del concepto de *gen* muestra la actitud pragmática de la comunidad científica a la hora de representar el *gen* con una finalidad puramente práctica en el manejo de los sucesivos experimentos. Sin embargo, al igual que describe Hacking al describir el trabajo experimental con los electrones (Hacking, 1983: 166), podemos aseverar que cada generación de genetistas se refiera a cosas similares cuando hablan de entidades como los *genes*.

### 2.3. Intervención en la Genética Clásica

La concepción experimentalista del desarrollo de la ciencia de Hacking permite dar cuenta de cómo los experimentos de Mendel dan lugar a un nuevo nivel de conocimiento de carácter teórico. Según Hacking, el científico a través de la práctica experimental gesta el conocimiento y la posibilidad de transformar el mundo. Es posible un conocimiento experimental y práctico sin una comprensión teórica articulada previa, tal y como fue el caso de los experimentos de Mendel. Además, en el desarrollo de la Genética Clásica, el trabajo experimental, a la vez que dependiente de la teoría, ha precedido en algunas ocasiones al desarrollo de la propia teoría.

#### 2.3.1. Experimentación en la Genética Clásica

Partiendo de una ausencia de experimentación en torno a la herencia de caracteres en organismos vivos en la etapa Pregonética, Mendel en 1866 fue el primero en plantear un experimento controlado para analizar esta cuestión introduciendo una nueva perspectiva experimentalista en el estudio de los mecanismos que subyacían a esta herencia. Esta perspectiva experimentalista dio pie a la Genética que fue desarrollándose desde entonces como ciencia netamente experimental con la aportación de numerosos experimentos controlados que fueron ampliando o corrigiendo las bases teóricas y la implementación de laboratorios cada vez más sofisticados.

### ***2.3.1.1. La nueva perspectiva experimentalista de Mendel y el nacimiento de la Genética***

Mendel era un buen experimentador a la vez que buen observador. Si bien en su artículo sobre hibridación de plantas no cita a ninguno de los autores, antes mencionados, que habían trabajado en hibridación de plantas y en los primeros análisis de la herencia, su trabajo experimental realizado durante años no tenía parangón en planteamientos empíricos previos en torno a la herencia de caracteres ni en plantas ni en animales.

En primer lugar, tenemos que destacar la elección de la especie guisante común (*Pisum sativum*) como modelo experimental. Es la primera vez en la historia que se usa una especie vegetal o animal como organismo modelo para un estudio y el desarrollo de una teoría científica. Los guisantes eran baratos, fáciles de cultivar, con un ciclo de cultivo relativamente corto y un gran número de semillas que además se podían usar en la cocina<sup>33</sup> del convento de Brno donde Mendel hacía los experimentos.

Mendel fue el primero en darse cuenta de la necesidad de utilizar en los experimentos una planta que tuviera unas características específicas, lo que hoy denominamos "organismo modelo"<sup>34</sup>. Decidió centrarse en una planta que no tuviera un valor agronómico u ornamental especial pero que cumpliera unos requisitos imprescindibles para ser usada en los experimentos de transmisión de caracteres como él mismo describe (Mendel, 1866; 23-25):

1. Poseer caracteres diferenciales constantes.
2. Aislar los híbridos obtenidos de la influencia de polen extraño.

---

<sup>33</sup>Se ha descrito la preferencia de los monjes compañeros de Mendel por los guisantes rugosos que al tener un menor contenido de agua presentaban una mayor concentración de azúcares y un mayor dulzor (Jones y Van Loon, 1993: 16).

<sup>34</sup>Jim Endersby en su libro *A Guinea Pig's History of Biology* hace un exhaustivo repaso a los principales organismos modelo utilizados en los estudios genéticos a lo largo de la historia.

3. Los híbridos obtenidos no deben presentar alteraciones en su fertilidad en las sucesivas descendencias.

De hecho, al intentar extrapolar sus ensayos a otras especies de judía (*Phaseolus vulgaris* y *Phaseolus nanus*) no tan "modélicas", estas, aunque confirmaban las leyes, presentaban mayores problemas para su manejo (Mendel, 1866; 82-85).

Además, desde el punto de vista experimental se centró en siete caracteres (forma de la semilla, color de la semilla, color de la flor, forma de la vaina, color de la vaina, posición de la flor y longitud del tallo) de la planta que se podían observar fácilmente en los individuos obtenidos a partir de los cruzamientos controlados (Mendel, 1886; 80-82). Mendel fue muy cuidadoso en este respecto al elegir caracteres con una herencia cualitativa fácil de evaluar. A diferencia de Mendel, otros botánicos o zoólogos, sin embargo, evaluaban caracteres más cuantitativos, como la producción de lana de las ovejas, o la altura y producción de la planta, caracteres más interesantes desde el punto de vista de la mejora y con un gran valor económico, aunque con una herencia más compleja (Schnek y Massarini, 2008).

Esta aproximación experimental, a la vez múltiple (ensayando varios caracteres) y también concisa (no se trataba de evaluar el estado global de la planta sino caracteres concretos), fue decisiva a la hora de clarificar el problema de la herencia. A nivel de primera generación ( $F_1$ ), Mendel germinó 4.000 semillas de las que analizó el fenotipo de las 4.000 respectivas plantas, además de evaluar 28.000 semillas procedentes de estas 4.000 plantas  $F_1$ . En la segunda generación ( $F_2$ ) germinó 2.000 semillas de las que analizó el fenotipo de las 2.000 respectivas plantas, además de evaluar 10.000 semillas procedentes de estas 2.000 plantas  $F_2$ . En total analizó 6.000 plantas evaluando color y posición de la flor, forma y color de la vaina y longitud del tallo, además del análisis de 38.000 semillas evaluando forma y color de la semilla

(Mendel, 1866)<sup>35</sup>. Este colosal diseño experimental junto a una adecuada modelización matemática fueron claves para generar un conocimiento que sentaría las bases de una nueva disciplina científica, la Genética. La distribución de fenotipos podría predecirse estadísticamente en función de la ley de probabilidad.

Mediante la generación de nuevos experimentos a través de cruzamientos en guisante Mendel procedió a la observación de caracteres que después de su medición y análisis matemático permitieron establecer un segundo nivel de conocimiento que constituyó un modelo de factores que explicaban la herencia en plantas y se extendería al resto de organismos vivos. Mendel generalizaba así que unos “factores” (que más adelante se denominarían *genes*) que se transmitían (heredaban) de progenitores a hijos se manifestaban (expresaban) en unos caracteres visibles de las plantas (el fenotipo). Cuando Mendel propone las leyes sobre la herencia de caracteres desconoce los “factores” que subyacen a esas leyes.

De esta manera, los experimentos de Mendel evidencian como esta teoría emerge de experimentos preteóricos. Estos experimentos, con vida propia como destaca Hacking, dieron pie al comienzo de la experimentación controlada para estudiar los mecanismos de la herencia, y crearon una teoría acerca de la herencia que pasó a estar determinada por unos factores discretos, que luego pasarían a llamarse *genes* con el redescubrimiento también experimental de las Leyes de Mendel a principios del siglo XX.

### ***2.3.1.2. Redescubrimiento experimental de las Leyes de Mendel y primer desarrollo experimental del gen clásico***

El trabajo de Mendel quedó en el olvido durante más de 30 años debido, según algunos autores, sobre todo a la limitada difusión de la revista en la que fue publicado (la

---

<sup>35</sup>Ian Stewart en su libro *Mathematics of life* identifica desde el punto de vista de cálculo de probabilidades alrededor de alrededor de 3.000 experimentos diferentes llevados a cabo por Mendel en 10 años (Stewart, 2011: 102-103).

Revista de la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno) y su publicación en alemán, así como al hecho de que Mendel fuera un desconocido en los ambientes científicos de la época (Allen, 1975: 120). De hecho, el propio Mendel envió sus trabajos a los botánicos más prestigiosos de su época como Nägeli que a nivel de herencia defendía su teoría del ideoplasma como responsable de la herencia y, desde la perspectiva de hibridadores y estudiosos de la botánica de las plantas, consideraron muy decepcionantes sus resultados y con un grado de novedad limitado. Las conclusiones de Mendel, que no era considerado como un botánico de prestigio al que tomar en serio, y la descripción de sus "*anlage*" eran vistos como algo extraño e increíble (Watson, 2003: 9).

No deja de ser sorprendente, como resalta Ernst Mayr (1985) que, a pesar de la claridad expositiva de Mendel y de la sencillez en la explicación de un problema de tanta importancia en aquel momento como era el de la herencia, el trabajo de Mendel no tuviera más difusión. Esta falta de difusión podía ser explicada por el hecho de que estas leyes experimentales de Mendel crearon una nueva teoría que estaba totalmente en contra de la teoría de herencia por combinación, hegemónica en esas fechas y ampliamente extendida. Los resultados experimentales de Mendel a principios del siglo XX servirían, sin embargo, de fundamento para una nueva teoría sobre la herencia de caracteres en organismos vivos.

A continuación, se van a analizar dos controversias sobre la originalidad de la contribución de Mendel teniendo en cuenta su tarea experimental. La primera consideraría que estas leyes ya habían sido descubiertas antes de que Mendel llevase a cabo sus experimentos (Schnek y Massarini, 2008). La otra también restaría autoría a Mendel, aunque en este caso sería por el otro extremo histórico, al conferir a de Vries, Correns o von Tschermak la paternidad de las leyes (Endersby, 2009).

En cuanto a la primera controversia, podría decirse que los diferentes experimentos de hibridación y transmisión de caracteres llevados a cabo por Sageret,

Duchesne, Kölreuter o Naudin previos a Mendel no produjeron una teoría explicativa de los fenómenos observados experimentalmente, cosa que sí hizo Mendel. Sin embargo, el hecho de que Mendel fuese pionero en el estudio de grandes poblaciones en lugar de individuos aislados le permitió encontrar relaciones matemáticas entre esas poblaciones, facilitando así la producción de generalizaciones a mayor escala. Por otro lado, ese nuevo enfoque experimental facilita un análisis sincrónico y diacrónico del proceso de herencia de caracteres que no se había tenido en cuenta hasta entonces, ya que permitía el estudio de forma simultánea de un gran número de individuos, que a la vez se analizaban desde una perspectiva temporal teniendo en cuenta sus progenitores y su descendencia.

De acuerdo con Hacking, la práctica experimental no consiste solo en el diseño y la realización del experimento o la construcción de instrumentos, sino que también consiste en la manipulación de entidades y la creación de nuevos fenómenos que reflejen la realidad, y tal es el caso de los experimentos de Mendel. Por tanto, el éxito del trabajo de Mendel y las conclusiones teóricas a las que llega (sus leyes) se basan en el perfeccionamiento experimental, eligiendo además una planta modelo a la que dedicó 10 años de investigación (1856-1865). De esta manera puede afirmarse que fue Mendel el primero en imaginar, como entidad manipulable en un ensayo controlado, una unidad independiente responsable de la herencia de caracteres que provenían de igual manera del parental femenino y masculino. Teniendo claro Mendel la entidad a manipular, es capaz de diseñar diferentes experimentos por primera vez que producen unos nuevos fenómenos experimentales observables y medibles no presentes en experimentos anteriores. Estos fenómenos son los caracteres que provienen de estos factores hereditarios que, después de observarlos y medirlos como marcas del experimento, los estudia a través del análisis probabilístico de sus frecuencias.

Además, es importante destacar el carácter multidisciplinar del enfoque experimental que Mendel desarrolla por primera vez, muy diferente a los enfoques de

los hibridadores o criadores botánicos o zoólogos. Si bien los conceptos “población”, “evolución” o “herencia” entre otros, provenían de la biología, la mayor parte de la metodología aplicada a la modelización matemática deriva de su formación como físico (Müller-Wille y Rheinberger, 2007: 336). La existencia de pluralidad de estilos de razonamiento científico defendido por Hacking (Hacking, 1992d) conlleva una nueva forma de pluralismo ontológico-metodológico científico más robusto que se caracteriza por su carácter transdisciplinario, no exclusivo y acumulativo (Ruphy, 2011: 1220-1221), que fue decisiva en el establecimiento de las leyes de la herencia de Mendel, al margen de los conocimientos establecidos en Zoología y Botánica. De hecho, tenemos que destacar que el nacimiento de la Genética y del concepto de *gen* durante la primera mitad del siglo XX se hace al margen de la biología más ocupada por aspectos de la fisiología, la taxonomía o el desarrollo (Rheinberger y col., 2015).

La otra controversia, que propone la posibilidad de que de Vries, Correns o von Tschermak fueran, de forma conjunta, los verdaderos artífices de esta nueva teoría, es discutida por autores como Pablo Lorenzano (2012a). Lorenzano analiza la figura de Mendel como un mero criador experimentador y considera que el mayor aporte que realizó consistió fundamentalmente en su concepción de la relación dominancia-recesividad en un contexto en el que sus experimentos eran meros ensayos de hibridación, sin ser consciente de que estaba tratando con las leyes esenciales de la herencia de caracteres en organismos vivos. En esta misma línea, Jim Endersby también sostiene que la consideración de Mendel como padre de la Genética fue una suerte de coyuntura propiciada por la triple paternidad de la Genética de Vries, Correns y von Tschermak que fueron los que redescubrieron las Leyes de Mendel y llegaron al acuerdo de proponer a Mendel como descubridor de las leyes de la herencia de los caracteres (Endersby, 2009: 178-184).

Sin embargo, puede defenderse que la verdadera razón de este olvido es que los experimentos de Mendel no pudieron ser comprendidos en su momento en toda su

profundidad teórica debido a lo novedoso de su aproximación experimental, que como se ha señalado, incorporaba aproximaciones matemáticas a una disciplina como la Botánica. Por otro lado, se trataba del primer trabajo sobre herencia y genética, algo nunca antes abordado como tal, y que revolucionaba la tan establecida teoría de la herencia por combinación. De hecho, teniendo en cuenta la claridad de las explicaciones acerca de los factores responsables de la transmisión de los caracteres y de la exposición de sus leyes sobre la herencia, Mendel parecía ser consciente de que estaba dando con las leyes esenciales de la herencia de caracteres en organismos vivos, contrastadas con experimentos perfectamente planificados.

En línea con este argumento, Richard Burian (2013) destaca como causa importante del olvido de las leyes de Mendel la falta de interés y cultura científica en torno a los experimentos de herencia de caracteres a mediados del siglo XVIII. Además, las investigaciones sobre hibridación y mejora no se consideraban aptas para los estudios sobre herencia de caracteres en animales o plantas. Sobre todo, en Europa Central, estas discusiones acerca de la herencia, tenía un carácter religioso, político y moral por lo que estaban fuera del ámbito de la mejora de animales y plantas, la Zoología o la Botánica (Poczai y col., 2021). Los cambios en la cultura científica y en los estándares científicos de principios del siglo XX, con un enorme interés en el análisis de las causas de la herencia, fueron decisivos para la recepción y correcta interpretación de las leyes de Mendel como leyes básicas que definen la herencia de caracteres en seres vivos. Además, la represión desde la política y la religión en torno a los estudios sobre la herencia de caracteres disminuyó en intensidad (Poczai y col., 2021).

### ***2.3.1.3. Desarrollo experimental del gen clásico a través del establecimiento de laboratorios genéticos y el uso de instrumentos***

Los trabajos experimentales de Morgan, que confirmaban las primeras hipótesis de Sutton-Boveri supusieron, como ya se ha señalado, la primera gran extensión de la

Genética Clásica en lo que se denomina la teoría cromosómica de la herencia. Morgan llevó a cabo su teoría cromosómica de la herencia iniciando su trabajo experimental en la célebre habitación de las moscas (*fly room*) (Morgan, 1910). Este hecho supone también la conversión de la Genética en ciencia de laboratorio, con unas particularidades respecto a otro tipo de ciencias y con la necesidad de que los investigadores dispongan de una serie de habilidades bien definidas, permitiendo la producción artificial de fenómenos y la observación y medición experimental en condiciones controladas (Hacking, 1992a). Además, supuso la incorporación de instrumentos usados en Botánica y Zoología como lupas o microscopios en los estudios en Genética.

Los instrumentos, como parte fundamental de la experimentación, son aparatos que crean y aíslan fenómenos que el experimentador debe observar y explicar. Los instrumentos extienden nuestra conciencia sobre el mundo y el conocimiento de cualquier disciplina científica como es el caso de las primeras fases del desarrollo de la Genética. En caso de no poder explicar la observación realizada mediante el instrumento y habiendo verificado que no se trata de un error del instrumento, el experimentador debe pasar a buscar una nueva explicación y a su vez iniciar de nuevo la detección de este nuevo fenómeno con el consiguiente desarrollo de la teoría (Hacking, 1983: 219).

Desde esta nueva ciencia realizada en laboratorios, durante los primeros años del siglo XX los organismos modelo para estudios genéticos fueron elegidos por sus ciclos de vida cortos y por la facilidad de mantenimiento y cría en estos entornos controlados. El primer ejemplo importante de organismo modelo para laboratorio fue la mosca del vinagre que sirvió de base para los estudios de ligamiento genético. La mosca del vinagre, al igual que los guisantes de Mendel, se convirtió en un organismo modelo esencial para el resto del desarrollo experimental de la Genética. Morgan utilizó moscas del vinagre corrientes que ofrecían grandes ventajas: son de pequeño

tamaño, de cría fácil en laboratorio en un medio sencillo como eran botellas con restos de plátano, y con una elevada tasa de reproducción. Además, la variabilidad de su complejo fenotipo hacía posible la observación de un gran número de caracteres de forma fácil usando simplemente una lupa (Freeman y col., 2019: 41-43).

Por otro lado, sus glándulas salivales poseen células con cromosomas gigantes: unas 150 veces mayores que el de otras células. Además, esta mosca posee solo cuatro pares de cromosomas uno de los cuales es el cromosoma sexual, en el que centró sus primeros estudios Morgan y sus colaboradores, que presenta una única copia en los machos y dos copias en las hembras. El examen microscópico de los cromosomas de estas células reveló un patrón detallado de bandas transversales de distinto grosor y estructura que podía estar relacionado con la presencia o ausencia de mutaciones específicas en localizaciones concretas (Morgan-Allman, 1999: 58-59). Las observaciones realizadas a través del microscopio de estas células sometidas a mutación de fragmentos de cromosomas mediante el empleo de radiación dieron lugar a nuevos resultados que conllevaron una revisión de la Genética a nivel teórico.

La Genética pasa así de ser una ciencia experimental basada en ensayos de campo a ser una ciencia de laboratorio cada vez más sofisticada, con nuevos instrumentos desarrollados en otras disciplinas (en principio lupas y microscopios) que se aplican a los estudios genéticos. De esta manera, como señala Hacking, “la instrumentación se desarrolla específicamente para hacer el test más convincente” (Hacking, 1983: 272). La nueva escuela genetista continuó a partir de 1915 con el enfoque experimentalista y práctico de Mendel. La fusión de la citología y los experimentos de hibridación en los nuevos laboratorios genéticos elevaron a la genética mendeliana dándole una base material a los factores descritos por Mendel como entidades teóricas manipulables experimentalmente. Se producía así el paso de un conocimiento experimental sin una teoría estructurada que diese cuenta de él, a un conocimiento que incorpora una teoría más completa y con una base material.

Después de los descubrimientos experimentales de Morgan y Müller, los biólogos celulares se pusieron a la cabeza en la investigación en Genética, sobre todo en EE. UU. donde ya había una gran tradición de investigación celular (Allen, 1975: 138). Para Waters (2004), a fines de la década de 1920, los genetistas de la escuela de Morgan ya no trataban de explicar los patrones de herencia, sino que usaban la Genética para investigar una variedad de fenómenos experimentales que se extendían más allá del dominio explicativo de las teorías de transmisión de Mendel o Bateson en lo que sería la nueva teoría cromosómica de la herencia.

### 2.3.2. Observación en la Genética Clásica

La observación y medición de datos cambió de forma sustancial a lo largo del desarrollo de la Genética Mendeliana a la Genética Clásica. Dependiendo de la representación del *gen* como entidad teórica (basándose en la observación de fenotipos e inferencia de factores o *genes* asociados) de la primera etapa de la Genética o como entidad material (basándose en la observación de fenotipos y fragmentos de cromosomas) en la segunda parte, la forma de observar y medir fue diferente.

La medición del *gen* como entidad teórica en las primeras fases del desarrollo de la Genética Clásica, se llevó a cabo mediante dos formas de acuerdo con la tradición existente de la herencia por combinación continua (de naturaleza cuantitativa) o discreta (más cualitativa). Por un lado, se observó el *gen* desde una perspectiva Mendeliana o Clásica de tipo cualitativo como carácter discreto reflejo de un fenotipo discreto. Por otro lado, diferentes investigadores observaban el *gen* desde una perspectiva cuantitativa reflejo de carácter continuo en lo que sería la Genética Cuantitativa que posteriormente derivó en Genética de Poblaciones y Genética Evolutiva.

Posteriormente, en la observación del *gen* como entidad material (fragmento de cromosoma) se mantuvo mayoritariamente una perspectiva cualitativa como

carácter discreto. De esta manera, la forma de representar, tal y como nos señala Hacking, influye en la forma de intervenir (experimentar, observar y medir), pero también y simultáneamente, la forma de intervenir puede afectar la forma de representar. En el análisis de la genética Clásica vemos un claro ejemplo.

### *2.3.2.1. Genética Mendeliana*

Mendel no era un botánico experto en hibridación de plantas como sus colegas franceses Naudin y Sageret, sino que había recibido su formación en el Instituto de Física de la Universidad de Viena, lo que le proporcionaba una orientación diferente del problema, como ya hemos comentado. Su formación matemática acerca del análisis de los procesos mediante combinatoria le permitiría aplicar un enfoque estadístico nunca visto hasta la fecha en botánica consistente en una auténtica medición y análisis estadístico de los caracteres concretos observados, lo que sería el fenotipado de las descendencias obtenidas en guisante. Mendel fue el primero en observar, medir y analizar, aunque fuera indirectamente a través de la observación de los caracteres, los factores determinantes de la herencia de caracteres en seres vivos.

Varios rasgos permiten encontrar en la Genética Mendeliana una muestra de la concepción hackiana de la observación y medición. En primer lugar, las observaciones estaban libres de cualquier carga teórica respecto a lo establecido sobre las teorías de la herencia de caracteres en seres vivos mantenidas en esos momentos. En segundo lugar, el diseño experimental propuesto por Mendel con un recuento estricto de los ensayos permitió obtener proporciones interpretables (Mendel, 1866: 45-49) que dieron lugar a una nueva visión en torno a esta herencia de los caracteres. Sin embargo, para los botánicos de la época se trataba de un trabajo muy matemático que no tenía nada que ver con los organismos vivos (Allen, 1975: 120). Se advierte, así como la medición desempeña una función para contrastar y desarrollar nuevas teorías, “la

medición precisa puede generar fenómenos (efectos) que no encajan en las teorías, por lo que se proponen nuevas teorías" (Hacking, 1983: 272).

Las leyes de Mendel nacen de la observación y el análisis estadístico de unos caracteres observables en guisantes. La base de la explicación de los factores hereditarios reside en la aplicación de herramientas matemáticas de cálculo de probabilidades y análisis de combinatoria de unos hipotéticos factores (el genotipo) a partir de unos fenómenos o caracteres observados (el fenotipo) en la Genética Mendeliana (Stewart, 2011: 101-114).

Mendel trabajó con caracteres cualitativos y discretos y los caracterizó de forma acertada para sus propósitos de análisis de la herencia como binarios: color de la flor (rojo o blanco), posición de la flor (axial o terminal), forma de la vaina (lisa o arrugada), color de la vaina (verde o amarillo), longitud del tallo (corto o largo), forma de la semilla (lisa o rugosa) y color de la semilla (amarillo o verde). Además, tuvo la fortuna de elegir caracteres que estaban en cromosomas diferentes con un nulo ligamiento (Gallori, 2005: 25-26), lo que le fue muy útil para el desarrollo de su tercera ley de la herencia independiente.

Estos análisis de tipo cualitativo fueron ampliamente aplicados por los primeros genetistas como de Vries, Correns, Tschermak o Bateson a través de diferentes análisis de probabilidades. La observación y medición en los análisis de la transmisión y expresión del fenotipo dentro de la Genética Clásica posterior a Mendel pasaron a corresponderse en general con la aplicación para cada caso de estudio de un modelo en el cual se identificaba cada factor aportado por cada parental y su naturaleza dominante o recesiva de acuerdo con los términos usados por Mendel. Estas pautas de observación, medición y análisis de los datos como evidencias empíricas del *gen* como entidad teórica se aplicaron a un gran número de especies tanto animales (conejos o caballos) como vegetales (maíz, tomate o judía) en las cuales se procedía a realizar cruzamientos y evaluar las descendencias (Endersby, 2009). Descifrar el genotipo era

también analizar estadísticamente los fenotipos, pero desde una teoría establecida de *genes* concretos e independientes.

### ***2.3.2.2. Genética Cuantitativa y Síntesis Moderna de la evolución***

Sin embargo, otros muchos caracteres en plantas y animales son cuantitativos (peso, tamaño, altura, etc.). Este tipo de herencia se ha denominado poligénica (tendría que haber muchos *genes* implicados) o mendeliana compleja frente a la herencia de los caracteres estudiados por Mendel denominada monogénica (con un solo *gen* implicado) o mendeliana simple<sup>36</sup> (Schnek y Massarini, 2008). Además, desde la teoría de la evolución de Darwin (Darwin. 1859)<sup>37</sup>, los caracteres cualitativos mendelianos no tenían la capacidad de explicar su mecanismo de selección natural basado en la mejor adaptación de unos nuevos fenotipos de forma gradual, cosa que sí podría explicarse a partir de caracteres poligénicos cuantitativos (Gallori, 2008: 14-20).

En este contexto, a principios del siglo XX, el análisis de datos en Genética se desarrolló también a través de la denominada Escuela Biométrica, que analizaba los caracteres cuantitativos empleando otros recursos matemáticos como la estadística, la correlación o la regresión para analizar los datos aportados por la observación y medición de fenotipos. Si bien el creador de esta escuela fue Francis Galton, uno de sus grandes impulsores fue Karl Pearson. De hecho, en la primera mitad del siglo XX y hasta el descubrimiento de la estructura del ADN, la Genética era considerada por muchos biólogos como una disciplina dentro de la estadística, y los grandes genetistas como Pearson o Ronald Aylmer Fisher eran también unos grandes matemático-estadísticos (Watson, 2003: 52-53). Fisher, recogiendo el testigo de autores como

---

<sup>36</sup>La base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de EE.UU. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) incluye más de 10.000 genes en humanos se pueden caracterizar como mendelianos que se transmiten según las Leyes establecidas por Mendel describiéndose también alelos dominantes y recesivos de acuerdo a la terminología expuesta por Mendel (Henderon, 2008: 13). Estos *genes* están normalmente relacionados con enfermedades genéticas derivadas de mutaciones puntuales (Weitzman y Weitzman, 2017: 104).

<sup>37</sup>Disponible en una versión original la web <http://darwin-online.org.uk>.

Pearson, abordó la Genética y la herencia desde una nueva perspectiva matemática utilizando métodos de análisis estadísticos diferentes al cálculo de probabilidades usado por Mendel. Este estadístico junto con los también biólogos y estadísticos John B.S. Haldane y Sewal G. Wright son los que desarrollan la Genética Cuantitativa<sup>38</sup> para el estudio de caracteres cuantitativos en individuos. La base de la observación y medición en Genética era la disposición de datos fenotípicos cuantitativos más o menos continuos analizados estadísticamente en lo que suponían una aún mayor matematización de la Genética Mendeliana.

Tomando como fundamento los estudios de Genética Cuantitativa, Fisher desarrolló diferentes métodos estadísticos básicos aplicados a la herencia de caracteres y a la selección natural en poblaciones de individuos en *The Genetical Theory of Natural Selection* (1930). Esta variante de la Genética Cuantitativa aplicada al estudio de la variación genética en poblaciones se denominó Genética de Poblaciones<sup>39</sup>. Además, Wright que usó la estadística en el desarrollo de la moderna genética de poblaciones en *Evolution in Mendelian Populations* (1931); y posteriormente la obra de Haldane *The Causes of Evolution* (1932) restableció la selección natural como primer mecanismo evolutivo explicándola en términos de consecuencias matemáticas de la Genética Mendeliana compleja. Desde la Genética Cuantitativa se defiende un *gen estadístico* expresado en forma de frecuencias de alelos (incluyendo parámetros estadísticos como valores percentiles, tendencia central, dispersión o distribución), no de alelos específicos como es el caso del *gen mendeliano* que representaba a un *gen probabilístico* en forma de porcentaje esperado

---

<sup>38</sup>Para una revisión detallada ver los capítulos "Genética cuantitativa y caracteres multifactoriales" en el libro *Concepts of Genetics* de Klug y colaboradores (2006: 703-723) y "Genética Cuantitativa" en el libro de Griffiths y colaboradores *Introduction to Genetics Analysis* (2008: 639-678).

<sup>39</sup>Una revisión detallada se puede ver los capítulos "Genética de poblaciones" del libro *Concepts of Genetics* de Klug y colaboradores (2006: 725-723) y "Genética de poblaciones" del libro de Griffiths y colaboradores *Introduction to Genetics Analysis* (2008: 181-220).

de cada alelo individual. De esta manera la Biología Evolucionista y la Genética convergieron en un todo consistente y coherente cuantitativamente modelizado.

Pero fue Theodosius Dobzhansky, posiblemente uno de los biólogos más eminentes del siglo XX, quien remata el acercamiento entre la genética cualitativa o mendeliana y la genética cuantitativa en términos evolutivos (Endersby, 2009: 271-273). Dobzhansky descubrió que las poblaciones silvestres estaban integradas por varias dotaciones genéticas y las frecuencias de cada genotipo podían variar según la estación del año. Además, se dio cuenta de que esta frecuencia variable de los diferentes genotipos se podía explicar por medio de la selección natural. Este abordaje sintético de Herencia y Evolución a partir de los desarrollos matemáticos de la Genética Cuantitativa se denominó Genética Evolutiva<sup>40</sup> que trataba la evolución en el tiempo de caracteres cuantitativos en diferentes poblaciones de individuos.

La labor de estos científicos sobre todo Dobzhansky y Wright fue decisiva para lograr uno de los hitos más trascendentales de la biología del siglo XX: la creación de la teoría moderna de la evolución con base en la teoría de la herencia concebida por Mendel. Se la conoce como la Síntesis Moderna (o Teoría Sintética de la Evolución) porque combina ideas de Mendel (herencia) y Darwin (evolución). Estos autores combinaron la genética mendeliana con la biometría o genética cuantitativa y la ecología para abordar el enfoque evolutivo de Darwin y hacer una teoría que sintetizara la genética y la evolución (Allen, 1975: 272-290). En este marco neodarwiniano de la herencia de caracteres basado en la Genética Cuantitativa, el mecanismo de avance evolutivo es la recombinación genética en lugar de la herencia de los caracteres adquiridos (Rose, 1983: 34-35).

---

<sup>40</sup>Para una revisión detallada ver el capítulo "Genética evolutiva" del libro *Concepts of Genetics* de Klug y colaboradores (2006: 751-776) y el capítulo "Genética evolutiva" en el libro de Griffiths y colaboradores *Introduction to Genetics Analysis* (2008: 679-714).

La forma de observar y analizar los fenotipos de un modo cuantitativo supuso una aproximación a la herencia de caracteres parecida a la descrita por Darwin en su teoría de la pangénesis. Los factores responsables de la herencia eran muchos y se heredaban de forma continua y no discreta como describía Mendel. La Genética Cuantitativa, además de la Genética de Poblaciones y la Genética Evolutiva suponen una darwinización de la Genética Mendeliana.

Volvemos a ver como, de acuerdo con la filosofía de Hacking, la observación y la medición desempeñan una función importante en el desarrollo de nuevas teorías, en este caso la Síntesis Moderna de la herencia y la evolución. Los datos de la observación experimental se convierten, como aboga Hacking, en un problema filosófico de primera magnitud. En la Genética Clásica se pueden observar los datos de los fenotipos de forma discreta y agrupados en clases en lo que describimos como Genética Mendeliana. Sin embargo, si observamos los datos fenotípicos como un continuo como ocurre en la Genética Cuantitativa, entonces no es posible agruparlos ni medirlos de forma discreta como clases. Esta segunda manera de observar los datos también lleva aparejada una diferente forma de medirlos utilizando unas herramientas estadísticas muy diferentes a las utilizadas cuando se considera el *gen mendeliano* (basadas exclusivamente en el cálculo de probabilidades) dentro de la Síntesis Moderna de la herencia y la evolución.

### ***2.3.2.3. Teoría cromosómica de la herencia***

La observación en términos hackianos tiene también un valor epistémico en relación con la teoría. Las observaciones de Morgan con el microscopio dan lugar a una nueva teoría de la herencia. Estos trabajos vuelven a estar basados en una aproximación estadística (en términos de probabilidades) al problema de la herencia que complementa la teoría de Mendel. Morgan establece una nueva teoría del ligamiento genético (estableciendo también un nuevo modelo para explicar el concepto de *gen*)

que sería la teoría imperante en los estudios sobre genética de plantas en la primera mitad del siglo XX

Las observaciones de los cromosomas al microscopio, que al igual que en el caso de Mendel estaban libres de una carga teórica, propiciaron una nueva forma de entender lo que eran los *genes*. La teoría del ligamiento genético de Morgan y sus colaboradores establece que la probabilidad de que en un mismo individuo dentro de una población aparezcan dos caracteres fenotípicos concretos está relacionada con su proximidad genética y su localización en los distintos cromosomas. Por tanto, en esta extensión de la Genética Clásica se utiliza de nuevo un estudio de probabilidades para el análisis y la explicación de los fenómenos de ligamiento descritos por Morgan y de los procesos de recombinación o mutación descritos por Müller. La base de los análisis de probabilidad era, por un lado, el fenotipo de los individuos (como en los inicios de la Genética Clásica) y, por otro, los polimorfismos observados en los cromosomas en vez de los factores o *genes* asociados a cada fenotipo como la fuente primaria de datos que debían ser observados (Hacking, 1983: 195-196).

La extensión cromosómica del *gen clásico* y su caracterización material como fragmento de cromosoma implicó también la necesidad de profundizar a través de nuevos experimentos en la estructura de este *gen* (desconocida) y en su funcionalidad para esclarecer la conexión establecida por Beadle y Tatum y Srb y Horowitz entre un *gen* y un enzima, como se verá en el capítulo siguiente.

## 2.4. Conclusiones

Experimentos con vida propia como los de Mendel en primer lugar, pero también los de Sutton-Boveri, los de Morgan y sus colaboradores o los de Beadle-Tatum, evidencian el papel sustancial de la realización experimental en el desarrollo de la Genética Clásica como teoría. Además, tenemos que destacar las primeras observaciones experimentales de Mendel libres de cualquier carga teórica como base para la

representación por primera vez de los factores responsables de la herencia de los caracteres. Esta primera representación a mediados del siglo XIX es el germen de la Genética como nueva disciplina científica.

Tanto el desarrollo teórico de la Genética Clásica como el del propio concepto de *gen clásico* han ido precedidos en muchos casos de un desarrollo experimental, que incorporaba también una necesaria implementación de nuevos instrumentos. El experimento así se desvela como el camino real hacia el conocimiento y al establecimiento de conceptos, en línea con la concepción de Hacking. En función del tipo de experimento y la observación y medición de los datos es posible analizar el desarrollo de la Genética Clásica (desde la Genética Mendeliana a la Genética Evolutiva pasando por la Genética Clásica, la Genética Cuantitativa o la Genética de Poblaciones) y la evolución del concepto de *gen clásico* como entidad teórica deducible a partir del análisis matemático estadístico o probabilístico de los fenotipos primero, y posteriormente como entidad material con base en los cromosomas posteriormente.

Además, desde el realismo de los experimentos se caracterizó al *gen*, en la última etapa de la Genética Clásica, como una unidad material y funcional, con unas repercusiones de tipo teórico en el desarrollo del concepto de *gen clásico* y de la propia teoría Genética que se convertiría en las bases de la futura Genética Molecular y posteriormente de la Genómica, que analizaremos en detalle a continuación.

La existencia del *gen* como entidad teórica o material responsable de la herencia se mantenía como algo real frente a la realidad de la teoría Genética que evolucionaba para dirigirse a la verdad. En esta búsqueda de la verdad sobre la teoría Genética que explicara el mecanismo de herencia y expresión de los *genes*, se hacía imprescindible conocer la estructura del *gen* y la molécula que constituía su sustrato material.

La naturaleza y estructura de la molécula que constituía el *gen* estaba también relacionada con la función del propio *gen* y el modo en que se expresaba esta funcionalidad, es decir, el paso del *gen* a la proteína. El desciframiento de la estructura de la molécula responsable de los *genes* pasó a ser pues a partir de los años 40 una de las prioridades científicas en la investigación en biología.

## Capítulo 3. Análisis de la Genética Molecular y la Genómica y de la representación del *gen molecular*

### 3.1. Antecedentes biológicos y filosóficos

A partir de los descubrimientos de Morgan y sus colaboradores, el “*anlage*” mendeliano pasó a ser el *gen clásico* identificado como un fragmento de cromosoma. Otros experimentos en los años 30 y 40 definieron este *gen clásico* como una unidad de recombinación o mutación que además se constituía como una unidad funcional cuya función dependía de su estructura no conocida hasta esa fecha. El conocimiento de esta estructura pasó a ser en los años 40 y 50 del siglo XX una de las prioridades científicas de la investigación en biología, como se ha comentado, comenzándose así una ambiciosa carrera<sup>41</sup> para descubrir las bases físicas (incluyendo la identificación de la molécula responsable de la herencia) y la estructura del *gen clásico* que se encontraba en los cromosomas. Además, se sabía que la función del *gen* dependía también de su estructura en términos de multiplicación y expresión. Finalmente, la estructura del ADN como molécula responsable de la herencia fue descubierta por Watson y Crick en 1953 en lo que supuso la molecularización del *gen clásico* y de la Genética.

Tras esta molecularización de la Genética se produce también un gran debate dentro de la filosofía de la ciencia sobre el análisis del paso de la Genética Clásica a la Molecular. Se hace de la Genética un objeto de estudio prioritario no abarcado hasta esa fecha desde la filosofía, siendo junto con la evolución uno de los temas más importantes en la Filosofía de la Biología del siglo XX del presente siglo XXI. El debate de la Genética Molecular desde la filosofía de la ciencia se enfocó mayoritariamente

---

<sup>41</sup>Esta carrera estaba liderada por el bioquímico Linus Pauling del Instituto Caltech de California en EE.UU. por un lado y por el laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge en el Reino Unido dirigido por el cristalógrafo Lawrence Bragg por otro (Watson, 2003: 39-42).

hacia los aspectos relacionados con la posibilidad de entender el proceso de molecularización desde un punto de vista reduccionista, en el que la teoría reductora sería la Genética Molecular que asume los presupuestos de la Genética Clásica, o desde una perspectiva antireduccionista, en que la Genética Clásica y la Genética Molecular constituyen dos teorías distintas e irreducibles entre sí, como analizaremos en detalle a continuación.

### 3.1.1. Introducción biológica

#### *3.1.1.1. Descubrimiento de la estructura del ADN y nacimiento de la Genética Molecular*

La historia del descubrimiento de la estructura del ADN comienza en 1871 cuando el bioquímico alemán Friedrich Miescher descubrió, en vendas empapadas en pus, los ácidos nucleicos, ADN (ácido desoxirribonucleico) y ARN (ácido ribonucleico), que denominó en principio “nucleína”, por hallarse estas sustancias exclusivamente en el núcleo de la célula (Miescher, 1971). Sin embargo, fue su discípulo Richard Altmann quien en 1889 acuñó el término ácido nucleico después de aislar ADN libre de proteínas y comprobar su carácter ácido (Luque y Herráez, 2006: 25-27). Estas sustancias complementaban a las proteínas que también estaban presentes en el núcleo de las células. Posteriormente en 1924 fueron Robert J. Feulgen y John H. Rosenbeck quienes corroboraron mediante métodos citoquímicos la presencia de ADN en los cromosomas, donde se habían descrito la presencia de los *genes*, junto con las proteínas (Feulgen y Rossenbeck, 1924). La cuestión acerca de la base molecular del *gen clásico* localizado en los cromosomas se redujo a una simple elección entre el ADN y las proteínas.

En principio hubo una corriente especulativa que aseveraba que el material hereditario que conformaba el *gen* tenía que ser la proteína de los cromosomas que serviría de molde para otras proteínas y enzimas. Las proteínas eran más diversas que el ADN, caracterizado como una sustancia más homogénea que únicamente estaba

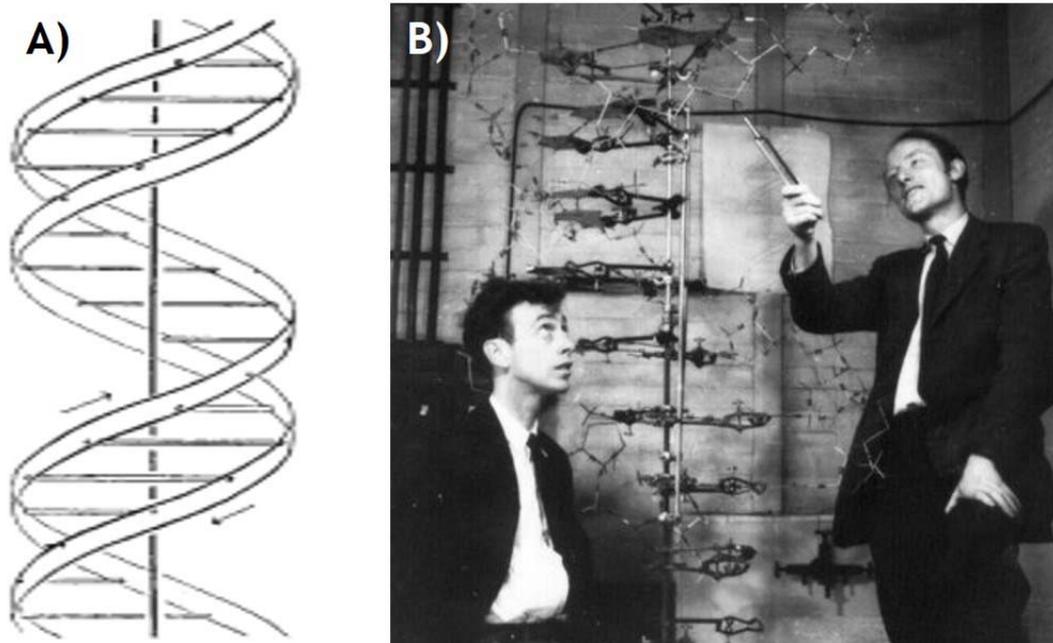
formada por cuatro bases. Las proteínas, con sus 20 aminoácidos a combinar, parecían un candidato mucho más prometedor que los cuatro nucleótidos del ADN para explicar la diversidad de la vida (Rose, 1983: 105-106; Hernández Yago, 2004: 325). Además, los experimentos de Frederick Griffith inoculando ratones con la bacteria de la neumonía (*Streptococcus pneumonia*) confirmaron que una sustancia localizada en las células bacterianas era la responsable de la herencia y podía transformarlas en virulentas o avirulentas (Griffith, 1928). Posteriormente, en la década de 1940, precisando los estudios de Griffith, los ensayos de Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty, también en las bacterias que causaban la neumonía, señalaron al ADN como la molécula responsable de estos *genes* y descartaron a la proteína como material hereditario. Destruyeron todas las partes de la bacteria excepto su ADN, y tras este drástico cambio el ADN era capaz de transformar las bacterias. Por el contrario, si se inactivaba el ADN, no había transformación posible, lo que indicaba que el ADN era el portador de la información genética (Avery y col., 1944). Además, los experimentos de Alfred D. Hershey y Martha Chase durante los primeros años 50 utilizando trazadores radioactivos, con el objetivo de monitorizar la infección de los virus bacteriófagos (también llamados fagos) que infectaban la bacteria *Escherichia coli*, definitivamente confirmaron las evidencias de Avery y colaboradores. Se confirmó pues la asociación entre el material genético responsable de la herencia y el ADN (Hershey y Chase, 1952). Esta molécula fue señalada de forma inequívoca como la responsable de la herencia.

La estructura del ADN fue descubierta finalmente por James D. Watson y Francis H. C. Crick en 1953. Basándose en las fotografías de difracción de Rayos X<sup>42</sup> tomadas después del marcaje radioactivo del ADN de bacterias por parte de la cristalógrafa Rosalind Franklin (Franklin y Gosling, 1953), Watson y Crick desarrollaron un modelo químico de la molécula de ADN constituida por bases nitrogenadas (también llamadas

---

<sup>42</sup>La estructura de la molécula determina el patrón de difracción y la fotografía obtenida indica la orientación y separación de las capas de cristal.

nucleótidos, nt). Estos autores fueron los primeros en afirmar que la estructura del ADN consistía en una doble hélice enrollada hacia la derecha unida por puentes de hidrógeno a nivel de cada una de sus bases. La estructura primaria del ADN consta de un esqueleto de azúcar fosfato y de las bases nitrogenadas adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C)<sup>43</sup>, que en una estructura secundaria se enrollan en direcciones opuestas para formar una doble estructura helicoidal<sup>44</sup> que se mantiene unida gracias al emparejamiento de las bases que son complementarias<sup>45</sup>, A y T por un lado y G y C por otro (*Figura 2*) (Watson y Crick, 1953). Este hito marcó el inicio de la Genética Molecular en lo que se denomina la molecularización del *gen clásico*.



*Figura 2. A) Esquema original de la estructura del ADN publicado en la revista Nature por Watson y Crick en 1953. B) James Watson y Francis Crick junto a uno de sus modelos de la molécula del ADN en el Laboratorio Cavendish de Cambridge en 1953. Fuente: Universidad de Cambridge referenciada por Mediavilla (2013).*

<sup>43</sup>Albrecht Kossel y Albert Neuman fueron los que en 1893 que el ADN estaba formado por estas 4 bases nitrogenadas (Kossel y Neuman, 1893).

<sup>44</sup>En 1938 William Astbury y Florence Bell ya habían planteado la estructura helicoidal simple como hipótesis de estructura del ADN (Astbury y Bell, 1938).

<sup>45</sup>Poco antes del descubrimiento de la estructura del ADN en 1951 Erwin Chargaff en la Universidad Columbia (EE.UU.) utilizó la técnica de cromatografía en papel para medir las cantidades relativas de las 4 bases que conformaban el ADN descubriendo que la cantidad de adenina era similar a la de timina y la de citosina a la de guanina, lo que se denomina la Ley de Chargaff (Chargaff, 1951). Una vez más, una evidencia experimental fue decisiva para el descubrimiento de la estructura del ADN.

### 3.1.1.2. Establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular y descifrado del código genético

Una vez conocida la estructura del ADN era necesario saber su función como molécula responsable de la herencia en términos de multiplicación y expresión para producir proteínas. Beadle, Tatum, Srb y Horowitz ya habían evidenciado experimentalmente en los años 40 el carácter funcional del *gen* como molde para la síntesis de proteínas. Además, Watson y Crick (1953) especularon con la posibilidad de la autoreplicación del ADN que se conformaba como un par de hebras en forma de doble hélice que se podían separar. Sin embargo, no aportaron ninguna evidencia de qué tipo de replicación podía darse<sup>46</sup>.

Respecto a la replicación del ADN, fueron los bacteriólogos Matt Meselson y Frank Stahl quienes comprobaron experimentalmente esta replicación del ADN en un experimento con bacterias *Escherichia coli* cultivadas con nitrógeno pesado primero y luego ligero. Después de pesar las bacterias llegaron a la conclusión de que las primeras hebras más pesadas se mantenían y había otras nuevas cadenas más ligeras a partir de estas iniciales. Una hebra de ADN actuaba como plantilla para generar otra, confirmando la replicación semiconservativa del ADN (Meselson y Stahl, 1958). Por otro lado, en los años 40, el bioquímico Frederick Sanger ya había demostrado que las proteínas estaban constituidas por aminoácidos (ya habían sido descritos los 20 esenciales que conforman todas las proteínas)<sup>47</sup> en lo que constituía la estructura primaria de la proteína. Además, esta cadena de aminoácidos se pliega formando hélices y otras formas en lo que se denominó estructura secundaria, terciaria o

---

<sup>46</sup>Se plantearon tres hipótesis diferentes: replicación conservativa (las dos hebras de la cadena de ADN se multiplicaban a la vez), replicación semiconservativa (una hebra hacía de molde de otra nueva) y replicación dispersiva (el ADN nuevo era un híbrido de fragmentos de hebra simple nuevos y antiguos) (Klug y col., 2006: 274-275).

<sup>47</sup>James Darnell en el primer capítulo de su libro *RNA. Life's Indispensable Molecule* describe con profusión estos hallazgos citando 15 trabajos publicados en los años 40 y principios de los 50 que constituyen la base experimental de la identificación de los 20 aminoácidos esenciales comunes a todas las proteínas de todos los organismos vivos. El primer aminoácido aislado experimentalmente fue la leucina en 1819 y el último la treonina en 1935 (Darnell, 2011: 12-14).

cuaternaria de la proteína (Darnell, 2011: 50-55). Inspirado en el libro de Erwin Schrödinger *¿Qué es la vida? El aspecto físico de la célula viva* (Schrödinger, 1944), Crick propuso que las bases de ADN podían formar algún código para formar las proteínas, o lo que es lo mismo los aminoácidos. Inicialmente propuso que debía ser como el código Morse.

Sin embargo, esta inspiración fue del todo incorrecta. La primera pista para descartar esta hipótesis inicial de Crick fue celular. El ADN se encuentra en el núcleo de las células, mientras que las proteínas se sintetizan en el citoplasma. De forma más acertada y con una base experimental, los franceses François Jacob y Jacques Monod predijeron que una molécula de ARN [compuesto por las bases nitrogenadas adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U)], que llamaron mensajero (ARNm), transportaba la información desde el núcleo al citoplasma. Además, aislaron una enzima que podía sintetizar ARN a partir de ADN, la ARN polimerasa. Estos trabajos llevados a cabo durante los años 50<sup>48</sup> se publicaron en el año 1959 (Jacob y Monod, 1959). Además, en 1961 se publicó el trabajo titulado “Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins” (Mecanismos regulatorios en la síntesis de proteínas) que constituían una verdadera descripción experimental de lo que era la expresión del ARN a partir del ADN, (Jacob y Monod, 1961).

En este contexto y teniendo en cuenta los hallazgos experimentales de Meselson y Stahl y de Jacob y Monod, Crick describió como “dogma central” su hipótesis de almacenamiento y expresión de la información hereditaria. Primero lo presentó en 1958 como ponencia de un congreso de la Sociedad de Biología Experimental (Crick, 1958) y ya una vez consagrado, después de recibir el Premio Nobel de Medicina junto a Watson por su descubrimiento de la estructura del ADN en 1962, como publicación en la revista *Nature* en 1970 (Crick, 1970). Crick ideó una forma resumida de explicar

---

<sup>48</sup>Una detallada descripción de este proceso se puede ver en el capítulo titulado “RNA connects Genes and Proteins” del libro de Darnell *RNA. Life's Indispensable Molecule*.

el proceso de expresión del ADN a proteínas indicando con flechas el flujo de información genética (Figura 3).



Figura 3. Esquema original de representación del DCBM presentado por Crick en 1958.

El DCBM establece que “la información genética puede ser transferida entre los ácidos nucleicos (ADN y ARN), y a partir de ácidos nucleicos a proteínas, incluyendo la replicación del ADN, transcripción de ARN y la traducción a proteína expresada en el fenotipo” (Crick, 1970: 562).

Este DCBM fue articulado para explicar la transferencia de información de una molécula de ADN con un alfabeto de bases. La información secuencial ordenada permanece inalterada. La replicación es el proceso de copiado del ADN, en el que la información de la hebra de ADN es transferida a otra hebra de ARN hija, en el proceso denominado transcripción, mediado por la enzima ARN polimerasa. Finalmente, la traducción es el proceso en el que el ARN se traduce a proteínas (Thieffry y Sakar, 1998).

A partir del descubrimiento de la estructura del ADN y del establecimiento del DCBM se lleva a cabo también de nuevo otra carrera<sup>49</sup> para ir descifrando el código genético entendiendo así el *gen* como un fragmento transcrito a partir de tripletes de bases. El código genético es una especie de diccionario que la célula usa para traducir la información de un *gen* y convertirla en proteína (Purroy, 2001: 29-30).

<sup>49</sup>A diferencia de la carrera por el descubrimiento de la estructura de ADN, esta carrera por el descifrado del código genético se llevó a cabo principalmente entre laboratorios de EE.UU..

Durante esta carrera por el descifrado del código genético, desarrollada durante los años 60, se asociaron las bases de ADN con cada uno de los 20 aminoácidos estándares identificados como las moléculas que constituyen las proteínas de todos los seres vivos (Nelson y Cox, 2013: 76-80). Por otro lado, el físico y astrónomo Georgy Gamow estableció una hipótesis a finales de los años 50 que sugería de forma teórica que el triplete era la forma más eficiente de configurarse este código genético. Al analizar la combinación del número de bases de ADN que diera como resultado un número igual o superior a los 20 aminoácidos observó como la combinación de tres bases era la mínima posible ( $4^2=16$ ,  $4^3=64$  y  $4^4=236$  eran las opciones) (Gamow, 1954). Pero fueron Marshal Nirenberg y Heinrich Mattahei quienes en 1961 publicaron el primer experimento asociando un número de 6 bases a un par de aminoácidos en consonancia con la hipótesis de Gamow (Nirenberg y Mattahei, 1961). En 5 años se completaron los tripletes faltantes y se estableció el código genético en su totalidad en experimentos *in vitro*<sup>50</sup> (Leigel y col., 1962; Nishimura y col., 1965). Este código era universal para todos los organismos vivos remontándose su origen al inicio de la vida.

Después del establecimiento de la conexión de la estructura de doble hélice con la función del ADN mediante el DCBM y del descifrado del código genético, el comienzo de la Genómica<sup>51</sup> está marcado por la incorporación de nuevas metodologías experimentales para la manipulación del ADN y el análisis de la transcripción y el procesamiento del ARN durante los años 60 y 70. Se dio comienzo a lo que se denomina el *gen molecular* propiamente dicho como secuencia de bases. Conocer la secuencia

---

<sup>50</sup>Estos resultados experimentales sobre el descifrado del código genético *in vitro* (término latino que significa “en el vidrio”) en tubos de ensayo, fueron posteriormente validados *in vivo* (en latín “en vida” que se contrapone a *in vitro*) en bacterias (Yanofsky y col., 1966) y virus (Wittman y Wittman-Liebold, 1966).

<sup>51</sup>De acuerdo al criterio defendido en esta tesis, la Genética Molecular abarcaría desde el descubrimiento de la estructura de ADN y el establecimiento del DCBM con la consideración del *gen* como un fragmento de ADN hasta el comienzo de las técnicas de análisis y secuenciación del ADN y el ARN donde los *genes* pasan a ser una secuencia de bases en la Genómica.

completa de las bases que conforman el ADN (el genoma<sup>52</sup> de un organismo) equivaldría a poder predecir con exactitud el fenotipo, esta es la máxima de esta etapa Genómica que culmina con la secuenciación completa del genoma humano.

### *3.1.1.3. Manipulación del ADN y análisis de la transcripción y el procesamiento del ARN en el nacimiento de la Genómica*

A partir del descifrado del código genético se desarrollaron diferentes técnicas para la manipulación del ADN en lo que se denominó la “tecnología del ADN recombinante”, técnicas que contribuyeron notablemente al desarrollo experimental de la Genómica. El *gen* pasó a entenderse como secuencia de pares de bases o nucleótidos de ADN, recombinables, que se pueden cortar, pegar, clonar (sinónimo de aislar) o reproducir (Dussoix y Aber, 1962; Zimmerman y col., 1967; Cohen y col., 1973)<sup>53</sup>. Estas nuevas técnicas de experimentación en Genética, sobre todo la clonación, la amplificación y la secuenciación del ADN, ampliaron la visión del *gen* y los genomas en seres vivos (Luque y Herráez, 2006: 215-217).

En diferentes estudios experimentales en bacterias se aislaron diferentes enzimas como endonucleasas, ligasas, polimerasas o retro-transcriptasas (entre otras), que eran capaces de cortar, empalmar o amplificar el ADN. Las tecnologías de recombinación de ADN se basaban en el uso de estas enzimas en el laboratorio para crear ADN de forma artificial en tubos de ensayo<sup>54</sup>. Actualmente, la tecnología de

---

<sup>52</sup>El término “genoma” fue acuñado en 1920 por el botánico alemán Hans Winkler como acrónimo de “*gen*” y “cromosoma” (Doudna y Sternberg, 2017: 33). Durante la Genómica este término pensado para describir el conjunto de genes del organismo que estaban en los cromosomas pasó a significar el ADN completo de un organismo, y por homología se desarrollaron los términos transcriptoma (ARN transcrito), proteoma (proteínas), metaboloma (metabolitos) o epigenoma (fenómenos epigenéticos) entre otros (Kahl, 2015). De forma también homóloga se habla de Genómica como ciencia de estudio del genoma, transcriptómica (estudio del ADN transcrito), proteómica (proteínas), metabolómica (metaboloma) o epigenoma (epigenómica) entre otros en lo que se denominan aproximaciones ómicas a la biología molecular.

<sup>53</sup>Destacamos estas cuatro referencias entre otras muchas como las más significativas del desarrollo inicial de la tecnología del ADN recombinante.

<sup>54</sup>Singer y Berg en su libro *Genes & Genomes* describen al referirse a la tecnología del ADN recombinante dos tipos diferentes de herramientas, por un lado enzimas como nucleasas, endonucleasas de restricción, ADN ligasas, ADN polimerasas, retro transcriptasas, fosfomonoesterasas o polinucleótido quinatas; y por otro vectores para almacenar el ADN en los diferentes sistemas hospedador-vector como los sistemas en

recombinación del ADN y la clonación de genes continúa proporcionando a los científicos métodos para aislar grandes cantidades de *genes* en todas las especies de organismos vivos conocidas (Klug y col., 2006: 530-533).

Además, gracias a esta tecnología del ADN recombinante, en el laboratorio de Paul Berg en 1972 se crearon las primeras bacterias y virus modificados genéticamente (Jackson y col., 1972)<sup>55</sup>. En 1974 se creó el primer animal modificado, un ratón, y en 1988 las primeras plantas de maíz también modificadas genéticamente (Rose, 1983; Mou y Scorza, 2011). Gracias al desarrollo de técnicas de cultivo *in vitro*, una de las aplicaciones más importantes del ADN recombinante fue a partir de los años 80 la creación de plantas y animales modificados genéticamente, lo que se denominó desde entonces organismos modificados genéticamente u organismos transgénicos<sup>56</sup>.

La Genómica a nivel de análisis del ADN sufrió también un impulso definitivo en los años 70 con el establecimiento de una técnica de secuenciación química del ADN rutinaria y accesible a todos los laboratorios<sup>57</sup>, y en los años 80 con la invención de la técnica de amplificación del ADN denominada PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (Mullis

---

la bacteria *E. coli* (el plásmido pBR322 278), en virus bacteriófagos (el fago  $\lambda$  282), en levaduras (vector lanzadera), en animales (SV40) o plantas (pTI de *Agrobacterium tumefaciens*).

<sup>55</sup>A partir de esta primera creación de un organismo modificado genéticamente de forma artificial se produjo una gran inquietud a nivel social sobre los efectos de esta nueva tecnología Genómica. La Conferencia sobre los riesgos del ADN recombinante se celebró los días 24-27 de febrero de 1975 en Asilomar (Monterey, California, EE.UU.) organizada por Berg para discutir los riesgos biológicos y la regulación de la tecnología del ADN recombinante. Un grupo de cerca de 140 profesionales participaron en la conferencia de la elaboración de directrices para garantizar la seguridad de la tecnología de ADN recombinante (Wright, 1994). Esta conferencia también fue el origen de los actuales comités de expertos "Advisory Committes" especializados en organismos modificados genéticamente (Smith, 2002).

<sup>56</sup>Más recientemente se ha establecido el concepto de biología sintética para denominar a la técnica de creación de nuevos ácidos nucleicos totalmente artificiales capaces de crear proteínas e incluso microorganismos. Este término si bien fue utilizado por primera vez en 1910 por el biólogo y químico francés Stéphane Leduc está siendo más ampliamente utilizado en este siglo XXI con los avances desarrollados durante la Posgenómica (Weitzman y Weitzman, 2017: 142).

<sup>57</sup>Dos fueron los primeros protocolos de secuenciación de ADN desarrollados simultáneamente. Por un lado, el desarrollado por Fred Sanger de tipo enzimático basado en la restricción e hibridación del ADN con sondas marcadas (Sanger y Coulson, 1975; Sanger y col., 1977a). Por otro lado, Allan Maxam y Walter Gilbert desarrollaron otro protocolo basado en la degradación y electroforesis del ADN (Maxam y Gilbert, 1977). Sin embargo, fue el protocolo desarrollado por Sanger el que finalmente se impuso y se estableció como protocolo de referencia para la secuenciación del ADN en la rutina de los laboratorios genómicos. De hecho, en 1980 recibe su segundo Premio Nobel de Química por el desarrollo de este protocolo de secuenciación de ADN. En 1958 recibió el primero por su trabajo sobre la primera secuenciación de los aminoácidos de una proteína, la insulina.

and Falcona, 1987). La PCR basada en la reacción en cadena de la enzima ADN polimerasa, descubierta en 1957 por Arthur Kornberg (Kornberg, 1957), permite amplificar millones de veces una secuencia dada de ADN<sup>58</sup>.

De forma paralela a los trabajos experimentales de manipulación del ADN, se desarrollaron los trabajos encaminados al descifrado de la transcripción, procesamiento y traducción del ARN. Del concepto de ARN como sustancia única (que a diferencia del ADN presenta una forma de cadena sencilla) descrita por Miescher en 1871, se pasó en 1960 a un concepto de molécula diversa con al menos dos grandes variantes: un ARN mensajero que era el que producía las proteínas y otros tipos de ARN como el que formaba los ribosomas. Este concepto de ARN mensajero (ARNm) descrito por el equipo de los franceses Jacob y Monod fue crucial para el planteamiento posterior de Crick, como se ha comentado, y se tradujo en la primera descripción de un mecanismo de regulación transcripcional. Se comenzó a describir al ARNm como elemento indispensable en la expresión génica, aunque fuera como acólito del ADN (Riley y col., 1960). Cada *gen* contiene una pieza de ADN denominada promotor que funciona como una especie de interruptor que enciende o apaga la actividad de los genes. Monod y su equipo estudiaron el modo en que se regulan los genes en bacterias para lactosa e identificaron un regulador clave que denominó “repressor” LAC junto a un precursor u “operón”. Este modelo de regulación del ARNm implica una primera refutación clara del DCBM en cuanto a la supuesta unidireccionalidad en la regulación de la información genética (Jacob y Monod, 1961).

A partir de ahí la complejidad en torno al funcionamiento del ARN no ha hecho más que aumentar exponencialmente. Entre los principales hitos del desarrollo experimental/teórico de la expresión del ARN citamos la descripción y aislamiento por

---

<sup>58</sup>José Luque y Ángel Herráez en su libro *Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud* realizan una profunda revisión de la técnica de PCR describiendo sus principales variantes: larga, anidada, inversa, asimétrica o cuantitativa (Luque y Herráez, 2006: 190-200).

primera vez de la existencia del ARN ribosómico (ARNr) en los años 60 (Schweet y Heintz, 1966) y del ARN de transferencia (ARNt) en 1974 (Kim y col., 1974). Además, el trabajo experimental del bioquímico Walter Gilbert hizo posible a finales de los 70 la nueva caracterización del *gen* como una parte de ADN que se expresaba o transcribía a ARN (exón) y otra que no (intrón) (Gilbert, 1978).

Otro hito importante ocurrió en 1993 cuando el grupo de investigadores de la Universidad de Harvard Rosalind Lee, Robert Feinbaum y Victor Ambros, asombraron al mundo molecular al describir la existencia de una nueva clase de ARNs pequeños [microARNs (miARNs) o *smallRNA* en inglés] que regulaban el ARNm, de Jacob y Monod, proveniente de los exones descritos por Gilbert. Esta regulación mediada por pequeños ARNs se denomina silenciamiento génico. Las células disponen de mecanismos para activar o silenciar genes en cualquier momento a través del miARN. Por tanto, el ARN no era un continuo que se transcribía continuamente, sino que únicamente una parte de este ADN original llegaba a ARN mensajero (Lee y col., 1993).

Esta sofisticación en el análisis de la expresión del ARN se completó con la incorporación de un nuevo proceso de regulación denominado empalme (*splicing* en inglés) alternativo. El grupo del bioquímico David Brett en 2001 alertó de que había que tener en cuenta que los exones no se transcribían linealmente a ARNm si no que a veces este corte y empalme podía ser alternativo y se podían omitir algunos de los exones, para complicar aún más el proceso (Brett y col., 2001). Esta es la fórmula por la cual la célula genera diferentes proteínas a partir del mismo *gen* editando conjuntamente distintos exones (Will y Lührmann, 2011).

#### ***3.1.1.4. El Proyecto Genoma Humano***

Una vez que se optimizan las técnicas de manipulación y secuenciación del ADN, conocer la secuencia completa de bases del ADN (el genoma) de cada organismo se convierte en el principal objetivo de la Genómica. Conocer la secuencia del genoma

equivaldría a descifrar las bases de la vida. El genoma se constituye como el conjunto de material genético (en principio ADN) localizado en el núcleo de una célula que es similar en estructura y función para todos los organismos vivos, y que contiene diferencias cruciales en las secuencias de nucleótidos de las distintas especies y organismos, dando lugar a la diversidad fenotípica. Además, constituye la serie completa de instrucciones genéticas incluidas en el núcleo que a su vez son transmitidas a las siguientes descendencias (Watson, 2003: 171). El Proyecto Genoma Humano (PGH) (*Human Genome Project, HGP*, en inglés) concebido en 1984 e iniciado en 1990 emprendió la ingente tarea de descifrar los miles de millones de pares de bases que componen el genoma humano, el primer organismo superior secuenciado hasta esa fecha<sup>59</sup>. Además, este PGH representó el mayor proyecto de colaboración jamás emprendido en biología (*International Human Genome Sequencing Consortium*, 2001).

La historia de este PGH comenzó a mediados del siglo XX, cuando comenzaron a identificarse los tripletes de bases asociados a cada uno de los 20 aminoácidos que componen las proteínas. En este contexto, dentro de un gran debate en torno a la necesidad de secuenciar el genoma humano, el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. lanzó en 1990 el PGH con un presupuesto de 2.700 millones de dólares y la participación de más de 2.500 científicos de 20 laboratorios diferentes (Watson, 2003: 183-185; Carey, 2015: 25-26).

La secuenciación del genoma humano se convirtió en una nueva carrera a partir de 1998 cuando la empresa privada Celera dirigida por el investigador John Craig Venter entró en la competición con el PGH dirigido por el Instituto Nacional de la Salud

---

<sup>59</sup>El primer genoma completo de un ser vivo secuenciado fue el virus bacteriófago Phi-X174 por Sanger y su equipo en 1977 (Sanger y col., 1977b). Con posterioridad otros genomas de microorganismos (virus y bacterias) fueron secuenciados hasta el inicio del PGH en los años 90 donde los esfuerzos se centraron en la secuenciación del primer organismo superior, el ser humano.

y coordinado por el investigador Francis Collins<sup>60</sup>. Mientras que el consorcio público realizó una estrategia basada en la secuenciación de clones ordenados de ADN, el equipo de Venter utilizó una técnica de secuenciación aleatoria de exones (*shotgun sequencing* en inglés) (Brown, 2018: 98-99) que se valía de los datos públicos del genoma<sup>61</sup> para el alineamiento de las secuencias (Griffiths y col., 2008: 461-465).

El primer borrador de la secuenciación completa del genoma humano se dio a conocer el 12 de febrero de 2001 dando como resultado el ordenamiento de los más de 3000 millones de bases que lo constituían. Dos grupos distintos, como ya hemos comentado, el consorcio público liderado por Collins (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001) y la empresa privada CELERA dirigida por Venter (Venter y col., 2001), usando estrategias diferentes coordinadas, habían conseguido el objetivo de descifrar el primer genoma humano completo. Posteriormente, la secuencia definitiva se publicó en 2003 (Noble, 2003; International Human Genome Sequencing Consortium, 2004) en la página web que recoge todos los datos del proyecto ([https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/index.shtml](https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml))<sup>62</sup>.

El primer genoma completo de un organismo vivo superior (el del ser humano) tardó 13 años (1990-2003) en completarse, involucró a cientos de grupos de investigación y miles de científicos, y costó en torno a los 3.000 millones de dólares. En la actualidad solo se tardan unas cuantas horas en secuenciar un genoma y cuesta

---

<sup>60</sup>El primer responsable del PGH fue Watson entre 1990 y 1992 momento en el que dimitió al oponerse al posible registro de los *genes* encontrados. A partir de ese momento continuó como director del PGH Francis Collins que era investigador del National Institute of Health (NIH) de EE.UU. (Watson, 2000: 749-750).

<sup>61</sup>En 1996 los directores del proyecto redactaron los Principios de las Bermudas para promover el uso compartido de toda la información genética con la comunidad científica. Además, en 1997 en París se firmó la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos que regulaba las condiciones de ejercicio de la actividad científica y los valores de solidaridad y cooperación internacional en el intercambio de la información obtenida en este PGH ([http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=13177&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)).

<sup>62</sup>El genoma nuclear humano cuenta con aproximadamente 3.235 millones de pares de bases divididas en 24 moléculas lineales que corresponden a los 22 cromosomas autosómicos (que poseen un par simétrico al ser la especie humana diploide) además de los cromosomas sexuales X e Y. La longitud de estas moléculas oscila entre los 48 millones de pares de bases y los 250 millones. En total la especie humana cuenta con 46 cromosomas, 22 pares de cromosomas autosómicos además de los dos cromosomas que determinan el sexo, el X y el Y (Brown, 2018: 25-26).

menos de 1.000 euros incluyendo los trabajos bioinformáticos como podemos comprobar en la página web oficial del PGH ([https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/index.shtml](https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml)).

A partir del PGH el número de especies de organismos vivos superiores secuenciado aumentó exponencialmente. Además, se ha creado una nueva especialidad denominada Genómica Comparada dedicada a la comparación de las secuencias completas de diferentes organismos (Klug y col., 2006: 581-582). La disponibilidad de las secuencias de ADN aportadas por un sinnúmero de grupos abrió a la comunidad científica la posibilidad de interpretar la información sobre secuencias disponibles a nivel de miles de grupos de investigación en el mundo.

### 3.1.2. Análisis de la Genética Molecular y la Genómica desde la filosofía de la ciencia

Desde el descubrimiento de la estructura del ADN se produce un gran debate dentro de la filosofía de la ciencia sobre el desarrollo de la Genética Clásica y Molecular como una única ciencia<sup>63</sup>, algo que se acentúa con el desarrollo de la Genómica y el desarrollo del PGH. Algunos autores defienden la posibilidad de entender el proceso desde un punto de vista reduccionista, la teoría reductora sería la Genética Molecular que asume los presupuestos de la Genética Clásica. En otro extremo se sitúan aquellos autores que consideran, desde una perspectiva antireduccionista, la Genética Clásica y la Molecular como dos teorías distintas. Otra postura más moderada que es la que se ha impuesto, en cierto sentido intermedia entre las dos apuntadas, considera que tanto la Genética Clásica y la Molecular conservando características específicas forman parte de una única teoría Genética.

---

<sup>63</sup>Algunos filósofos de la ciencia hablaban de Genética por un lado como disciplina diferente de la Biología Molecular que era la que se encargaba del estudio del ADN y sus implicaciones en la herencia de caracteres (Benzer, 1962; Rosenberg, 1985; Burian, 1986).

Autores como Lindley Darden (2006) discutieron también acerca de los cambios en la representación de la Genética con la incorporación de los modelos moleculares tras el descubrimiento de la estructura del ADN. Además, Tudor M. Baetu (2011) describe la estrecha relación entre la Genética Clásica y la Molecular como una tensión entre la extensión explicativa (reducción) y la interferencia explicativa (inconmensurabilidad). En este contexto pasaremos ahora a analizar cómo estos procesos complejos de molecularización del concepto de *gen clásico* y el paso de la Genética Clásica a la Molecular y posteriormente a la Genómica pueden entenderse desde las principales concepciones acerca del desarrollo del conocimiento científico propuestas desde la filosofía de la ciencia.

En primer lugar, algunos filósofos como Seymour Benzer a comienzos de los años 60 defendieron la posibilidad de entender el proceso de integración de la Genética Clásica y Molecular desde un punto de vista reduccionista (Benzer, 1962). En este caso, y siguiendo el esquema propuesto por Ernest Nagel (Nagel, 1961), la teoría reductora o ciencia primaria sería la Genética Molecular, que asume los presupuestos de la Genética Clásica, que a su vez es reducida por la primera. En este proceso de reducción se habría producido una sustitución de conceptos clásicos por parte de los conceptos moleculares, desapareciendo así la Genética Clásica como teoría.

Este programa de reduccionismo fue también propuesto por Kenneth Schaffner, que postulaba que debería ser posible reducir las entidades teóricas y las leyes de Genética Clásica a entidades y leyes dentro de la Genética Molecular. Los *genes* son cadenas de bases de una molécula de ADN y las leyes de la Genética Clásica se derivarán de las leyes de la biología molecular. Para Schaffner, este es un claro ejemplo de reducción interteórica: las entidades de la ciencia de más alto nivel han sido reducidas a entidades de la ciencia de nivel más fundamental (los *genes* a moléculas complejas de ADN), y las leyes de la ciencia de más alto nivel han sido derivadas a partir de las leyes de la ciencia de más bajo nivel (Schaffner, 1967; 1969).

Además, Schaffner señalaba que el concepto de *gen* en la Genética de Mendel ha cambiado como resultado de la reducción de esta teoría a la teoría bioquímica o molecular. En un mismo sentido, David Hull (1972; 1974) también defendió un proceso de reducción de la Genética Mendeliana por parte de la Biología Molecular<sup>64</sup>.

A partir de los años 80, conforme avanzaba el desarrollo de la Genética Molecular y la Genómica como ciencia cada vez más molecular y sofisticada que la Genética Clásica, otros autores como Alexander Rosenberg, Richard Burian y Russel Vance, consideraron que la Genética Clásica no podía ser reducida por la Genética Molecular porque existían conceptos diferentes y un lenguaje irreconciliable en ambas teorías, como el propio concepto de *gen molecular* (Rosenberg, 1985; Burian, 1986; 1996; Vance, 1996). Estos filósofos sostenían que ninguna de las dos teorías podía reducirse a la otra, conformándose así, como dos teorías complementarias y distintas. Además, Rosenberg defendía que la Genética Clásica nunca podría reducirse a la Genética Molecular porque no se podía encontrar una conexión manejable entre el concepto de un fenotipo mendeliano y el de un *gen molecular* (Rosenberg y McShea, 2008: 96-120). Incluso se defienden por parte de Rosenberg y Vance posturas anti-reduccionistas describiendo a la Genética Clásica como una teoría más amplia que la Genética Molecular. Para estos autores, la explicación molecular de muchos fenómenos era incompleta, ya que estos fenómenos pertenecen a un nivel macro diferente del nivel molecular, que era el nivel apropiado para la explicación (Rosenberg, 1985; 2006; Vance, 1996).

---

<sup>64</sup>El término “Biología Molecular”, concebido por el matemático Warren Weaver cuando era director científico del Departamento de Ciencias Naturales de la Fundación Rockefeller de Nueva York en 1938, hace referencia al estudio de los procesos biológicos desde el punto de vista del análisis de las moléculas. Se trata de reducir a un análisis físico-químico los procesos biológicos (Watson, 2016: 217). La Genética durante el desarrollo de la Genómica pasa en buena medida a ser molecular, aunque manteniéndose otros aspectos de análisis no moleculares. En estos momentos en la Posgenómica la mayoría de los estudios genéticos convergen también a lo molecular. Sin embargo, el campo de la Biología Molecular es mucho más amplio y aborda un sinfín de procesos biológicos (fisiológicos, enzimáticos, etc.) dentro de la Bioquímica (Michal y Schomburg, 2012) al margen de la Genética.

En línea con esta antireducción de las teorías defendida en los años 80, se sitúan algunos autores a partir de los años 90 con una posición más dura que incluso describen ciertos problemas de inconmensurabilidad entre la Genética Clásica y la Genética Molecular. Strohman defiende que la Genética Molecular constituye propiamente un paradigma kuhniano diferente del Clásico y sostiene que tal paradigma se encuentra en un estado revolucionario, sin que ninguno de los candidatos rivales haya alcanzado el estatuto de paradigma (Strohman, 1997). Otros autores como John Dupré junto a Rosenberg consideran también que no se puede reducir la Genética Clásica por la Genética Molecular debido a que existen conceptos diferentes y lenguajes irreconciliables en ambas teorías como por ejemplo el propio concepto de *gen* (Rosenberg, 1994; Dupré, 1993; 2004). Darden incluso describe en términos más precisos una construcción teórica (*Theory Construction in Genetics*) basada en una interconexión de campos (*interfield connection*) en lugar de analogías debido a la posible inconmensurabilidad entre la teoría clásica y la molecular (Darden, 2006).

Lorenzano se posiciona también con Strohman y Darden considerando que hay dos teorías diferentes e incluso inconmensurables entre sí. Pone explícitamente como ejemplo de inconmensurabilidad teórica en sentido kuhniano el paso de la Genética Clásica a la Molecular (Lorenzano, 2008). Más recientemente, Thomas Nickles toma también como ejemplo biológico de posible revolución kuhniana este mismo paso de la Genética Clásica a la Molecular, dejando abierta la cuestión de si es o no un paso revolucionario (Nickles, 2017). Por otro lado, diferentes autores como Burian, Portin y Thomas Fogle plantearon lo ambiguo de este concepto de *gen clásico* y la necesidad de su replanteo en otros términos como “código de aminoácidos” o “zona codificante de polipéptidos” (Burian, 1986; Portin, 1993; Fogle, 2000). Sin embargo, este movimiento escéptico no cuajó en una verdadera definición alternativa al concepto de *gen* como unidad o sustancia desde un punto de vista ontológico.

Pero cabe quizás adoptar una postura más moderada, en cierto sentido intermedia entre la reduccionista y la revolucionaria incluyendo la antireduccionista, que es la más aceptada en la actualidad. Se considera que la Genética Clásica y la Genética Molecular forman parte de una gran disciplina científica, la Genética, que incluye el *gen clásico* y *molecular*. Desde una perspectiva conceptual, Thagard en su libro *Conceptual Revolutions* (1992) pone como ejemplo de gran desarrollo en biología el desarrollo de la Genética desde Mendel y la molecularización del *gen* después del descubrimiento de la estructura del ADN. Sin embargo, para este autor no se ha producido en este hecho una revolución conceptual, sino una evolución conceptual de la propia Genética: “la llegada de la biología molecular no ha supuesto ningún abandono notable de teorías, evidencias o métodos respecto a la Genética Clásica” (Thagard, 1992: 153-154). En este sentido autores como Waters plantean también que esta molecularización del *gen clásico* supuso un enriquecimiento del propio *gen* y de la Genética Clásica pero no un verdadero cambio de concepto (Waters, 1994; 2013). Para Ingo Brigandt (2010a), el concepto mendeliano de *gen* dentro de la Genética Clásica es un concepto minimalista que va desarrollándose durante la Genética Molecular y la Genómica.

En línea con este planteamiento, Kitcher (1992) analizó la Genética como una única disciplina científica y definió los conceptos de la Genética Clásica (desde Mendel hasta el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953) y la Genética Molecular (desde 1953 hasta el presente, la etapa de la Genómica), como dos teorías dentro de una disciplina común. La designación de Genética Molecular reemplazó a la biología molecular utilizada por Crick en su DCBM, que de alguna manera excluía la Genética Clásica. Kitcher defiende unas relaciones interteóricas entre la Genética Clásica y la Molecular y un refinamiento conceptual añadiendo nuevos significados a los conceptos de la Genética Clásica (Kitcher, 1984). Además, las explicaciones acerca de la herencia

de caracteres de la Genética Molecular conectan perfectamente con las de la Genética Clásica (Kitcher, 2003).

Además, compartiendo el mismo argumento, otros filósofos de la ciencia como Sahotra Sarkar, Peter Beurton, Waters, Falk y Rice, sin hablar de reducción, plantean que existe una única teoría, la Genética incluyendo Clásica y Molecular (Sarkar, 1998; Beurton, 2000; Waters, 1994; 2004; 2006; 2008; 2013; Falk, 2008; 2009; Rice, 2014). Ulises Moulines abundando en esta continuidad de la Genética desde una perspectiva estructuralista planteó la incorporación de la Genética Mendeliana en la Genética Molecular como una “incrustación teórica” en el núcleo de la teoría, sin producirse ningún tipo de incomensurabilidad en el nuevo núcleo teórico (Moulines, 2011).

Dentro de la Genética se habrían adoptado nuevas metodologías, una sofisticación del conocimiento y la aparición de nuevos fenómenos experimentales. Además, el concepto de *gen* (Clásico y Molecular) como sustancia o entidad permanece invariable, aunque ha ido ampliando el rango de fenómenos que acoge bajo su espectro. En este sentido, Griffiths y Stotz describen un *gen mendeliano* y otro *gen molecular* incluidos dentro de un mismo paradigma Genético (Griffiths y Stotz, 2013; 23-26). Estos autores analizan la Genética Molecular como una continuación de la Clásica, centrando su análisis en lo que llaman *gen material* y en su descripción como unidad de información que se explicaría mediante un modelo mecanicista (Griffiths y Stotz, 2013: 33-65).

Aquí se defenderá el criterio más extendido en la filosofía de la ciencia contemporánea, adoptado como hemos visto por autores como Kitcher, Thagard, Sarkar, Beurton, Waters, Moulines, Griffiths y Stotz, que acepta la distinción entre Genética Mendeliana o Clásica, Genética Molecular y Genómica dentro de una única teoría Genética. Además, el realismo experimental de Hacking, propuesto en esta tesis como herramienta complementaria de análisis filosófico del desarrollo de la Genética, ofrece unas nuevas posibilidades de análisis filosófico que se discutirán a continuación.

El realismo experimental de Hacking propiciará un análisis más riguroso del proceso de molecularización como una nueva forma de representación del *gen clásico* como un *gen molecular*. Además, es posible indagar en las formas de intervención por parte de los científicos en los estudios en la Genética Molecular y la Genómica a partir de la representación que se hace del nuevo *gen molecular*.

### 3.2. Representación en la Genética Molecular y la Genómica

A diferencia de la Genética Clásica donde la molécula que se correspondía con el *gen* no había sido establecida, la Genética Molecular y la Genómica se comprometen con una representación material de *gen molecular* como fragmento de ADN, responsable directamente de la síntesis de ARN y proteínas, e indirectamente de los caracteres fenotípicos. La información genética se transmite desde el ADN al ARN y las proteínas de acuerdo con el DCBM. Además, la Genómica ahonda en el concepto determinista del *gen* para explicar la herencia de caracteres fenotípicos, comprometiéndose con una noción discreta y molecular de *gen* que daría cuenta de la presencia y herencia de los caracteres fenotípicos. Esta teoría se considera capaz de explicar completamente lo que la Genética Clásica explica: la herencia y el desarrollo del fenotipo están sometidos a unas leyes naturales provenientes de su genotipo (fragmento de ADN) que son inmutables y no están influenciadas por el medio.

#### 3.2.1. Representación del *gen* como unidad material de naturaleza química y molecular

El *gen molecular* se constituye como una unidad material como secuencia de bases de ADN con una naturaleza química que es, en principio, inmutable. Las mutaciones al azar y la recombinación del ADN en la meiosis son los únicos mecanismos que generan variación. Para Griffiths y Stotz la revolución molecular en Genética fue del tipo causal en torno al efecto del *gen* a la vez que material. El nuevo *gen molecular*, como fragmento de ADN, tenía una función diferente al *gen mendeliano* ya que era el

causante de producir las cadenas de polipéptidos, que posteriormente irían a producir proteínas en lugar de producir los fenotipos observables (Griffiths y Stotz, 2013: 33-34).

La representación del *gen molecular* como entidad material supuso, además de una molecularización del *gen*, una fisicalización del mismo con una reducción del fenómeno de la herencia a hechos físicos, que además condujo a la Genética por unos derroteros más deterministas. Para Cuevas-Badallo, el surgimiento de la física teórica coincide con la emergencia del positivismo lógico, que se ocupó fundamentalmente de la estructura de la ciencia dejando de lado el papel fundamental que tiene en la ciencia la experimentación (Cuevas-Badallo, 2016; 86). En este contexto histórico de nacimiento de la Física Teórica, *¿Qué es la vida?* representó un hito importante en el estudio de la vida a nivel molecular y de las bases de su herencia. Este libro influyó notablemente en el posterior desarrollo de la biología molecular<sup>65</sup> del *gen*. Para Schrödinger “el funcionamiento de un organismo requiere leyes físicas exactas” (Schrödinger, 1944; 20). Este autor resume en tres grandes ideas las bases genéticas de la vida en términos físicos y codificados con una condición inmutable:

1. La vida tiene que tener un principio material en su origen que debe ampararse en las leyes de la física. El funcionamiento de un organismo requiere pues de leyes físicas exactas (Schrödinger, 1944: 20).
2. Los organismos vivos tienen muy poca entropía porque sus moléculas no están organizadas al azar. Los seres vivos bombean organización (baja entropía) que

---

<sup>65</sup>De hecho, numerosos investigadores pioneros en biología molecular y en Genética Molecular como Francis Crick, Max Delbruck, Maurice Wilkins o Lawrence Bragg eran físicos teóricos o cuánticos que en muchos casos tras una experiencia negativa en aplicaciones de la Física a la tecnología militar durante la II Guerra Mundial (como el desarrollo de la bomba atómica o del radar) se pasaron a la biología. Peter Watson en su libro *Convergencias: El orden subyacente en el corazón de la ciencia* describe el paso de la Física Atómica a la Biología Molecular como determinante en el desarrollo de esta última (Watson, 2016: 217-230). Además, uno de los discípulos de Schrödinger, Pascual Jordan, acuñó en 1943 el término Biología Cuántica para denominar la especialidad de la biología que se debía dedicar a estudiar los efectos cuánticos en los seres vivos. En el año 2007 se produjo la primera validación experimental de esta teoría y en estos momentos aspectos como las mutaciones o la metilación del ADN se cree que pueden estar influenciados por estos efectos cuánticos (Miret, 2019: 81).

la compensan con el desorden (alta entropía) que desatan a su paso acumulando residuos, excrementos o gases. La vida prospera a costa de un balance positivo de entropía, se aumenta globalmente la entropía del medio donde se desarrolla el ser vivo (Schrödinger, 1944: 93-103)<sup>66</sup>.

3. La base material de la vida y su transmisión mediante los mecanismos de herencia sería pues una molécula (en esa época ya se sabía que podía ser el cromosoma) con una estructura regular pero que no se repitiera regularmente, un cristal aperiódico. Un organismo y todos los procesos biológicos importantes deben de tener una estructura marcadamente multiatómica que debía a la vez llevar el mensaje codificado y contribuir a su ejecución (Schrödinger, 1944; 35-35).

Watson y Crick indicaron la gran influencia de este concepto de cristal aperiódico en el desarrollo de su teoría sobre la estructura del ADN. Schrödinger anticipa también la idea clave de información genética en los cromosomas como “un texto cifrado” que serviría como base para el establecimiento del DCBM y el establecimiento del código genético. Para Schrödinger, los problemas complejos de la biología y la herencia podían concebirse en términos de conceptos básicos de la Física y la Química. Incluso Schrödinger planteaba que el estudio de las pautas de determinismo en los estudios en organismos vivos podría servir para abrir también nuevas perspectivas en el mundo de la Física y la Química (Allen, 1975: 405).

---

<sup>66</sup>La entropía puede interpretarse como una medida de la distribución aleatoria de un sistema de moléculas o átomos. Se dice que un sistema altamente distribuido al azar tiene alta entropía. De acuerdo a la segunda ley de la termodinámica, la entropía alcanzará un máximo cuando el sistema se acerque al equilibrio, y entonces se alcanzará la configuración de mayor probabilidad (Ben-Naim, 2011). Sin embargo, los organismos vivos escapan a esta ley física, concentran una corriente de orden en sí mismos y escapan a la desorganización del caos atómico descrito en esa segunda ley de la termodinámica.

### 3.2.2. Genocentrismo y naturaleza determinista del *gen molecular*

La naturaleza física del *gen molecular* ahonda en el carácter determinista del *gen clásico*<sup>67</sup> para explicar la herencia de caracteres fenotípicos comprometiéndose, como se ha dicho, con una noción discreta y material (molecular) de *gen* que daría cuenta de la presencia y herencia de tales caracteres. Esta concepción determinista y a la vez reduccionista en torno al *gen molecular* fue ampliamente compartida por la comunidad científica<sup>68</sup>. Este modelo determinista y simplista es atractivo, ya que abarca naturalmente una interpretación de causa y efecto, lo que lo hace intuitivamente interesante. A la vez, este modelo “uno a uno” sigue siendo la base de la mayoría de los programas aceptados de desarrollo biotecnológico también en la Posgenómica, como veremos a continuación al hablar de edición génica. Más aún, también implica una relación lineal entre genotipos y fenotipos (Dávila-Velderrain y Álvarez-Buylla, 2015). Además, una suposición tan centrada en el *gen molecular* como determinante absoluto constituye la base de las frecuentemente citadas metáforas de “plano genético” o “programa genético” (*blueprint*<sup>69</sup> en inglés) como base para el desarrollo del fenotipo (Pigliucci, 2010).

---

<sup>67</sup>A principios del siglo XX Bateson ya pronosticaba que la determinación exacta de las leyes de la herencia iba a suponer el mayor logro para la ciencia que podría conseguir el hombre provocando una revolución en su forma de entender el mundo y entenderse como especie (Mukherjee, 2016: 82).

<sup>68</sup>Para el biólogo molecular Sydney Brenner “si tuviésemos la secuencia completa del ADN de un organismo y un ordenador suficientemente potente podríamos elaborar ese organismo”, extraído del libro *Genes, organisms and environment* de Richard Lewontin (1998: 18).

<sup>69</sup>El genetista del comportamiento Robert Plomin ha profundizado en su reciente libro *How DNA makes us who are* en la naturaleza del ADN como mapa a seguir en aspectos como la conducta humana (Plomin, 2019). Ha recopilado una serie de estudios sobre lo que él denomina el carácter genético inmutable del comportamiento humano en su libro. Para este autor, las diferencias en el ADN heredadas de nuestros padres constituyen el origen de nuestra individualidad psicológica. Cuantifica el efecto del medio, poniendo como ejemplo el ambiente familiar, en un 5 % del resultado final del fenotipo desde el punto de vista del comportamiento del individuo. Y finalmente aboga por la aplicación de técnicas de Genome-wide association study (GWAS) para la identificación de variables de ADN que sean indicativas del carácter del individuo y que por ejemplo puedan ser sustitutivas de los test de inteligencia o de los test psicotécnicos. Plomin aboga por los chips de SNPs como marcadores de ADN inmutable de la personalidad o la capacidad intelectual del ser humano, aunque en algunos casos admite que habría miles de SNPs implicados (Plomin, 2109: 133). Sin embargo, recientes investigaciones realizadas en embriones humanos ponen de manifiesto como caracteres poligénicos relacionados por ejemplo con la altura o con la conducta no pueden ser seleccionados a través de técnicas de edición génica (Karavani y col., 2019).

Esta representación monista y determinista del *gen molecular* como fragmento de ADN que lo explicaría todo en Genética, equivale a una visión rígida de la herencia de caracteres en la que todo está fijado y permanece inmutable. Además, no tiene cabida la indeterminación y lo imprevisto en la experimentación. Esta perspectiva determinista y genocéntrica derivada de la representación del *gen* como unidad material inmutable ha marcado el desarrollo de la Genética Molecular y la Genómica sentando las bases teóricas de la herencia de los caracteres en organismos vivos:

1. El material hereditario se transmite exclusivamente por *genes* o secuencias de ADN en el núcleo de las células y solo desde las células germinales. Además, existe una correlación entre los *genes* y los fragmentos de ADN, de manera que los genes constituyen entidades discretas y estáticas.
2. Respecto al flujo de información en la expresión genética, la información genética se transmite desde el ADN al ARN y las proteínas.
3. La variabilidad genética se produce exclusivamente mediante mutaciones al azar y la recombinación del ADN en la meiosis con un nulo efecto del medio en la herencia de los caracteres.

Este genocentrismo determinista ha sido la base de numerosas predicciones genómicas especulativas. Richard Dawkins en su libro *El gen egoísta* (título original en inglés *The Selfish Gene*) interpreta incluso la evolución de las especies desde el punto de vista del *gen* en lugar del individuo. Los organismos son, pues, meras máquinas de supervivencia para *genes*. Dawkins explica la agresión, la guerra de sexos, el racismo, el conflicto generacional, e incluso la plausibilidad del altruismo desde la perspectiva de la supervivencia del *gen*. Además, en un acto de cosificación de la propia cultura humana crea el concepto de *meme* como agente responsable de la transmisión cultural en el ser humano, análogo al concepto de *gen*, sujeto a las mismas reglas básicas de la evolución. Dawkins en su libro publicado en 1982 como *The Extended Phenotype: The Gene as a Unit of Selection* (*El fenotipo extendido. El gen como una unidad de*

*selección*) amplía este genocentrismo a la teoría de la evolución como unidad de selección evolutiva.

El filósofo y biólogo Alex Mauron, sin embargo, critica esta metafísica genómica establecida por la propia comunidad científica basada en una concepción teleológica de la naturaleza y una finalidad potencial que está inscrita en los *genes*. Para Mauron, el genoma es una poderosa bomba intuitiva (*powerful "intuition pump"*) capaz de generar metáforas metafísicas acerca de la estabilidad, identidad, determinismo o resistencia al cambio de la naturaleza humana. Incluso señala que la perspectiva metafísica convierte al genoma en el equivalente secular del alma o *eidos* aristotélico. Se hace necesaria una revisión bioética de los debates genéticos y genómicos en torno al reduccionismo genético o el determinismo genético. Desde esta perspectiva metafísica y genocéntrica el genoma se convierte en una suerte de representación del homúnculo clásico siendo los *genes* la materia potencial (Mauron, 2002).

El libro *La falsa medida del hombre* (título original en inglés *The Mismeasure of Man*) publicado en 1981 por Stephen Jay Gould critica también este afán totalmente desacertado y falto de práctica experimental de especular en torno a la Genética<sup>70</sup>. Gould critica el abuso de la ciencia en los análisis genéticos y biológicos. Resalta las falacias genéticas que se crean al defender el carácter absolutamente congénito y hereditario de la criminalidad o de la inteligencia humana. Estas falacias se basan en dos errores conceptuales relacionados, por un lado, con la cosificación (la tendencia de convertir conceptos abstractos en entidades) de fenotipos humanos y, por otro, con la tendencia a ordenar estos fenotipos en escalas ascendentes variables y complejas. Gould también critica una de las teorías Genéticas especulativas que más ha afectado

---

<sup>70</sup>Gould en *La falsa medida del hombre* critica los métodos y motivaciones en los que se basa el determinismo genético, la creencia en que "las diferencias sociales y económicas entre los grupos sociales humanos, principalmente las razas, clases sociales y los sexos, tienen un carácter hereditario y, por lo tanto, son un reflejo exacto de la biología", así como la tesis principal del determinismo biológico en el siglo XIX y XX, "el valor [de una persona o un grupo] se puede asignar mediante la medida de la inteligencia como un número simple".

a las sociedades occidentales del siglo XX, la eugenesia<sup>71</sup>. En línea con Gould, el trabajo de Richard Lewontin, Steven Rose y Leon Kamin (*Not in our Genes. Biology, ideology and human nature*) crítica esta representación determinista del *gen molecular*. Estos autores proponen una visión más pluralista de los fenómenos de herencia influenciados también por el medio.

Observamos cómo numerosos genetistas<sup>72</sup> crearon una teoría de la herencia de los caracteres que reflejaba la realidad a partir de la representación que hacen del *gen molecular* como fragmento de ADN. Este fragmento de ADN era el responsable único de la manifestación del fenotipo. Partiendo de esta representación determinista del *gen molecular*, podemos describir una Genética Especulativa basada en este determinismo genético que propicia una serie de predicciones teóricas análoga a la ciencia de experimentos mentales criticada por Hacking. Para Hacking únicamente eran válidos estos experimentos mentales y predicciones teóricas en el caso de la Física (Hacking, 1992c: 303).

Como se discutirá a continuación, estas predicciones teóricas entraron en conflicto con las evidencias experimentales. El culmen de este conflicto fue el propio PGH. Autores como Mayo advierten también que hay que mantener a raya la especulación teórica reconociendo las conclusiones teóricas que van más lejos de la evidencia experimental obtenida. Los experimentos validan las afirmaciones y solo se

---

<sup>71</sup>El origen de la eugenesia está fuertemente arraigado al surgimiento del darwinismo social a finales del siglo XIX y principios del siglo XX en la persona del investigador polifacético británico Francis Galton (Galton, 1865). La eugenesia debía dedicarse a la identificación y el control de los tipos de seres humanos más o menos deseables según los criterios de la Inglaterra Victoriana y puritana para controlar su reproducción. Esta idea de mejorar la raza humana se extendió como una mancha de aceite y se realizaron registros eugenésicos en multitud de países además de laboratorios especializados. Estos laboratorios comenzaron en Inglaterra, pero pronto en EE.UU. fue donde más prosperaron, además de en otros países como Francia y Alemania. La idea era fomentar la procreación en los individuos que mejoraran la raza (eugenesia positiva) y evitar la procreación de los individuos indeseables (eugenesia negativa). Este aspecto que podría considerarse como el inicio de la genética humana como especialidad, llevó a Galton a realizar un sin fin de experimentos que en algún sentido rozaban el ridículo, como los llevados a cabo para identificar el *gen* de la idiotez en humanos.

<sup>72</sup>Como estamos comentando, esta visión determinista y genocentrista de la herencia de los caracteres en organismos fue ampliamente compartida por científicos y filósofos en la Genómica. Sin embargo, en esta etapa y con más intensidad en la Posgenómica, ha habido posiciones más plurales e indeterministas, que son las defendidas en esta tesis, que iremos analizando a continuación.

puede concluir que una afirmación ejerce fuerza gracias al resultado de un experimento (Mayo, 1994; 1996).

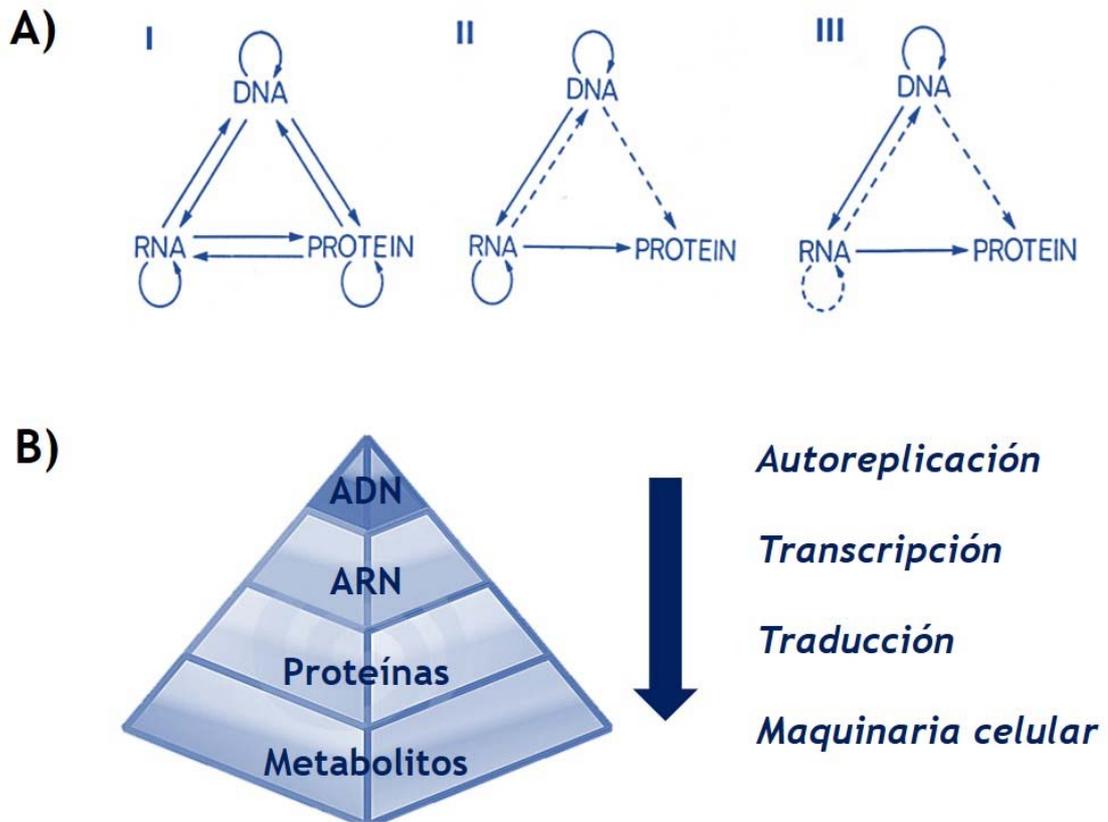
La realidad determinista defendida por parte de la comunidad de genetistas puede cambiar en función de la representación que se realice del *gen molecular*. Como indica Hacking, las teorías son representaciones de la realidad que tienden a acercarse a la verdad. Estas representaciones pueden cambiar afectando a la teoría y a la verdad sobre una realidad (Hacking, 1983: 51). Si cambiamos la forma de representar al *gen* estamos describiendo una realidad diferente de la herencia de los caracteres. Esta necesidad en la ampliación del *gen molecular* se mostró con una mayor intensidad en la Posgenómica, que se analizará en detalle en el próximo capítulo.

### 3.2.3. La controversia en torno al uso del término “dogma” en el DCBM

En este contexto de representación del *gen molecular* como unidad material con una naturaleza monista y determinista, el principal objetivo de la DCBM era introducir un orden único en las complejas relaciones entre las biomoléculas responsables de la herencia, el ADN, el ARN y las proteínas. De lo que trataba este DCBM en última instancia era de unir genotipo (conjunto de *genes*) y fenotipo (la parte visible del genotipo) de una forma lineal y en buena medida unidireccional y jerarquizada. Este DCBM, en su versión de 1970, establece una perspectiva piramidal con una estructura jerárquica contando en la cúspide con el ADN que es el que “da órdenes” al ARN y a las proteínas (*Figura 4*).

Sin embargo, asociada a la controversia en torno al carácter determinista del *gen molecular*, discutida anteriormente, hubo también una gran controversia por el uso del término “dogma” que se entiende como una “proposición que se asienta por firme y cierta y como principio innegable de una ciencia”. Sobre todo, porque cuando se publicó en 1970 en la revista *Nature* ya se habían evidenciado de forma experimental otras formas de transmisión de la información genética (Crick, 1970).

Crick, sin embargo, defiende que son anomalías y se niega a retirar el término “dogma”.



*Figura 4. A) Esquema original del tráfico de información genética publicado por Crick (1970). Representación de las posibles transferencias de información entre los tres polímeros objeto del DCBM, ADN, ARN y proteínas. (I) Transferencias de información probables (líneas continuas) y (II) posibles (líneas discontinuas) según la información disponible en 1958 y (III) en 1970. B) Representación piramidal del DCBM.*

Respecto a la identificación de las biomoléculas ligadas a la herencia, ya se sabía que algunos virus como el de la gripe están constituidos únicamente por ARN, que contiene directamente la maquinaria de codificación de proteínas y no el ADN<sup>73</sup>. Incluso existen algunos “virus” observados experimentalmente que no parecían tener

<sup>73</sup>A partir de esta evidencia experimental se ha desarrollado una hipótesis del “mundo ARN” (*RNA world* en inglés) que postula que el ARN apareció antes que el ADN y las proteínas y que es el origen de la vida (Gilbert, 1986). Los llamados riboARNs tienen también propiedades enzimáticas que de forma autónoma suplirían en principio el papel del ADN y de las proteínas y que serían el origen de la vida (Robertson y Joyce 2011; Noller, 2011).

ácidos nucleicos y su información genética estaba codificada directamente por proteínas. Estas partículas recibieron posteriormente el nombre de “viriones de proteínas” (Jones y Van Loon, 1993: 107-108) y más recientemente de “priones” (Bussard, 2005). Además, se sabía que muchas moléculas de ARN (sobre todo miARN) no funcionaban como ARNm y por tanto no se expresaban en proteínas (Darnell, 2011: 137-138). Un nuevo descubrimiento ha mostrado recientemente cómo las células humanas pueden convertir secuencias de ARN en ADN desafiando también el DCBM. Esta conversión de ARN en ADN es más común en los virus, como estamos comentando, y no se había descrito hasta la fecha en células humanas (Chandramouly y col., 2021).

Darden (2006) plantea también los problemas que desde el principio tuvo este supuesto “dogma” como forma universal de representación de la transmisión de la información genética. En muchos casos la información fluye en sentido inverso al que describe el DCBM. El descubrimiento de la enzima transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*) presente en los retrovirus ya anunciaba la posibilidad de pasar de ARN a ADN, algo negado por Crick en su dogma (*Figura 3*). También la transferencia de información de la proteína al ADN y al ARN ha sido una cuestión cada vez más conocida que invalidaría el DCBM tal y como lo planteó Crick.

Otro fenómeno que desafía al DCBM en cuanto a la direccionalidad de la información genética es el del silenciamiento génico. El silenciamiento génico mediado por miARN sirve para reducir la expresión de ARNm y ha sido abordado por diferentes filósofos de la ciencia como un claro ejemplo de la extensión conceptual, la extensión del concepto de expresión del *gen* defendido en el DCBM (O'Malley y col., 2010; Piro, 2011). Este mecanismo de silenciamiento génico desempeña un papel central en la regulación del desarrollo de organismos multicelulares e ilustran la importancia de los sistemas genéticos complejos en la evolución y el desarrollo (Burian, 2007).

Stotz (2006a) también concluyó que este dogma central ha restringido innecesariamente la investigación genética a la secuenciación de genes codificantes

de proteínas, análisis de vías unilineales y al enfoque en la especificidad exclusiva. En cualquier caso, las simplificaciones involucradas en este modelo han sido ampliamente cuestionadas con base a los descubrimientos realizados con anterioridad y con posterioridad a su publicación (Shapiro, 2009). El DCBM se conformó como una especie de predicción teórica de la expresión de los *genes*, con una reducida base experimental en sus inicios, que se demostró errónea e imprecisa desde el momento de su concepción.

#### 3.2.4. Conflicto entre evidencia experimental y predicción teórica en la secuenciación del genoma humano

La representación del *gen* como fragmento de ADN inmutable que determina el fenotipo ha tenido importantes implicaciones de tipo teórico en el desarrollo de la Genómica. De hecho, la naturaleza determinista del *gen molecular* fue uno de los principales aspectos motivadores del PGH. Orlando Mejía pone, precisamente, como claro ejemplo de genocentrismo determinista el PGH. Para este autor el centro explicativo de este PGH era, en su componente epistemológico, la propuesta determinista del DCBM, siendo el determinismo genético el paradigma predominante dentro de la Genética Molecular y la Genómica. Este autor critica el modelo teórico simplista y reduccionista que sustenta el PGH que como ya hemos discutido ha sido refutado en numerosas ocasiones en la etapa Posgenómica (Mejía Rivera, 2009).

Al igual que ocurriera con el establecimiento del DCBM en los años 70, el modelo reduccionista y determinista tras el PGH originó importantes conflictos entre las evidencias experimentales obtenidas y las predicciones teóricas realizadas. La observación científica, como vemos con el PGH, está mucho más cargada de técnica y de intervenciones humanas que de teoría.

En primer lugar, tenemos que señalar que la secuencia completa del genoma humano mostró que hay unos 20.000 genes humanos que codifican ARNm y proteínas

en un genoma que contiene 3.235 millones de bases. Estos *genes* suelen tener un tamaño entre 800 y 1.000 pares de bases (o nucleótidos) aunque en algún caso alcanza los 10.000 pares de bases (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001). El número final de genes encontrado estuvo muy por debajo de lo estimado inicialmente teniendo en cuenta la gran diversidad de proteínas y enzimas existente en el ser humano. Estas estimaciones eran en los años 80 de en torno a unos 100 000 genes que pasaron a ser unos 50 000 genes en los años 90 (Watson, 2003; 204-205).

A nivel de número de genes expresados no se podía interpretar el genoma como una secuencia lineal de genes ya que los *genes* encontrados representaban únicamente un 2 % de este genoma mientras que el restante 98 % que no se transcribía (Germain y col., 2014). De un primer análisis especulativo del genoma basado en unas predicciones teóricas sin fundamento experimental proviene el concepto de ADN “basura” (*junk DNA* en inglés), que hacía referencia a estos fragmentos de ADN que no codificaban ARN mensajero y que se pensaba que no tenían ningún papel (Carey, 2015). Este análisis especulativo proviene del concepto erróneo de genoma descrito en el DCBM como secuencia lineal de genes como fragmentos expresados de ADN que dominó la etapa Genómica. Se denomina ARN no codificante al ARN procedente de este “ADN basura” y que no codifica para ARNm.

Los resultados experimentales mostraron como el ARN no codificante es muy importante en la expresión génica y la síntesis de proteínas a dos niveles. En primer lugar, el ARN no codificante y no regulatorio está formado por el ARN de transferencia (ARNt), que lleva los aminoácidos para la síntesis de proteínas, y el ARN ribosómico, que forma los ribosomas donde se sintetizan las proteínas. Por otro lado, el ARN no codificante y regulatorio tiene una misión esencial en la regulación de la síntesis de

ARNm y se compone de una serie de ARNs que interfieren en la función normal de los genes (el ADN de los ARNm)<sup>74</sup>.

Además de las cantidades enormes de ADN que según las predicciones de la Genómica no servía para nada, tenemos que destacar también que las distintas especies lo poseen en cantidades muy diferentes y de un modo que no tiene mucho sentido desde la perspectiva Genómica a pesar de su carácter universal<sup>75</sup>. Los seres humanos poseen un genoma mil veces mayor que el de las bacterias. Pero las salamandras, por ejemplo, poseen un genoma 20 veces mayor que el de los seres humanos, un tamaño que no se corresponde con un mayor nivel de complejidad biológica. En las especies de reptiles es común encontrar genes que presentan millones de copias sin una explicación aparente (Gregory y col., 2007). Estas evidencias confrontaban la visión Genómica del genoma como secuencia de *genes* que sería proporcional a la complejidad de cada organismo y su diversidad fisiológica.

Por otro lado, y de forma totalmente opuesta al argumento anterior sobre la diversidad del tamaño de los genomas, otro conflicto entre predicción teórica y resultado experimental en la secuenciación completa de genomas ha sido que las diferencias esperadas entre genomas dentro de una especie y entre especies emparentadas no fueron tan grandes como se esperaba. En 2015 los investigadores secuenciaron el ADN de más de 2.500 personas de todo el mundo y compararon el orden de sus letras. Los resultados mostraron que desde un punto de vista genético los humanos somos muy similares entre nosotros. Si se escogiese al azar a dos personas sin relación entre sí, sus secuencias de ADN del genoma completo diferirían solo en un 0,15 %, en otras palabras, nuestras secuencias de ADN son para todos los humanos

---

<sup>74</sup>Los libros de John F. Atkins y colaboradores (2011) *RNA Worlds: From life's to diversity in gene regulation* y James Darnell (2011) *RNA: Life's indispensable molecule* describen con detalle en diferentes capítulos los diferentes tipos de ARN que se han descrito, así como su función.

<sup>75</sup>La Genómica Comparada dedicada a la aplicación de herramientas (moleculares y de análisis estadístico) para comparar las secuencias del genoma completo de distintas especies aborda en profundidad este tipo de estudios.

iguales en un 99,85 % (Purroy, 2001: 136-137). Este dato es muy bajo en términos porcentuales, aunque atendiendo a la dimensión del genoma completo de los humanos es de 3.235.000 000 de bases, supone unas diferencias de 4.500.000 de bases. Esta similitud entre genomas de la misma especie es similar en la mayoría de los organismos vivos (Weitzman y Weitzman, 2017: 126). Además, cuando comparamos individuos de diferentes especies, las similitudes son mucho mayores de lo esperado atendiendo a las diferencias fenotípicas. Por ejemplo, los genomas de un chimpancé (cuyo genoma se completó en 2004) y un ser humano coinciden en más de un 96 % ([www.genome.gov](http://www.genome.gov)) (Spencer, 2005).

Los resultados experimentales a partir del PGH, propiciaron el fracaso en las predicciones teóricas de la Genómica acerca de la concepción del genoma como secuencia lineal y continua de *genes*. Según Hacking, como hemos visto en el capítulo 1, la experimentación y la creación de fenómenos conectan la predicción teórica con el realismo y proporciona la evidencia más fuerte en favor del realismo científico defendido por este autor. Este realismo debe prestar atención tanto a la representación como en mayor medida a la intervención (Hacking, 1982: 71-73).

La base de este realismo defendido por Hacking y evidenciado en cierto modo con los resultados del PGH reside en la experimentación como posibilidad de manipular la realidad para conocerla mejor. En el caso del proyecto PGH vemos, por un lado, que los principios teóricos llevaban a la representación del genoma como conjunto de *genes* linealmente ordenado que reflejaría fielmente la diversidad y complejidad de los organismos. Por otro lado, sin embargo, los resultados experimentales, como acabamos de ver, mostraron la falta de continuidad de estos *genes* en el genoma, que estaban separados por regiones mucho más amplias de ADN sin función conocida. Además, la secuenciación del genoma a nivel de tamaño y número de *genes* no reflejaba la diversidad y complejidad de los diferentes organismos.

Este conflicto entre realismo experimental y principio teórico en la secuenciación del genoma humano se resolvió del lado de la evidencia experimental continuando los trabajos experimentales con el llamado proyecto ENCODE, que analizaremos en el capítulo 4. ENCODE es un proyecto de investigación considerado como una continuación del PGH para identificar todos los elementos funcionales en el genoma humano que puedan explicar las diferencias entre fenotipos a partir de unas diferencias entre genotipo más reducidas (ENCODE, 2004).

### 3.2.5. Influencia del medio en la naturaleza y expresión del *gen molecular*

La forma de representación del *gen molecular* incide directamente en la visión que tenemos de la influencia del medio en su naturaleza y expresión. El efecto del medio en el *gen* tanto *clásico* como *molecular* es una cuestión, en primer lugar, ligada a la propia variación del *gen* como material hereditario y la transmisión a la descendencia de los cambios producidos por el medio. Esta cuestión ha sido históricamente analizada en las reflexiones sobre la herencia de caracteres<sup>76</sup>. Sin embargo, en línea con la visión genocentrista y determinista de la herencia del *gen molecular*, la posición común tanto dentro de la Genética Molecular como de la Genómica (además de la Genética Clásica) ha sido que el efecto del medio externo en el programa genético es inexistente. La información genética se transmite desde el ADN al ARN y las proteínas con una causalidad unidireccional de acuerdo con el DCBM, y el medio puede modificar únicamente su expresión, pero no su naturaleza.

Está ampliamente establecida la inmutabilidad del *gen* como material hereditario en organismos vivos, pues únicamente se produce una variación en su naturaleza mediante recombinación o mutación (Singer y Berg, 1991: 114-121;

---

<sup>76</sup>Esta influencia del medio sobre la expresión de los genes en términos de comportamiento humano dio pie a la famosa dualidad *Nature vs. Nurture* (naturaleza o crianza) descrita por primera vez por el científico Francis Galton a finales del siglo XIX. Esta dualidad naturaleza o crianza (educación) ha fascinado desde esta época a los científicos y estudiosos describiéndose un gran número de trabajos para intentar dilucidar la influencia del ambiente en los genes (Watson, 2003: 17-21).

Hayward y col., 1993: 9-15; Freeman y col., 2019: 344)<sup>77</sup>. La aceptación de esta consecuencia del DCBM explica que el determinismo genético sea tan fuerte extrapolándose una idea totalmente genocéntrica de la herencia que no se ve afectada por el medio. El genotipo es totalmente activo en lo determinante a la herencia frente a la pasividad del fenotipo con un medio que únicamente modula la expresión de la información heredable de los genes en términos cuantitativos.

Por otro lado, la influencia del medio sobre la expresión genética ha sido analizada en la Genómica desde la perspectiva de la expresión de los *genes* sobre esas bases genéticas inmutables (Singer y Berg, 1991; 73-130; Griffiths y col., 2008; 513-555). Desde el punto de vista del estudio de los animales en la ganadería y las plantas en la agricultura, la interacción genotipo y medio es un elemento ampliamente analizado en el desarrollo de nuevas variedades de cultivos o razas de animales. La interacción que se produce entre los *genes* y el ambiente da lugar a diversos efectos fenotípicos derivados de la expresión del ADN, pero con un carácter cuantitativo y residual. Esta interacción es explotada por los mejoradores de plantas y animales en beneficio de la agricultura y la ganadería (Hayward y col., 1993: 373-390). Esta interacción refleja también la forma en que los rasgos fenotípicos varían en los diferentes entornos para un determinado genotipo (Aulicino y col., 2000).

Sin embargo, en la Genética Clásica se pueden indicar algunos antecedentes biológicos que ponían en duda, desde una perspectiva experimental, esta inmutabilidad y concreción del *gen* describiendo un concepto *gen* más complejo e

---

<sup>77</sup>La Síntesis Moderna que integra la teoría de la evolución de las especies de Darwin y la teoría Genética (incluyendo Genética Clásica y Molecular y Genómica) aboga por esta tesis defendiendo la mutación aleatoria como única fuente de variación tanto dentro de la Genética de Poblaciones como de la Genética Evolutiva como analizamos en el capítulo 2. Esta variación heredable es la que conduce al éxito reproductor confirmando la aptitud del individuo. La selección natural actúa en los individuos, aunque no cambia a los individuos como indicaba Lamarck, pero los cambios evolutivos se producen en las poblaciones a lo largo del tiempo. En este contexto, la influencia del medio ambiente es en la expresión de los genes lo que se denomina aclimatación, mientras que las variaciones del individuo al interactuar con el medio producen una adaptación a nivel de población (Freeman y col., 2019: 450-455).

influenciable por el medio. Estas tesis fueron desterradas a partir del desciframiento de la estructura y el establecimiento del DCBM en la Genómica.

Una de esas teorías es la teoría del isómero, propuesta por los productores de maíz para explicar los casos de variegación en el pericarpio de maíz. La teoría de los isómeros proponía que los *genes* eran compuestos de subelementos diferentes, todos los cuales determinaban las propiedades características del *gen*. Estas subunidades o isómeros sugirieron una nueva estructura del *gen*, que tenía efectos cuantitativos y aditivos no mendelianos y que podían variar con el efecto del medio (Eyster, 1924; 1925; Anderson, 1935). Esa teoría fue desarrollada en base a la idea de un *gen* complejo capaz de explicar la variación observada en las mazorcas de maíz (Demerec, 1926). Este concepto de *genes aditivos* o isómeros puso en duda el concepto clásico del *gen* invariable. Sin embargo, la reticencia de la comunidad científica a mediados del pasado siglo durante el desarrollo de la genómica desechó sistemáticamente cualquier argumento en contra del carácter variable del *gen* y la nula influencia del medio.

Por otro lado, Bárbara McClintock anunció por primera vez en los años 40 la existencia de secuencias de ADN capaces de replicarse e insertarse en diferentes regiones del genoma mediante un sistema de corte y pegado o copia y pegado, lo que se denominó genes “saltarines” o “transposones” (McClintock, 1948), que cuestionaban la inmutabilidad del *gen* y apoyaban el efecto del medio en su naturaleza misma. A la mayoría de los genetistas les pareció imposible esta propiedad del ADN y no podían aceptar la idea de que el material genético era propenso a reordenaciones influidas por el medio, ya que se pensaba que era una estructura estable y permanente. McClintock argumentaba que la actividad del *gen* era un reflejo de la organización estructural de los cromosomas sirviendo de base para la interpretación de cambios en las unidades de herencia debidas al efecto del medio (McClintock, 1951). Estos hallazgos fueron olvidados durante años, aunque posteriormente fueron redescubiertos

a la luz de los nuevos avances moleculares<sup>78</sup> a partir de los años 70, lo que le valió el Premio Nobel de Medicina en 1983.

En línea con el rechazo a resultados experimentales que entreveían el efecto del medioambiente en la naturaleza del *gen*, Lewontin en su libro *Gene, Organism, and Environment* (traducido al español como *Genes, organismos y ambiente*) critica que para la Genética Molecular el genotipo determina la capacidad de un ser vivo para expresar un carácter fenotípico. Según Lewontin, esta capacidad, defendida en la genética Molecular y la Genómica, está determinada por los *genes* que presentan un rango de expresión fenotípica establecido por el medio. El medio propicia una expresión dentro de los límites previamente establecidos por los *genes*. Lewontin utiliza la metáfora del cubo, “los *genes* determinan la capacidad del cubo y el medio el contenido” (Lewontin, 1998: 32), para describir la interacción de los *genes* con el medio desde la perspectiva genómica defendida por otros autores como Dawkins<sup>79</sup>. Para estos autores, el medio tiene un efecto residual subordinado al genotipo que redundaría en un fenotipo preestablecido existiendo entre los genetistas la idea de que el genotipo determina en gran medida el fenotipo.

Sin embargo, para Lewontin, el papel del medio es más determinante en la herencia que el descrito por defensores de tesis más deterministas y genocentristas. El desarrollo de un organismo es consecuencia de los *genes* y la incidencia de los entornos sujetos a su vez a eventos contingentes a nivel molecular y celular (Lewontin, 1998: 34-36). Esta visión es compartida cada vez por un mayor número de científicos y

---

<sup>78</sup>La Genómica incorporó los trasposones de McClintock primero como elementos reguladores y posteriormente como agentes mutagénicos que afectaban la estructura del genoma (Grotewold y col., 2015: 59-60). Sin embargo, se descartó el análisis del efecto del medio en la acción de estos elementos que regulaban el genoma.

<sup>79</sup>Estas dos visiones tan diferentes del efecto del medio en los *genes* es el origen también de las dos corrientes más importantes dentro del neodarwinismo de finales del siglo XX: Lewontin junto a Gould y otros investigadores como Steven Rose por un lado que abogan por una evolución que actuaba de forma discontinua y con una mayor influencia del medio en el material hereditario frente al grupo de neodarwinistas más ortodoxo conformado por Allan Wilson, Daniel Dennet y el propio Dawkins que abogan por una nula influencia del medio (Watson, 2000: 743-745).

filósofos a la luz de los nuevos resultados experimentales de la Posgenómica como analizaremos en detalle en el próximo capítulo.

### 3.3. Intervención en la Genética Molecular y la Genómica

El descubrimiento de la estructura del ADN con la representación molecular del *gen* y el reconocimiento del papel central del ADN en la transmisión de la información hereditaria a partir del DCBM conlleva un cambio substancial de perspectiva en la Genética que pasa de ser una ciencia estadística y fenomenológica (basada en observación de fenotipos o de cromosomas) a ser una ciencia química y molecular con instrumentos y metodologías específicos. Las cuestiones relacionadas con los mecanismos de transmisión genética, la segregación, la mutación y la expresión de los caracteres fueron reformulados en términos químicos y moleculares.

#### 3.3.1. Experimentación en la Genética Molecular y la Genómica

A diferencia de la Genética Clásica que en su mayoría incluía ensayos de campo y observaciones de fenotipos de plantas y animales, la Genética Molecular y la Genómica se conforman como ciencias netamente experimentales de laboratorio. Si bien, con el desarrollo de la teoría cromosómica del *gen clásico* se introdujeron prácticas de laboratorio, se usaban habitualmente laboratorios e instrumental desarrollado para estudios botánicos o zoológicos. La experimentación en Genética Molecular y Genómica, sin embargo, se realiza en su mayor parte en laboratorios específicos que además usan instrumentos y metodologías específicamente desarrollados para los estudios genéticos. Esta experimentación se realiza en organismos modelo unicelulares, a diferencia de los organismos superiores utilizados mayoritariamente en Genética Clásica. Se produce con el paso de la Genética Clásica a la Molecular y la Genómica un aumento del pluralismo metodológico en cuanto al uso de organismos modelo e instrumental específico. Como defiende Hacking, una gran cantidad de

investigación experimental precede a cualquier teoría importante como fue el caso de la Genómica. Además, algunos trabajos experimentales profundos han sido generados por las teorías, como es el caso del PGH.

Sin embargo, como se analizará también a continuación, en los inicios de la Genética Molecular durante el descubrimiento de la estructura del ADN y el establecimiento del DCBM se infravaloró en algunos casos la experimentación favoreciendo el desarrollo teórico de modelos. La predicción teórica durante el desarrollo de la Genómica trajo consigo numerosos conflictos con los resultados experimentales, que en buena medida implicaron la necesidad de reanalizar la teoría para dotarla de una mayor capacidad explicativa de los fenómenos experimentales que se observaban en torno a la herencia de los caracteres.

### *3.3.1.1. La base experimental del descubrimiento de la estructura del ADN y establecimiento del Dogma Central de la Biología Molecular*

La historia del descubrimiento de la estructura del ADN y el establecimiento de las bases moleculares del *gen* se caracteriza por la infravaloración del trabajo experimental a favor del desarrollo teórico de un modelo estructural como es el de la doble hélice del ADN. Los logros de Griffiths, Avery, McCarty, MacLeod, Levene, Chargaff, Atsbury, Bell, Hersey o Chase no recibieron el merecido reconocimiento (ninguno de estos científicos recibió el Premio Nobel, por ejemplo). Además, Watson y Crick construyeron su famoso modelo basándose en un arduo trabajo experimental realizado por Rosalind Franklin. A partir de sus resultados, Watson y Crick vieron que la mejor explicación de los patrones que aparecían con los rayos X era una doble hélice, estructura parecida a una escalera de caracol.

Franklin, trabajando conjuntamente con Maurice Wilkins (un hombre que sí recibió el Premio Nobel junto a Watson y Crick por el descubrimiento de la estructura del ADN) en el King's College de Londres hizo pasar un haz de rayos X para obtener una

vista interior de la molécula de ADN. Esta técnica sugería que las moléculas de ADN formaban una hélice, y fueron Watson y Crick, que trabajaban en el Laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge, quienes al ver las imágenes de Franklin se percataron de que proporcionaba un indicio crucial de esta estructura. Sin embargo, Watson y Crick nunca admitieron la base experimental basada en las evidencias fotográficas de Franklin, quedando pues el logro del descubrimiento de la estructura del ADN como una genialidad de la razón en vez de como el fruto de un trabajo experimental arduo y difícil (Watson, 1968). Este hecho hizo que el Nobel obtenido por Watson y Crick fuera objeto de controversia ya que estos autores se habían limitado en buena medida a recopilar información de otros sin aportar datos nuevos (Claros, 2003)<sup>80</sup>.

Esta falta de perspectiva experimental en el trabajo de Watson y Crick describiendo la estructura del ADN, que ha pasado a la historia como un razonamiento teórico más que como un trabajo experimental, choca con el hecho de que el número de abril de la revista *Nature* de 1953 publicara simultáneamente tres artículos sobre la estructura del ADN: en primer lugar este celeberrimo trabajo de Watson y Crick que es el que ha pasado a la historia (Watson y Crick, 1953); en segundo lugar, el trabajo del equipo de Wilkins (Wilkins y col., 1953) parcialmente reconocido con el Nobel para Wilkins, y en tercer lugar un trabajo experimental y metodológico exponiendo las bases de su estudio con difracción de Rayos X del equipo de Franklin (Franklin y Gosling, 1953), trabajo totalmente olvidado. Estos tres trabajos se pueden considerar como una aportación coral que a partes iguales habían contribuido al descubrimiento de la estructura del ADN desde diferentes perspectivas experimentales, observacionales y teóricas. El trabajo de Watson y Crick (1953) ocupa una sola página que incluye la

---

<sup>80</sup>Peter Watson en su libro *A terrible Beauty. A History of the people and ideas that shaped the Modern Mind* abunda en esta cuestión describiendo como algunos investigadores acusaron inicialmente tanto a Watson como a Crick de no tener escrúpulos a la hora de publicar su trabajo robado a Rosalind Franklin (Watson, 2000: 514-515).

figura de la doble hélice de ADN y que finaliza diciendo “*we have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. Wilkins and Dr. R.E. Franklin*” (hemos sido también estimulados por los resultados experimentales y las ideas de los Doctores M. Wilkins y R.E. Franklin). Claramente se soslaya la base experimental de su descubrimiento<sup>81</sup>. Algunos autores incluso han planteado que la intención de Watson y Crick era presentar los trabajos de Franklin y Wilkins como confirmación experimental de su teoría (Portin, 2014: 294).

La controversia en torno a las evidencias experimentales de la estructura del ADN se puede también enfocar desde la perspectiva de Hacking de la dualidad observación-experimentación. Para Hacking hay observaciones cuya función es estimular la creación de teorías y modelos, como sería el caso de las observaciones de Franklin. Hacking pone como ejemplo la teoría del movimiento Browniano de las moléculas en honor a Robert Brown quien en 1827 consiguió curiosas pero cuidadosas observaciones sobre el movimiento del polen suspendido en agua que posteriormente fueron matematizadas y sirvieron de base para la nueva física de moléculas y átomos (Hacking 1983: 235). La teoría (en nuestro caso el modelo de estructura de doble hélice del ADN) como representación y la experimentación (como las fotos de Franklin) como intervención se presentan en términos hackianos en mutua simbiosis. Hacking indica también que algunos grandes experimentadores han sido malos observadores (Hacking 1983; 196) como pudo haber sido el caso de Franklin. Tanto Watson como Crick fueron, sin embargo, mejores observadores que Franklin. Fruto de sus observaciones fue su propuesta de modelo de estructura del ADN en forma de doble hélice.

Además de revolucionar la perspectiva experimental de la Genética, el descubrimiento de la estructura molecular del gen propició una reformulación

---

<sup>81</sup>Incluso tanto Watson en su libro *The Double Helix* como algunos historiadores de la ciencia, dejan entrever que el descubrimiento de la estructura del ADN se realizó en el pub Eagle de Cambridge en una conversación amigable entre el propio Watson y Crick bebiendo cerveza (Jones and Van Loon, 1993:55).

molecular del concepto de *gen funcional*, evidenciado experimentalmente por Beadle y Tatum en 1941, en el DCBM donde se especifica a nivel molecular el flujo de información genética y la función del *gen* como molde para crear las proteínas. Gracias a los trabajos experimentales de diferentes grupos de investigación (Nirenberg y Matthei, 1961; Leigel y col., 1962; Nishimura y col., 1965), se consigue ir descifrando el código genético para la transmisión del ADN en ARN y posteriormente a proteínas asociando tripletes de bases nitrogenadas (A, T, C y G) con aminoácidos.

### *3.3.1.2. El laboratorio genómico: tecnología del ADN recombinante, clonación, secuenciación y amplificación del ADN*

La Genómica trajo consigo la implantación de laboratorios específicos para análisis genéticos. Además, el desarrollo de nuevas tecnologías de manipulación (como la tecnología del “ADN recombinante”) y secuenciación del ADN propició también el desarrollo experimental del concepto de *gen molecular* y del DCBM y permitió la creación de nuevos fenómenos que sirvieron para desarrollar la Genómica. El ejemplo más claro de esta nueva organización e implementación de los laboratorios genómicos es el PGH. En el desarrollo de la Genómica, se aprecia la interconexión clara entre la creación de laboratorios y el establecimiento de conceptos. Al crear un laboratorio se ordenan objetos y se reordenan conceptos y mundos conceptuales (Hacking, 1991: 14).

Siguiendo la clasificación propuesta por Hacking, describimos como parte fundamental de un laboratorio, en primer lugar, “las ideas” que se conciben en él como elemento esencial del quehacer experimental de los científicos. En el caso de la Genética que nos concierne, las ideas consisten en una serie de preguntas que constituyen el problema biológico y que, a partir del conocimiento básico y las teorías sistemáticas, conformarán un planteamiento biológico y el diseño del experimento incluyendo las hipótesis genéticas iniciales. Además, “las cosas” son un elemento importante: las propias muestras a analizar, que son el objeto del experimento, y el

instrumental para llevar a cabo las técnicas de manipulación. Un instrumental que se establecerá en el propio laboratorio genómico. El uso de este instrumental producirá “las marcas”, que son los resultados del experimento que tras su observación y medición servirán para producir un avance en el conocimiento (Hacking, 1992a).

Esta taxonomía aplicada al laboratorio genómico implica que después de las ideas que hay detrás de un diseño experimental, realizado para estudiar un proceso genético, se utilizan muestras de seres vivos en las cuales se extrae su ADN. Este ADN es analizado mediante instrumental específico (las *cosas* de un laboratorio genómico) que lo amplifica y secuencia para producir unas *marcas* (secuencias de pares de bases del ADN) que tras su observación y medición pasan a ser el resultado del experimento que producirá un avance en el conocimiento genético. Esta taxonomía es muy diferente a la que encontramos en los laboratorios genéticos, desarrollados para estudios botánicos y zoológicos, con ideas acerca de la herencia de los fenotipos, cosas (instrumentos que no eran específicos de la genética) y marcas procedentes normalmente de la observación directa o a través de microscopios.

Respecto a las cosas a analizar, a diferencia de los estudios en Genética Clásica, estos estudios se desarrollaron en gran medida en organismos unicelulares como bacterias<sup>82</sup>, que pasaron a ser el organismo modelo por excelencia en la Genómica, siendo la más usada con diferencia *Echerichia coli*<sup>83</sup>. *E. coli* es una bacteria muy común en el intestino humano que en condiciones de laboratorio se cultiva en medio líquido en suspensión. Las bacterias son organismos unicelulares que tienen una forma extraña

---

<sup>82</sup>Las bacterias han sido el material biológico usado en el desarrollo de la mayoría de técnicas de manipulación del ADN incluyendo clonación, restricción, ligación, recombinación o amplificación mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction* en inglés) que permite crear múltiples copias puras de fragmentos de ADN. También han ido la base de los desarrollos biotecnológicos más importantes de la biología molecular asociados a la Genética como la transformación genética mediante el uso de plásmidos (fragmentos de ADN circular) bacterianos y la mucho más reciente técnica de edición (corta-pegar) génica CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) que analizaremos en detalle en el siguiente capítulo.

<sup>83</sup>Este éxito en los estudios de *E. coli* como modelo para otras especies inspiró la célebre frase de Jacques Monod citada por Freeman y colaboradores (2019: 42) “una vez que comprendamos la biología de *Escherichia coli* comprenderemos la biología del elefante”.

y complicada de reproducción con una cadena de ADN única y circular, cerrada por un enlace covalente y una ausencia de núcleo<sup>84</sup> que permite todo tipo de intercambio de *genes* durante los procesos de multiplicación celular<sup>85</sup>. Si se cultivan unas cuantas bacterias se obtienen millones de copias del *gen*. Además, había virus (los fagos o bacteriófagos) capaces de infectar a estas células bacterianas y traspasar sus *genes*<sup>86</sup>.

Además de bacterias, también fueron ampliamente utilizadas células de levadura (un hongo microscópico), como *Saccharomyces cerevisiae* (la levadura de la cerveza), de los que se podía recoger y multiplicar fragmentos de ADN de gran tamaño para formar cromosomas artificiales. Otro ejemplo más reciente de organismo modelo utilizado en la genómica es el del nematodo *Caenorhabditis elegans*, muy utilizado en estudios de muerte celular programada debido a su cutícula transparente y su reducido número de células (exactamente 959 que pueden ser estudiadas desde la fase embrionaria) (Griffiths y col, 2008: 759-774; Freeman y col., 2019: 42-43). Además, como organismos modelo superiores, los más usados en los laboratorios genómicos fueron la planta *Arabidopsis thaliana* (de la familia de la mostaza), elegida por su rápido crecimiento (de semilla a planta productora de semillas en 4 semanas), o el

---

<sup>84</sup>Las bacterias son organismos unicelulares rodeados de una pared celular bacteriana que no poseen un núcleo diferenciado, lo que las hace más fáciles para el estudio de su ADN estructurado en un solo cromosoma circular dentro de la célula. Su ADN es muy compacto y poco repetido. Las bacterias conforman un tipo de células llamadas procariotas que se diferencian de las células del resto de organismos (plantas, animales, insectos) llamadas eucariotas que son mucho más complejas y sí presentan un núcleo diferencia (Cooper y Hausman, 2008: 8-10).

<sup>85</sup>Para una revisión más detallada de los procesos moleculares analizados en bacterias durante la Genómica ver los capítulos “Análisis genético y mapas en bacterias y bacteriófagos” en el libro *Concepts of Genetics* de Klug y colaboradores (2006: 153-185) y “Genética de las bacterias y sus virus” en el libro de Griffiths y colaboradores *Introduction to Genetics Analysis* (2008: 181-220). También tenemos que destacar la más reciente técnica posgenómica CRISPR como metodología de corta-pega de nucleótidos en una posición concreta del genoma también desarrollado a partir de estudios en bacterias descrita desde sus orígenes por Jennifer A. Doudna y Samuel H. Sternberg en el libro *A crack in creation. Gene editing and the unthinkable power to control evolution* (Doudna y Sternberg, 2017).

<sup>86</sup>Incluso se creó en EE.UU. la Escuela de los Fagos. Un grupo de físicos y bioquímicos centrados en el análisis de estos virus bacteriófagos. Esta escuela liderada por Max Delbruck y Salvador Luria tuvo una influencia muy marcada para investigadores que continuaron sus investigaciones en Genética molecular como Alfred Hershey o el propio James Watson que hizo su tesis doctoral con Luria (Rose, 1983: 115-120).

ratón común *Mus musculus*<sup>87</sup> en animales de pequeño tamaño y fácil cría y reproducción en cautividad (Freeman y col., 2019: 44-45).

Respecto a las marcas del experimento, como resultado del desarrollo de técnicas de secuenciación del ADN (obtenidas también a partir de los estudios en bacterias) se pudo acceder al conocimiento de cada nucleótido que conforma la cadena de ADN de cada organismo. Se produce así un proceso de constante sofisticación de la Genética Molecular dentro de la Genómica que se lleva a cabo en laboratorios mediante el uso de instrumentos específicamente desarrollados para los análisis genéticos. En los laboratorios genómicos, el estudio del “ADN recombinante” incluye una serie de técnicas enzimáticas para cortar, amplificar o ligar las cadenas dobles de ADN y producir marcas del experimento complementarias a los trabajos de observación de los laboratorios genéticos clásicos. Desde el laboratorio genómico se crean objetos a partir de elementos básicos que son artificiales para resolver problemas científicos y modificar la visión de una disciplina científica (Hacking, 1992a).

Las técnicas de secuenciación química basadas en la tinción y electroforesis del ADN<sup>88</sup>, denominadas *chain-termination sequencing* en inglés (secuenciación de terminación de cadena), fueron las únicas disponibles hasta entrado el siglo XXI, cuando se desarrollaron las llamadas técnicas de secuenciación masiva en la Posgenómica. La secuenciación química se basa en la revelación de las bases de ADN marcadas con fluoróforos, cortando el ADN y posteriormente ordenándolo por tamaño

---

<sup>87</sup>El ratón común o doméstico ha sido el mamífero preferido también para la investigación biomédica sobre todo a principios del siglo XX ya que comparte el 99 % de los *genes* codificadores de proteínas con el ser humano. En la actualidad existen más de 30.000 líneas transgénicas modificadas para estudiar un sinnúmero de enfermedades en humanos (Rosenthal y Brown, 2007). También, debido a esta similitud, ha sido el mamífero preferido en los ensayos de edición génica de la *Posgenómica* como veremos en el próximo capítulo (Doudna y Stenberg, 2017: 195).

<sup>88</sup>Miguel García-Sancho en su libro *Biology, computing, and history of molecular sequencing* describe la evolución de las técnicas de secuenciación de ADN en el periodo 1962-2000. Los primeros ensayos en los años 60 se basaban en la degradación química del ADN siguiendo los protocolos usados en proteínas. Sin embargo, a partir de los años 70 con la incorporación de las técnicas de ADN recombinante se introducen nuevas aproximaciones basadas en la replicación y tinción del ADN. Procesos que a partir de los años 80 se realizarían de forma automática mediante los primeros secuenciadores tipo ABI desarrollados por la empresa norteamericana Applied Biosystems con sede en Foster City (California) en 1982.

mediante electroforesis. Así, ordenando las bases terminales marcadas, conocemos su orden en la cadena de ADN (Sanger y col., 1977b). Sin embargo, presentaban la enorme desventaja de necesitar una clonación previa a la secuenciación (Brown, 2018: 87-90).

Por otro lado, la clonación molecular consiste en la inserción de un fragmento de ADN en una pequeña molécula de ADN circular llamada plásmido o vector. Esta técnica facilita el acceso a cualquier segmento del genoma previamente cortado y ligado al vector. Sin embargo, estos insertos únicamente podían tener un tamaño de cientos o pocos miles de bases. Estudiando segmentos clonados solapantes se había llegado hasta los 150 kb (miles de bases) (Singer y Berg, 1991: 443). Por tanto, la secuenciación de un genoma completo como el del ser humano con 3.000 millones de bases suponía la disposición de más de 2.000 segmentos clonados solapantes en lo que se llamaría bibliotecas de ADN.

Finalmente, la aplicación de la técnica de la PCR estaba también muy relacionada con la clonación y la secuenciación. Para utilizar esta técnica era necesario una secuenciación previa del fragmento a amplificar (Klug y col., 2006: 544-545). Esta cuestión suponía también un problema añadido del uso de la PCR para amplificar el ADN desde el punto de vista del conocimiento del genoma completo de una especie.

### ***3.3.1.3. Desarrollo experimental del concepto de expresión génica***

El desarrollo de la Genética Molecular y la Genómica, como hemos comentado, va asociado a una visión cada vez más sofisticada del *gen* como unidad informacional que se va completando con los nuevos resultados experimentales obtenidos. Estos resultados experimentales mostraron cómo se produce una transmisión de la información del *gen molecular* como fragmento de ADN en lo que se denominó expresión génica hasta llegar a la proteína pasando por el ARN. Este concepto de expresión génica nace a partir del concepto de *gen funcional* descrito por Beadle y Tatum. Posteriormente la formulación molecular de la expresión génica se produjo en

1958 con el establecimiento del DCBM que sirvió de punto de partida para el desarrollo del resto de teorías y análisis en torno a la expresión del gen y a la transmisión de información genética. Los investigadores descubrieron también que los genes pueden estar expresados (activos) o no (silenciados). Este proceso de expresión es más importante que incluso el papel del ADN como molde.

En este contexto se pueden resumir las diferentes propuestas que ha habido en la ciencia con respecto al papel del ARN en los fenómenos de expresión génica como un proceso de complicación sistemática y de puesta en valor de nuevos conceptos y teorías a partir de las evidencias experimentales. Durante el desarrollo de la Genómica, observamos cómo la práctica experimental, como destaca Hacking, ha sido un espacio de posibilidades para la creación de nuevos conceptos, nuevas clasificaciones, nuevas teorías o nuevos modos de entender la realidad de la expresión de los *genes*. Las nuevas posibilidades metodológicas y experimentales han propiciado un cambio en la forma de entender la expresión génica en primer lugar con la identificación del ARN como una molécula muy diversa con diferentes tipos como ARNm (que es la base del *gen molecular*), ARNt, ARNr o miARN.

En segundo lugar, estas aproximaciones experimentales evidenciaron la interacción de los diferentes tipos de ARN, como activadores del ARNm, además de la interacción de miARN y ARNm y el proceso de maduración o empalme de este ARNm. Con estas evidencias experimentales se rompe la perfecta correlación entre *gen molecular* (fragmento de ADN) y proteína establecida en el DCBM que sentaría las bases para una visión mucho más plural en torno a la expresión génica.

En el análisis de Hacking sobre la actividad científica destaca el papel de la práctica experimental y los nuevos hallazgos experimentales independientes en principio del conocimiento teórico. Se puede dar, como se ha discutido en el análisis de la expresión del ADN durante la Genómica, un incremento del conocimiento

científico a nivel experimental independiente del conocimiento teórico existente. Estos hallazgos experimentales sirven para modificar los principios teóricos.

### 3.3.2. Observación en la Genética Molecular y la Genómica

La observación de datos en Genética Molecular y Genómica ha ido evolucionando a un ritmo mucho más acelerado que en el caso de la Genética Clásica. Esta observación ha estado ligada también a la representación del *gen* como una molécula concreta. El uso de microscopios en las primeras etapas de la Genética Molecular dio paso al desarrollo de técnicas específicas de clonación, amplificación y secuenciación del ADN durante el desarrollo de la genómica. La medición de datos a través de microscopios dejó paso a un tipo de medición que usaba instrumentos cada vez más sofisticados desarrollados específicamente para experimentos genéticos orientados a la manipulación y observación directa de las secuencias amplificadas de ADN, en diferentes tipos de geles además del cultivo *in vitro*, y más recientemente el desarrollo de micromatrices (*microarrays* en inglés) para la hibridación de ADN o ARN.

En el análisis de la Genómica observamos como la observación ocupa el nivel inferior en el modelo de conocimiento científico en directa relación con los datos generados. El concepto de observación está articulado en el concepto de experimentación. La idea general acerca de los datos y los resultados experimentales es que estos aparecen como elementos que surgen de la interacción con aparatos listos para su uso. Hay que entender la observación como la recolección de datos en la práctica experimental teniendo en cuenta los aparatos, su funcionamiento y su manipulación (Hacking, 1983: 11-12). Además, la observación es para Hacking una cualidad que requiere trabajo, disciplina y entrenamiento dentro del contexto de experimentación. La observación permite identificar señales de un nuevo fenómeno (efecto) dentro de un conjunto de datos durante la medición de la práctica experimental (Hacking, 1983: 196).

A partir de la representación discreta del *gen molecular* caracterizado como fragmento de ADN se estableció la relación entre genotipo y fenotipo como algo directo. Desde esta perspectiva cualitativa y discreta podemos referir dos tipos de análisis diferentes en Genómica: por un lado, los estudios de Genética Directa “del fenotipo al ADN o la proteína”, que equivaldría al sentido en que realizó sus observaciones Mendel y que se impuso en el desarrollo de la Genética Clásica; por otro, estudios de Genética Inversa “de la proteína o el ADN al fenotipo”. Estas dos formas de observar y medir modularon los experimentos en Genómica en lo que se denomina también Genómica Funcional, ya que ambas estrategias pivotan en el análisis de la función del *gen* desde las dos perspectivas opuestas. Además, continuando con la representación cuantitativa de *gen* de la Genética Clásica, la Genómica Cuantitativa establece unas metodologías de observación y medición de *genes* diferente a la planteada por la Genética Directa e Inversa entendiendo el *gen molecular* como algo continuo.

Volvemos a encontrarnos a la hora de analizar la observación y medición del *gen molecular* con las dos representaciones diferentes del *gen* establecidas en la Genética Clásica, como entidad material discreta (cualitativa) o continua (cuantitativo), que vuelven a marcar la forma de observar y medir en Genética Molecular y Genómica.

### 3.3.2.1. Genética Directa

En la Genética Directa se realizan los análisis en la dirección del fenotipo al ADN similar a los realizados por Mendel. Los análisis mediante Genética Directa empiezan con el aislamiento de mutantes que muestran importantes diferencias fenotípicas. Posteriormente, es necesaria la identificación de las rutas genéticas de *genes candidatos*, la clonación del *gen* y la generación de nuevos mutantes (normalmente mediante radiación) para validar esta hipótesis de *gen candidato* asociado al fenotipo

descrito en el mutante original (Klug y col., 2006: 611-618). De forma similar a la forma de observar en la Genética Mendeliana, a partir de un fenotipo se extrapola el genotipo que ya no es una letra sino un fragmento de ADN.

### 3.3.2.2. Genética Inversa

La Genética Inversa (también denominada Genética Reversa), de más reciente aplicación, es un término amplio que describe diversos métodos de análisis genético que empiezan con la clonación de un *gen* silvestre (*wild type*), que se encuentra de forma natural en los organismos, o una proteína, y que progresan hacia la mutagénesis específica y el posterior análisis fenotípico (Klug y col., 2006: 619-627).

En la Genética Inversa se infiere la apariencia de una proteína a partir de una secuencia de ADN. Se trata de investigar qué error y qué efectos se producían a partir de la proteína y de la mutación de las letras de ADN. El estudio genético se realiza en la dirección del ADN al fenotipo contrario al de la Genética Directa y similar al desarrollado por Morgan y Müller a principios del siglo XX en la mosca del vinagre durante la extensión cromosómica de la Genética Clásica, pero con una perspectiva molecular<sup>89</sup>.

### 3.3.2.3. Genómica Cuantitativa

La Genómica Cuantitativa parte de una representación cuantitativa del *gen molecular* que influye numerosas regiones del genoma. La técnica usada en estos estudios genómicos cuantitativos ha sido la de las micromatrices de ADN (*microarrays*). Con estas micromatrices se comparan genomas de especies próximas. También a nivel de análisis de cuantitativos de ARNm se realizan estudios de expresión génica analizando

---

<sup>89</sup>A nivel molecular se distinguen dos grandes tipos de mutaciones las puntuales basadas en el cambio o eliminación de una base del ADN y caracterizadas según su efecto en la transcripción del ADN como mutaciones de sentido erróneo, silenciosas, de marco de lectura o sin sentido, y mutaciones cromosómicas que afectan a un fragmento del cromosoma o grupo de bases y son caracterizadas como inversiones, translocaciones, deleciones o duplicaciones (Freeman y col., 2019: 344-345).

el ADN obtenido después de la retrotranscripción del ARNm (Freeman y col., 2019: 40-41). Estas micromatrices permiten la detección rápida y simultánea de miles de *genes*. Estadísticamente estos datos cuantitativos son analizados y visualizados a través de la descripción de caracteres cuantitativos asociados a fragmentos del genoma (*Quantitative Trait Loci*, QTL, en inglés) (Pomp y col., 2004). Más recientemente, las micromatrices desarrolladas han estado ligadas al análisis de los llamado SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) o variaciones de secuencia simple, que son variaciones de un único nucleótido del genoma<sup>90</sup>. Estas variaciones, muy frecuentes en el genoma, han sido asociadas a caracteres concretos cuando se encuentran en regiones del genoma expresadas, y en la actualidad se supone que cada carácter puede estar asociado a estos SNPs (Nowotny y col., 2001)<sup>91</sup>.

La forma de observar y medir en Genómica Cuantitativa presenta un *gen molecular* que se corresponde con un número elevado de fragmentos de ADN en comparación con el *gen molecular* de los estudios de Genética Directa o Inversa que se corresponde con un número reducido de fragmentos de ADN. Los *genes moleculares* se expresan mediante QTLs con una puntuación de LOD (*Logarithm of the odds* en inglés) que refleja su impacto en la determinación del carácter. En la Genómica Cuantitativa, la medición de los QTLs supone la molecularización de la Genética Cuantitativa, que además da una cobertura molecular a la Síntesis Moderna de las teorías genética y evolutiva (Stapley y col., 2010; Anderson y col., 2011).

La observación y medición desempeñan, pues, una función importante con un gran valor epistémico en el desarrollo de nuevas teorías también en Genómica como aboga Hacking. Estas observaciones pueden presentar o no una carga teórica asociada.

---

<sup>90</sup>En el ser humano, por ejemplo, se estiman unos 80 millones de SNPs diferentes en diferentes poblaciones (The 1000 Genomes Project Consortium, 2012).

<sup>91</sup>En algunos caracteres complejos como los relacionados con la personalidad del ser humano han sido descritos miles de SNPs implicados (Plomin, 2109: 133). Robert Plomin defiende el “polygenic score” (puntuación poligénica en español) para tratar de forma determinista de asociar un carácter a cientos o miles de SNPs (Plomin, 2109: 200-201).

Además, la forma de observar y medir influirá en el tipo de teoría a desarrollar como se puede observar en el caso de la Genómica. En este contexto, en la mayoría de los ejemplos en Genómica los resultados obtenidos a partir de los diferentes tipos de observación directa, inversa o cuantitativa, representaban un tipo de teoría en torno a la herencia de caracteres diferente que no eran comparables entre sí. Mientras que en la Genética Directa e Inversa se propiciaba una aproximación cualitativa al *gen molecular* asociado a un carácter fenotípico en la Genómica Cuantitativa esta aproximación era cuantitativa basada en parámetros estadísticos no correlacionados con ningún *gen* en concreto. Como se analizará en los siguientes capítulos, en la Posgenómica el uso de técnicas de análisis masivo de secuencias de ADN está propiciando una integración de estas formas de observar y medir los *genes*.

### 3.4. Conclusiones

A partir del establecimiento de las bases moleculares del *gen*, el descubrimiento de la estructura del ADN y el establecimiento del DCBM, los nuevos hallazgos experimentales han marcado el desarrollo de la Genética Molecular y la Genómica y del *gen molecular*. La Genética Molecular y la Genómica se constituyen como ciencias netamente de laboratorio con el establecimiento de laboratorios genómicos específicos orientados a descifrar la secuencia del ADN en organismo vivos. El objetivo último de los estudios genéticos era el conocimiento de la secuencia completa del ADN que conformaba el genoma del individuo y que permitiría descifrar las claves de la herencia. Este objetivo se plasmó en los años 90 en el desarrollo del PGH que se conformó como el proyecto experimental más importante desarrollado en biología hasta esas fechas.

Sin embargo, aunque en la Genómica, a partir de la práctica experimental, se ha ido gestando el conocimiento al margen de la teoría, también ha habido una aproximación de tipo especulativo, intentando hacer de la Genómica una ciencia exacta como la Física en torno a la representación del *gen molecular* como unidad

material de naturaleza química y molecular, claramente determinista con una ausencia de influencia del medio.

Esta Genética Especulativa basada en una aproximación genocentrista se ha desarrollado a partir de predicciones teóricas que estaban subordinadas a un modelo como el del DCBM donde de forma unívoca la información genética se transmitía del ADN al ARN y posteriormente a la proteína y el fenotipo. Esta aproximación especulativa creó una tensión entre el realismo de los resultados experimentales y las predicciones teóricas realizadas que en la mayoría de los casos evidenció que estas predicciones teóricas eran erróneas. El más claro ejemplo de la imposición del realismo experimental a la predicción teórica en Genómica fue precisamente el propio PGH, principal hito de la Genómica que además propició el comienzo de la nueva etapa de la Posgenómica. En esta nueva etapa mucho más plural que analizaremos en detalle en el próximo capítulo la experimentación ha sustituido a las predicciones teóricas de la Genómica.

Además, la Genómica concluye con una tensión importante dentro de la comunidad de genetistas entre los partidarios de una representación discreta y determinista del *gen molecular* y los defensores de una representación más plural de este *gen molecular*. Estos últimos comenzaron un nuevo proyecto denominado ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*) para realizar una caracterización más plural y precisa de todos los elementos del ADN en lo que sería la nueva etapa Posgenómica que se analizará en detalle en el próximo capítulo. Esta tensión también tiene su reflejo en las discusiones filosóficas en torno al concepto de *gen* y de herencia de caracteres en la Genómica y la Posgenómica.

## Capítulo 4. Análisis de la Posgenómica y de la representación del *gen posgenómico*

### 4.1. Antecedentes biológicos y filosóficos

La secuenciación del genoma completo del ser humano dentro del PGH, como hemos analizado en detalle en el capítulo anterior, se constituía como el principal objetivo de la Genómica que abriría las puertas a la secuenciación del genoma del resto de organismos vivos y al descifrado de las claves de la herencia. Sin embargo, los resultados obtenidos no satisficieron las expectativas de los científicos y propiciaron una serie de incógnitas acerca de la naturaleza y expresión del *gen molecular* como fragmento ADN. Para resolver estas incógnitas, desde parte de la comunidad científica dedicada al estudio de la herencia, se propició el comienzo del nuevo proyecto ENCODE para realizar una mejor caracterización a modo de enciclopedia de todos los elementos de ADN implicados en la herencia de caracteres, no solo los transcritos. El conocimiento de la secuencia de ADN del genoma completo de un ser vivo no era suficiente para conocer las bases de esta herencia de los caracteres. Era necesario la realización de nuevos estudios al margen del genoma.

El PGH abrió una nueva etapa Posgenómica<sup>92</sup> para descifrar nuevas claves de la herencia y propició un cambio de perspectiva en la descripción del *gen molecular*, poniendo el foco de atención en el ARN a la vez que en el ADN. A la vez, a partir de la nueva tecnología de edición génica, este conocimiento del genoma completo permitió modificar partes concretas de los genomas abriendo también nuevas posibilidades moleculares de análisis genético que analizaremos a continuación en detalle.

---

<sup>92</sup>Fue el bioquímico Geoffrey Duyk quien utilizó por primera vez el término 'Posgenómica' en 1999 (Duyk, 1999). Desde el año 2000 este término está ampliamente aceptado dentro de la comunidad científica (Huang, 2000). Y lo mismo cabe decir para la comunidad de filósofos de la ciencia incluyendo a Michel Morange, Peter Portin, Eva Jablonka, Karola C. Stotz o Paul Griffiths que lo utilizan en sus análisis del desarrollo de la Genética desde la filosofía de la ciencia (Morange, 2006; 2008a; Jablonka y Raz, 2009; Griffiths y Stotz, 2013; Portin y Wilkins, 2017).

Falk (2005) y Stotz (2006a) desde el ámbito de la filosofía de la ciencia cuestionaron el concepto de *gen molecular* y el DCBM tras los resultados del PGH y destacaron además que nos encontramos en la Posgenómica ante una nueva crisis similar a la originada con el descubrimiento de la estructura del ADN en los años cincuenta. Además, en este contexto de controversia, tanto Stotz y Griffiths (2016) como Portin y Wilkins (2017) sugirieron la necesidad de analizar el genoma completo en lugar de un fragmento del genoma para comprender mejor el concepto de *gen molecular*.

Este nuevo concepto más plural de *gen posgenómico* está presupuesto en los análisis de los resultados del proyecto ENCODE, que reconsideran también el papel del ARN en comparación con el ADN (Germain y col., 2014). Además, otros fenómenos dentro de la Posgenómica, como el de la epigenética, también han sido ampliamente abordados desde la filosofía de la ciencia (Jablonka y Raz, 2009; Jablonka, 2012). Sin embargo, las discusiones dentro de la filosofía de la ciencia acerca del uso de la edición génica han sido mucho más limitadas.

#### 4.1.1. Introducción biológica

##### 4.1.1.1. El Proyecto ENCODE

El Proyecto ENCODE es un proyecto de investigación desarrollado por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de EE.UU. (NHGRI, *National Human Genome Research Institut*) desde el año 2003 (ENCODE, 2004). Este proyecto se concibió como una continuación o aclaración del PGH para identificar todos los elementos funcionales en el genoma humano y analizar la expresión del *gen molecular* y su complejidad. Este proyecto trata de dar respuesta desde el ámbito de la experimentación a las dudas teóricas surgidas tras el PGH y la secuenciación completa de diferentes organismos vivos. El PGH evidenció cómo, a pesar de los cientos de miles de proteínas presentes en el ser humano, únicamente habían sido descritos alrededor

de 20.000 *genes* que codificaban para proteínas. El objetivo principal del proyecto ENCODE era pues determinar el papel del resto de componentes del genoma (ENCODE, 2007; 2012)<sup>93</sup>.

ENCODE fue llevado a cabo por un consorcio mundial de grupos de investigación, y los datos generados a partir del mismo se pueden consultar a través de bases de datos públicas. El proyecto está en continua actualización (su cuarta fase comenzó en el año 2017 y continua activa en el 2021). Al entrar en la web del proyecto (<https://www.encodeproject.org/>) encontramos multitud de referencias bibliográficas derivadas de los numerosos experimentos llevados a cabo por los diferentes grupos de investigación que conforman ENCODE. Los principales hallazgos de ENCODE derivan del cambio de perspectiva en el análisis de la herencia y expresión de caracteres en organismo vivos, donde el centro de gravedad de estos procesos se pone en el estudio del ARN<sup>94</sup> más que en el del ADN (ENCODE, 2012; Harrow y col., 2012), indicando también que la mayoría del ADN en el genoma humano y del resto de los organismos vivos se transcribe en moléculas funcionales de ARN que no codifican directamente para proteínas. Además, los experimentos dentro del proyecto ENCODE se basan en usos innovadores de las tecnologías de secuenciación masiva (o de alto rendimiento) tanto de ADN como de ARN. En total, ENCODE ha generado más de 15 billones de bytes de datos brutos (<https://www.encodeproject.org/>). Al unir cuidadosamente una gran variedad de datos se observó que el genoma humano está vivo con interruptores que activan y desactivan los *genes* y controlan cuándo y dónde se producen los ARNs (Harrow y col., 2012).

---

<sup>93</sup>Además de las mencionadas citas es necesario indicar que los primeros resultados del proyecto ENCODE fueron publicados simultáneamente en 30 artículos científicos durante el año 2012 en las revistas Nature, Genome Biology y Genome Research ([www.nature.com/encode](http://www.nature.com/encode); <http://genomebiology.com> y <http://genome.cshlp.org>).

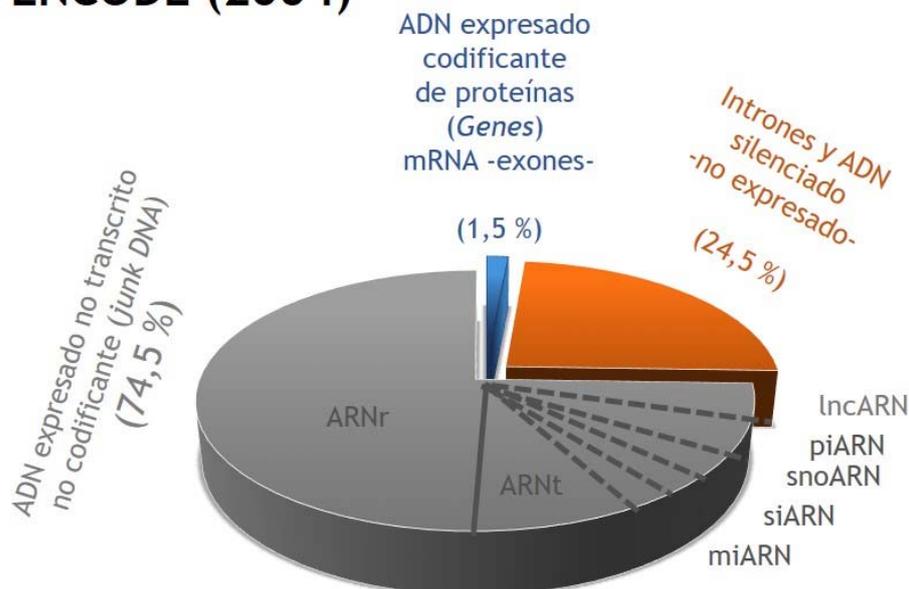
<sup>94</sup>En la Posgenómica, a diferencia de la Genómica, el nivel de investigación es similar a nivel en ARN y ADN. El libro *RNA: a laboratory manual* de Donald Rio y colaboradores (2011), por ejemplo, detalla la variedad metodológica en torno a los análisis a nivel de ARN, similar al del ADN, detallando 95 tipos de protocolos diferentes que se corresponden a 95 aproximaciones experimentales diferentes para el análisis del ARN.

El transcriptoma completo de un ser vivo está constituido por el conjunto de todos los ARNs. A partir del proyecto ENCODE los primeros resultados experimentales demostraron cómo el ADN puede ser codificante y transcrito al ARN mensajero (el correspondiente a los exones del *gen molecular*) y representa un 1,5 % (con un tamaño de cientos o miles de nucleótidos (nt)) del total de la secuencia del genoma humano, además de ADN codificante y no expresado procedente de intrones (con tamaño de cientos de nt) que supone un 24,5 %. Sin embargo, en su mayor parte el ADN se expresa en ARN no codificante, que no se traduce directamente a proteínas (denominado inicialmente ADN basura o *junk DNA*), y que representa un 74 % del total. Este ARN no codificante puede ser de tipo estructural como el de transferencia (ARNt) (con un tamaño de 75-90 nt) (5 % del total) y el ribosómico (ARNr) (compuesto de varias subunidades de 121 nt (subunidad 5S), 156 nt (subunidad 5.8S), 5.070 nt (subunidad 28S) y 1.869 nt (subunidad 18S)) que puede representar hasta un 66 % del ARN total. A su vez se incluye el ARN no codificante y regulador (3 % del total) que incluye el grupo de los microARNs (pequeños ARN de interferencia (siARN) (de 20 nt), micro ARN (miARN) (20-25 nt), *small nucleolar* ARN (snoARN) (de 60 a 300 nt) o *piwi-interacting* ARN (piARN)) y el grupo de los *long non coding* ARN (lncARN) (más de 200 nt) (ENCODE, 2004) (Figura 5A).

Esta caracterización inicial, realizada durante las primeras fases del proyecto ENCODE, dio lugar a una caracterización posterior mucho más detallada de los *genes* que conforman el genoma humano. De acuerdo a esta nueva clasificación, el genoma humano posee 60.253 *genes* que incluyen: 19.957 *genes* que codifican proteínas (lo que se corresponderían con los genes moleculares de la Genómica) (33 %) además de 17.952 *genes* que codifican lncARN (30 %), 7.576 *genes* que codifican microARNs (incluyendo miARN, siARN, snoARN o piARN) (13 %), y 14.768 *pseudogenes* que derivan de otros *genes* ya conocidos, cuyas funciones son distintas y pueden haber perdido su

funcionalidad o haberla cambiado radicalmente (24 %) (Figura 5B) (<https://www.encodegenes.org/humn/stats.html>).

### A) ENCODE (2004)



### B) ENCODE (2020)

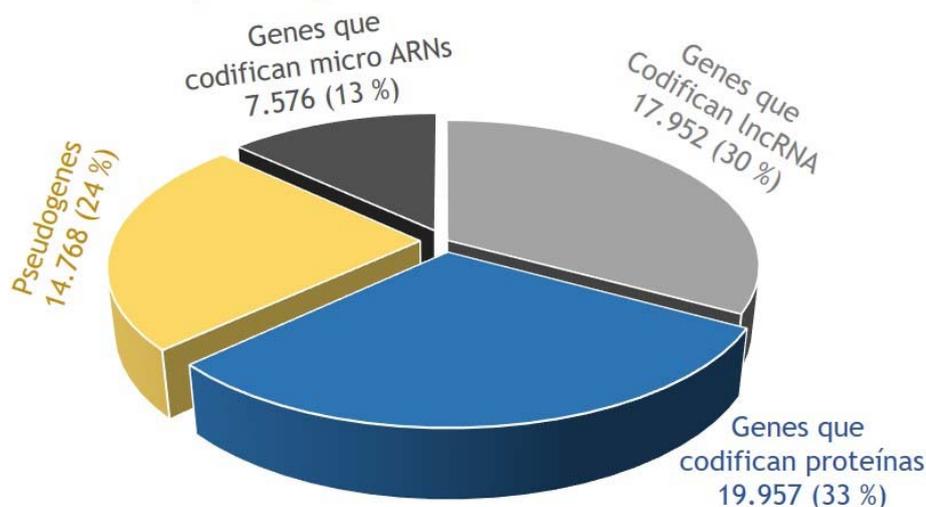


Figura 5. A) Transcripción de ARNs desde el ADN molde en el genoma humano descritos inicialmente en el proyecto ENCODE (ENCODE, 2004). B) Tipos de genes del genoma humano de acuerdo a la clasificación de GENCODE versión 33 en 2020 (<https://www.encodegenes.org/humn/stats.html>)

ENCODE concluye que las moléculas de ARN son mucho más versátiles que las del ADN. Este amplio patrón de transcripción (incluyendo todos los tipos de ARN

transcrito desde el ADN molde) desafía la antigua consideración Genómica de que el genoma consiste en un conjunto lineal de *genes* discretos, junto con una gran cantidad del llamado “ADN basura”, que no es biológicamente activo a nivel de genes expresados y que no tendría ninguna finalidad biológica. El transcriptoma presenta una mayor diversidad que el genoma del que se origina ya que a partir de una misma región de ADN se pueden generar varias moléculas de ARN y este ARN puede ser nuevamente procesado para volver a aumentar su diversidad (Atkins y col., 2011; Harrow y col., 2012; Watson y col., 2014). Se han identificado en diferentes líneas celulares más de 3 millones de zonas del genoma con una función reguladora que no se transcribían a ARN (Carey, 2015; 189-190).

En este contexto se ha descrito un nuevo fenómeno posgenómico: la transcripción completa o generalizada (*pervasive*) (Kaparanov y col., 2007; Jacquier, 2009; Abhinaya, 2011). Estos autores describieron la transcripción generalizada como la transcripción de los genes entremezclados que están incrustados dentro de los *genes* que codifican proteínas. Jarvis y Robertson (2011) describen también esta transcripción generalizada de ARN no codificante como la “materia oscura” que emerge en la Posgenómica. Esta transcripción completa incluye un tipo de ARN muy especial con gran actividad en la regulación de la expresión génica llamado ARN *long non coding*. Estos ARNs de cadena larga poseen una importante función biológica asociada a la regulación del ARNm, pero también como sensores de señales bioquímicas. Además, una de sus principales funciones está relacionada también con la arquitectura celular y la integridad estructural de las células (Wang y col., 2011; St. Laurent y col., 2015).

Estas evidencias experimentales en torno a la *pervasive transcription* serían las responsables del hecho de que según la más reciente versión del ensamblaje del genoma humano que aparece en la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/>) derivado del proyecto ENCODE, el ser humano tiene 60.253 genes codificadores y no

codificadores (Figura 2B), frente a una estimación de número de proteínas entre 300.000 y varios millones (Ponomarenko y col., 2016). De un mismo transcrito primario se ha descrito la posibilidad de producirse cientos o miles de proteínas diferentes (Brody y Shav-Tal, 2011).

El biólogo molecular Thomas R. Gingeras (2007) describe la enorme cantidad de tipos de ARNs con poca o nula capacidad codificadora catalogados en el proyecto ENCODE, para sugerir que sea el transcrito de ARN y no el *gen molecular* la unidad fundamental en genética. Gingeras pretende con ello encontrar más fácilmente la conexión entre las secuencias genómicas y los fenotipos (o funciones) específicos. A su vez, Gerstein y sus colaboradores definen el *gen* como una secuencia de ADN o ARN que codifica, ya sea directamente o a partir de regiones solapadas, para un ARN o una proteína funcional (Gerstein y col., 2007).

#### ***4.1.1.2. Nuevos efectos experimentales de la Posgenómica***

ENCODE supone un cambio de perspectiva en los estudios de herencia donde el objeto de estudio pasa a ser el ARN junto al ADN. Además, a partir de ENCODE la experimentación con instrumentos cada vez más sofisticados y diseños experimentales a nivel molecular más complejos ha evidenciado nuevos fenómenos moleculares que van en dirección contraria a los postulados de la Genómica cuestionando el concepto de *gen molecular* y su expresión a partir del DCBM. De acuerdo con Hacking, denominaremos "efectos" a estos nuevos "fenómenos experimentales" que apuntan en direcciones contrarias a lo esperado en la teoría existente (Hacking, 1983: 272). Como describimos en la *Tabla 1*, algunos de estos fenómenos han sido ya descritos como efectos que cuestionan al *gen molecular* por diferentes biólogos y filósofos, mientras que otros se proponen por primera vez en esta tesis.

Efecto experimental	Referencia Experimental	Referencia como efecto posgenómico
<i>Efectos relacionados con el genoma</i>		
Variaciones copia-número	Tuzun y col., 2005; Dear, 2009	Gerstein y col., 2007; Charney, 2012
<i>Genes</i> de fusión	Akiva y col., 2006	Portin 2009; Charney, 2012; Portin y Wilkins, 2017
Pleiotropía	Nadeau y Topol, 2006	Charney, 2012
Herencia epigenética de caracteres adquiridos	Saze, 2008; Jablonka y Raz, 2009; Daxinger y Whitelaw, 2010	Charney 2012; Griffit y Stolz, 2013; De Tiège, 2014; Portin, 2015; Stotz y Griffiths, 2016; Portin y Wilkins, 2017
Epitranscriptómica	Saletore y col., 2012	No referenciado
Epimutaciones	Jiang y col., 2014	No referenciado
Transmisión transgeneracional de información ambiental	Klosin y col., 2017	No referenciado
Daños del ADN	Chen y col., 2017	No referenciado
Agrupación del ADN en una cuádruple hélice	Zeraati y col., 2018	No referenciado
<i>Efectos no relacionados con el genoma</i>		
Herencia mediada por material extra-genómico	Lolle y col., 2005	Stotz y col., 2006; Portin, 2009; Charney, 2012, De Tiège, 2014; Portin, 2015; Portin y Wilkins, 2017
Modificación postraducciona de proteínas	Walsh y col., 2005	No referenciado
Presencia de glucógenos	Wang y Muscat, 2013	No referenciado
Regulación de ARNt nuclear	Agris y col., 2017	No referenciado
Regulación de ARNt cloroplásticos	Mohanta y col., 2019	No referenciado
Regulación de ARNt mitocondriales	Ribas de Pouplana, 2020	No referenciado

*Tabla 1. Efectos experimentales relacionadas y no relacionados con el genoma evidenciados en la Posgenómica que cuestionan el concepto de gen molecular y el DCBM. Se indican también las referencias que caracterizan algunos de estos fenómenos moleculares que van en dirección opuesta a la teoría Genómica, lo que Hacking denomina efectos experimentales.*

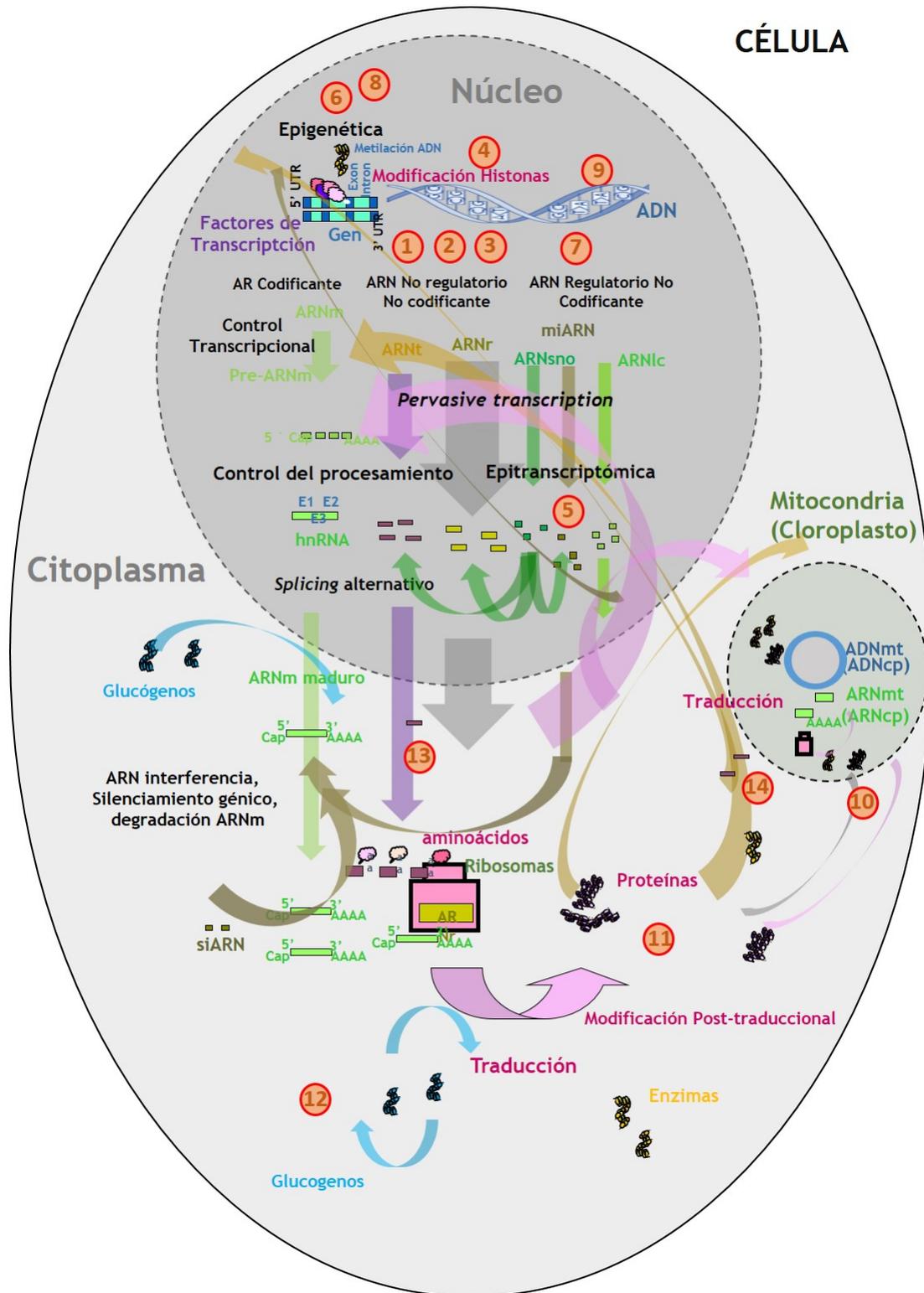
Estos efectos experimentales pueden estar relacionados con el genoma y localizados en el núcleo de la célula (incluyendo las variaciones de copia del genoma, los genes de fusión, los fenómenos de pleiotropía, la herencia epigenética, la epitranscriptómica, las epimutaciones, los daños del ADN, la transmisión transgeneracional de información ambiental o la agrupación del ADN en una cuádruple hélice), o no relacionados con el genoma y localizados en el citoplasma celular

(incluyendo la herencia mediada por material extra-genómico, las modificaciones postraduccionales de proteínas, la presencia de glucógenos y la regulación de ARNt nuclear, cloroplástico y mitocondrial) (*Tabla 1; Figura 6*).

#### 4.1.1.2.1. Nuevos efectos relacionados con el genoma

En la posgenómica se han descrito una serie de variaciones estructurales del ADN que afectan al concepto de *gen molecular* en cuanto a unidad de herencia. Por un lado, están las variaciones copia-número (*Copy-number variations*) descritas experimentalmente por primera vez en 2005 (Tuzun y col., 2005). Estas variaciones afectan la expresión del genoma de una forma ajena a lo que sería el *gen molecular* ya que incluyen una serie de copias del *gen* que se expresan o no en los diferentes tejidos en un momento dado (Dear, 2009).

Por otro lado, otra importante evidencia experimental posgenómica consiste en los *genes* de fusión como modificaciones estructurales de ADN heredables al margen del *gen molecular*. Hay muchos ejemplos conocidos de fusiones de *genes*, así como de los conocidos como genes "encriptados", lo que significa que los *genes* a menudo se encuentran en partes que se pueden observar como segmentos separados alrededor del genoma. Distintas partes del mismo *gen molecular* pueden ubicarse en diferentes cromosomas que al unirse forman estos genes de fusión procedentes de diversas regiones del genoma. Esta inestabilidad genómica es causa de enfermedades como el cáncer y en la mayoría de los casos se basa en la ruptura de dos cromosomas que intercambian fragmentos de ADN entre ellos generando estos genes de fusión que disparan la multiplicación celular (Akiva y col., 2006).



**Figura 6.** Localización dentro de la célula de los principales fenómenos experimentales descritos en la etapa Posgenómica derivados del proyecto ENCODE que afectan al concepto de gen clásico y molecular y al DCBM relacionados con el genoma: 1) Variaciones copia-número (Copy-number variations), 2) genes de fusión, 3) Pleiotropía, 4) Herencia epigenética de caracteres adquiridos, 5) Epitranscriptómica, 6) Epimutaciones, 7) Daños del ADN, 8) Transmisión transgeneracional de información ambiental y 9) Agrupación de ADN en una cuádruple hélice; y no relacionados con el genoma: 10) Herencia de material extra-genómico, 11) Modificación postraduccional de proteínas, 12) Presencia de glucógenos, 13) regulación de ARNt nuclear, y 14) regulación del ARNt cloroplástico y mitocondrial.

Por otro lado, tenemos que destacar también los cambios pleiotrópicos mediante los cuales un solo *gen molecular* es responsable de efectos fenotípicos en caracteres distintos y no relacionados que se pueden heredar de manera no mendeliana de una generación a otra, cuestionando el concepto de *gen molecular* y también la unidireccionalidad del flujo de información genética establecido en el DCBM (Nadeu y Topol, 2006).

Pero sin duda los diferentes mecanismos de regulación epigenética son los fenómenos experimentales relacionados con el genoma más estudiados y que han tenido una mayor importancia en el desarrollo de la Posgenómica. El término 'epigenética' fue acuñado por el biólogo Conrad H. Waddington en la década de los años 40 para referirse a la rama de la biología que estudia las relaciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo. Estableció a partir de la visualización del desarrollo embrionario de ranas y moscas el concepto de paisaje epigenético en su obra *Organizadores y genes* (Carey, 2012: 19-20). Los estudios de Waddington estimularon su interés por saber cómo se desarrollan los organismos a partir de un simple óvulo fecundado. A partir de estas observaciones de desarrollo diferencial embrionario y al tener conocimiento de los nuevos resultados de la genética quiso crear un nuevo campo entre embriología, genética y evolución que denominó epigenética para dar cuenta de la plasticidad fenotípica en organismos vivos (Weitzman y Weitzman, 2017; 88-89).

El mecanismo de regulación epigenética más conocido es el de la modificación de las histonas. El ADN se enrolla dos veces alrededor de cada nucleosoma (formado por un tipo de proteínas llamado histonas) entrando en estrecho contacto con estas

proteínas<sup>95</sup>. Estas histonas son proteínas presentes tanto en el reino animal como vegetal. Mediante la modificación de estas histonas (acetilación, metilación, fosforilación o ubiquitinación) se hace más o menos accesible el genoma. El código de histonas se utiliza para describir las modificaciones de las histonas y la estructura de la cromatina (Amaral y col., 2008; Berger y col., 2009). Otro mecanismo alternativo epigenético consiste en la metilación del ADN. Esta metilación es una modificación de naturaleza química, también heredable, que se produce mediante la adición de grupos metilos (un átomo de carbono y tres de hidrógeno, CH<sub>3</sub>). Esta metilación modifica (silencia) la función del *gen molecular* sin alterar su secuencia. La mayoría de las metilaciones se producen en la base citosina creando una 5 metil citosina, y suelen reducir la expresión génica. Los patrones de metilación del ADN son característicos de los diferentes tipos de células y pueden variar con el tiempo (Riddihou y Zahn, 2010).

Más recientemente se ha descrito la regulación epigenética del ARN, lo que se denomina epitranscriptómica (Saletore y col., 2012). Esta regulación química del ARN y no mediada por el ADN está conservada y se puede heredar modulando el flujo de información genética a nivel de estabilidad, degradación y empalme (*splicing*) del ARN. El mecanismo de acción descrito es el de la metilación de la adenina del tipo m<sup>6</sup>A. Si bien la epitranscriptómica se describió inicialmente en ARNm (Saletore y col., 2012), con posterioridad se ha descrito también en la regulación del ARN *long coding* (Liu y col., 2015). Además, se han desarrollado protocolos de análisis masivo de estas modificaciones epigenéticas del ARN a través de micromatrices (Li y col., 2017).

---

<sup>95</sup>En una célula de mamífero hay unos 2 metros de ADN empaquetado en unas 10 micras de espacio. Para conseguir esto el ADN se empaqueta hasta 10 000 veces. Este empaquetamiento no es aleatorio y cada genoma tiene una arquitectura específica. El empaquetamiento comienza cuando el ADN se enrolla alrededor de unas proteínas llamadas histonas para formar la cromatina que a su vez se enrolla y pliega para formar los cromosomas del núcleo de la célula. Las histonas se agrupan formando bolas de proteínas llamadas nucleosomas sobre las cuales se enrolla la cadena de ADN. Este empaquetamiento del ADN y las histonas ayuda a organizar el genoma y a controlar la expresión génica. Las interacciones físicas en el interior de los cromosomas desempeñan un papel importante en la regulación de los genes (como fragmentos de ADN) y en la estabilidad del genoma. Los bucles de la cromatina son importantes reguladores de la expresión génica fuera del DCBM (Klug y col., 2006: 336-341).

Sara Zaccara y colaboradores (2019) han introducido más recientemente el término epiproteoma para definir a las proteínas fruto de esta regulación epigenética del ARN. Además, las epimutaciones, o mutaciones de bases de ADN que están modificadas epigenéticamente mediante metilación, descritas por Caifu Jiang y colaboradores en 2014, son efectos moleculares que también cuestionan el concepto de *gen molecular* dentro de los fenómenos epigenéticos. Finalmente, se ha descrito la herencia epigenética transgeneracional de caracteres adquiridos donde el efecto del medio se puede transmitir a una generación posterior. Estos cambios epigenéticos son reversibles y, a diferencia de las mutaciones, se desvanecen gradualmente del genoma durante el curso de las generaciones y, por lo tanto, no se heredan infinitamente (Klosin y col., 2017).

Otras evidencias posgenómicas relacionadas con el genoma son los daños en el ADN producidos por fenómenos químicos en el núcleo de la célula que se transmiten a la descendencia y también cuestionan al *gen molecular* como unidad de herencia (Chen y col., 2017). Además, es necesario incluir el fenómeno de la agrupación del ADN. Esta agrupación ha sido descrita en células humanas que forman una cuádruple hélice de ADN tras la unión de citosinas de dos hebras diferentes de ADN. Estos nudos de ADN parecen ser estructuras transitorias y heredables que afectan a la expresión del ADN (Zeraati y col., 2018). Esta estructura cuádruple del ADN cuestiona la estructura de doble hélice propuesta como única y universal para la conformación del ADN de los seres vivos a la vez que cuestiona el DCBM al establecer nuevas pautas de expresión génica ajenas a cualquier enzima.

#### *4.1.1.2.2. Nuevos efectos no relacionados con el genoma*

Los efectos posgenómicos que no están relacionados con el genoma observados en el citoplasma incluyen el material extra-genómico, las modificaciones postraduccionales de proteínas, la presencia de glucógenos y la regulación del ARNt (Tabla 1; Figura 6).

En primer lugar, tenemos que destacar que no todo el material genético se encuentra en el núcleo de la célula<sup>96</sup>. Los animales y las plantas (organismos eucariotas) contienen en sus células, fuera del núcleo, docenas de orgánulos denominados mitocondrias (unas 100 en el ser humano) cada una de las cuales alberga unas cuantas copias (5 en el caso de humanos) de su propio genoma. Además, en el caso de las plantas estos orgánulos independientes que portan información genética son los cloroplastos<sup>97</sup>.

Desde la década de 1920 se sabe de la existencia de estos materiales de ADN extranuclear que se heredan de una manera no mendeliana, conocimiento que contribuyó en los años 60 a la Teoría Endosimbiótica Seriada (*Serial Endosymbiosis Theory*) desarrollada por Lyn Margulis (Margulis, 1970)<sup>98</sup>. Sin embargo, la influencia de este material extranuclear en la herencia ha sido descrita a nivel experimental y molecular mucho más recientemente. Fueron Susan J. Lolle y colaboradores quienes en la especie vegetal *Arabidopsis thaliana* en 2005 señalaron a este material extranuclear como responsable de la transmisión de algunas características de esta especie vegetal. A partir de esta fecha numerosos casos experimentales han

---

<sup>96</sup>El núcleo celular es un compartimento dentro de las células eucariotas que son las que constituyen los animales y las plantas (los procariotas como las bacterias no poseen núcleo) que contiene los cromosomas donde se encuentra el ADN y está envuelto en una doble membrana denominada envoltura nuclear. Su función es proteger, organizar, replicar y expresar el material genético (Alberts y col., 2008: 192-205).

<sup>97</sup>Este ADN mitocondrial (ADNmt) y cloroplástico (ADNcp) codifica una serie de *genes* que interactúan con el ADN del núcleo a través de la síntesis de ciertas proteínas. Estos orgánulos (mitocondrias y cloroplastos) se duplican con la célula en los procesos de mitosis. El caso de células humanas el ADNmt está compuesto por una molécula circular de 16 569 pares de bases y contiene 37 *genes* de los cuales 14 sintetizan proteínas que por ejemplo en algunos casos trabajan con las proteínas del ADN nuclear para producir moléculas como el ATP (triptófano de adenosina) de gran interés en el ciclo celular y en la producción de energía por parte de la célula (Alberts y col., 2008: 501-540). El ADNcp varía en longitud según las diferentes especies vegetales, pero generalmente codifica para unas 40 proteínas con funciones diversas en la célula vegetal relacionadas con la fotosíntesis y producción de metabolitos además de transcripción y traducción (Alberts y col., 2008: 863-864). Para una revisión más detallada ver el capítulo "Herencia extranuclear" en el libro *Concepts of Genetics* de Klug y colaboradores (2006: 245-261).

<sup>98</sup>En consonancia con el carácter extragenómico de este material y su similitud con los genomas bacterianos, una de las hipótesis que se manejan es que hace millones de años los antepasados de las mitocondrias eran organismos unicelulares que fueron incorporados a las células animales y vegetales. En el caso de células vegetales otros orgánulos con ADN son los cloroplastos que también provenían de antiguas cianobacterias y que conforman en el caso de las plantas la otra parte de ADN celular junto al nuclear y el mitocondrial en lo que se denomina la Teoría Endosimbiótica Seriada desarrollada por la bióloga norteamericana Lynn Margulis (Margulis, 1970).

demostrado el efecto de este ADN extranuclear en la herencia, bien de forma directa o bien interactuando con otros ARNs provenientes del ADN nuclear.

Por otro lado, las proteínas son los actores principales del funcionamiento y la dinámica celular. Sus propiedades físicas y químicas determinan las actividades específicas que pueden llevar a cabo dentro de la célula. La diversidad de formas de estas proteínas es mucho mayor que la directamente codificada en el genoma. Esta gran variabilidad se debe a diferentes mecanismos como el mencionado empalme alternativo del ARN mensajero durante la transcripción. Además, tiene mucha importancia un fenómeno más recientemente descrito consistente en las modificaciones postraduccionales de estas proteínas que son heredables y modifican su estructura y efecto (Walsh et al., 2005). Si bien estas modificaciones pueden estar catalizadas por enzimas (Yang y col., 2018), en muchas ocasiones estas modificaciones ocurren mediante reacciones químicas a nivel celular, no relacionadas con el genoma, que afectarían a la noción de expresión génica defendida desde el DCBM (Harmel y Fiedler, 2018).

Más recientemente han sido observados en la Posgenómica otros efectos moleculares como la influencia del contenido celular de glucógenos<sup>99</sup> en la transmisión de caracteres en humanos. Estas moléculas de reserva presentes en las células germinales se transmiten a la descendencia y tienen una influencia en la herencia de los caracteres al margen del *gen molecular* (Wang y Muscat, 2013; Adeva-Andany y col., 2016).

Finalmente, se han descrito las regulaciones de ARNt nuclear (Agris y col., 2017; Hanson y Coller, 2018), cloroplástico (Mohanta y col., 2018) y mitocondrial (Ribas de Pouplana, 2020) como mecanismos que afectan a la herencia y eficiencia en la

---

<sup>99</sup>El glucógeno es una molécula de gran polisacárido ramificado compuesta por varias unidades de glucosa que está presente en forma de gránulos en el citoplasma celular y que sirve de reserva de energía para que las células puedan sobrevivir a periodos de ayuno (Alberts y col., 2008: 91-92).

traducción del ARNm independientes del genoma. Se producen unos fenómenos de desmetilación e hidrólisis de las cadenas de ARN del ARNt que afectan a su función en la expresión del ARNm y en la estabilidad de las funciones celulares. Diferentes moléculas del citoplasma de la célula pueden afectar al ARNt actuando como moléculas de señalización y regulación de la transcripción en seres vivos al margen del *gen molecular*. Estos efectos moleculares también se transmiten a la descendencia.

#### 4.1.1.3. Edición génica

A partir del conocimiento de la secuencia completa de los genomas de los organismos vivos, se ha desarrollado también una nueva tecnología posgenómica de edición de *genes* capaz de modificar la cadena de ADN en unas posiciones concretas. La edición génica (también denominada edición genética) se basa en el uso de unas secuencias de ADN específicas presentes en las bacterias, denominadas repeticiones palindrómicas<sup>100</sup>, cortas, agrupadas y regularmente interespaciadas, conocidas por sus siglas en inglés como CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) (Doudna y Sterberg, 2017).

Estos tipos de secuencias CRISPR fueron descritas por primera vez en el año 2000 por el bioquímico Francisco Mojica en numerosas especies de bacterias (Mojica y col., 2000). Hasta el año 2010, estas secuencias fueron estudiadas como mecanismos de respuesta inmunitaria de las bacterias a virus. Las secuencias CRISPR permitían a la bacteria incorporar parte del ADN del virus, lo que se consideran secuencias espaciadoras dentro del sistema CRISPR. Además, mediante una proteína del tipo nucleasa llamada cas-9 (*CRISPR associated protein 9*) podían destruir los fragmentos de nuevo ADN viral que coincidía con las secuencias espaciadoras incorporadas. Este mecanismo de eliminación de bases de ADN del virus mediante el sistema CRISPR-cas9

---

<sup>100</sup>Una secuencia de ADN o ARN palindrómica, o palíndromo, puede ser leída por parte de las polimerasas en el sentido 5' a 3' de la cadena (que es habitual) o en el sentido contrario 5' a 3' en la cadena complementaria en el caso del ADN o en la misma cadena en caso del ARN (Kahl, 2015).

era considerado un tipo de respuesta inmune específica de la bacteria a cada virus determinado (Doudna y Sterberg, 2017: 85-95).

Sin embargo, en 2010 Rachel Haurwitz descubrió que proteínas cas1 (ya habían sido aisladas numerosas nucleasas de este tipo al igual que cas-9) podían funcionar también como tenazas químicas que permitieran cortar pequeños fragmentos de ARN de CRISPR que servirían para reconocer el ADN del virus (Haurwitz y col., 2010). Finalmente, en un par de años los equipos liderados por Emmanuelle Charpentier desde Suecia y Jennifer A. Doudna desde EE.UU. desarrollaron la tecnología definitiva para usar el sistema CRISPR-Cas9 como herramienta de edición de genes, corta-pegar de ADN en las regiones del genoma deseadas. Lo que hicieron fue combinar las secuencias CRISPR con un ARN guía (llamado *Trans-activating crRNA* (ARNtracr)) por un lado en un plásmido, y las secuencias Cas9 en otro en otro plásmido (Jinek y col., 2012) (*Figura 7*). De esta forma proponían una tecnología nueva basada en Cas9 programada por ARN para la detección y edición del genoma en las posiciones deseadas.

Por primera vez se podía modificar el genoma en la posición deseada, una técnica de transformación genética revolucionaria que, a diferencia de la transformación genética clásica de la Genómica, sí permitía seleccionar la región a modificar y no hacerlo de forma aleatoria. Se había desarrollado una tecnología de edición génica capaz de modificar la cadena de ADN en unas posiciones concretas permitiendo modificar una única base de ADN, activar o inhibir la expresión de un *gen*, insertar, eliminar o invertir un fragmento de ADN, o modular la regulación epigenética de un *gen* entre otras aplicaciones (Doudna y Sterberg, 2017: 130). De hecho, estas investigadoras han recibido en 2020 el Premio Nobel de Química por este descubrimiento. En la actualidad, se utiliza un único plásmido donde van insertados todos los fragmentos de ADN, pudiendo incluir hasta 20 guías distintas para actuar simultáneamente en 30 regiones diferentes del genoma (Wang et al., 2019).

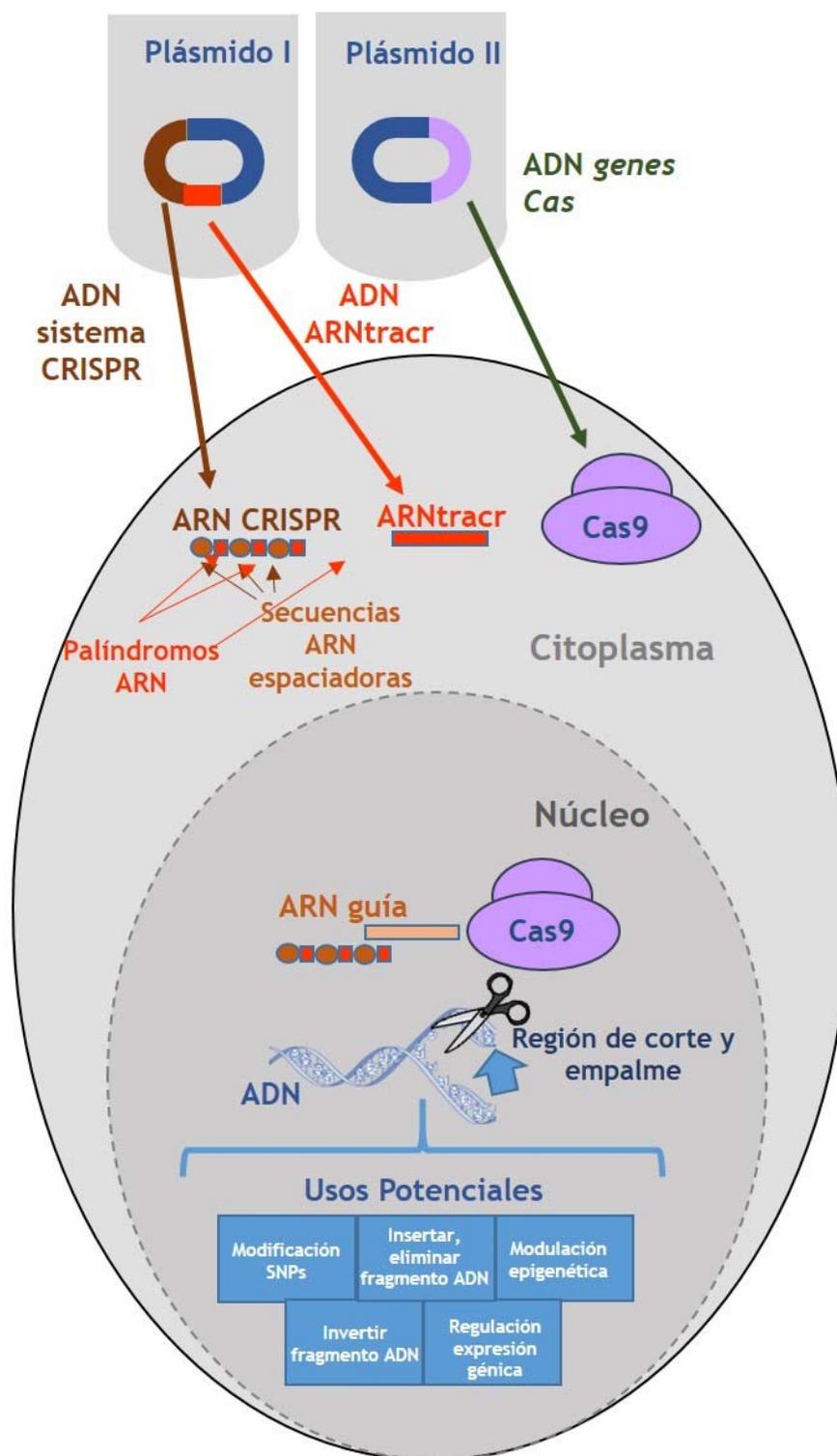


Figura 7. Representación esquemática de la acción del sistema CRISPR-Cas9 como herramienta de edición genética capaz de cortar y pegar ADN en secuencias determinadas según el protocolo original descrito por los equipos de Charpentier y Doudna en 2012 (Jinek y col., 2012).

A partir de 2012, la aplicación de CRISPR para modificar miles de genes en decenas de organismos a nivel *in vitro* ha sido exponencial (Figura 8). Además, en 2014 se transformaron los primeros organismos superiores, ratones (Yang et al., 2014), y a partir de ese momento también se han transformado centenares de especies de plantas y animales (Doudna y Sterberg, 2017: 131-145).

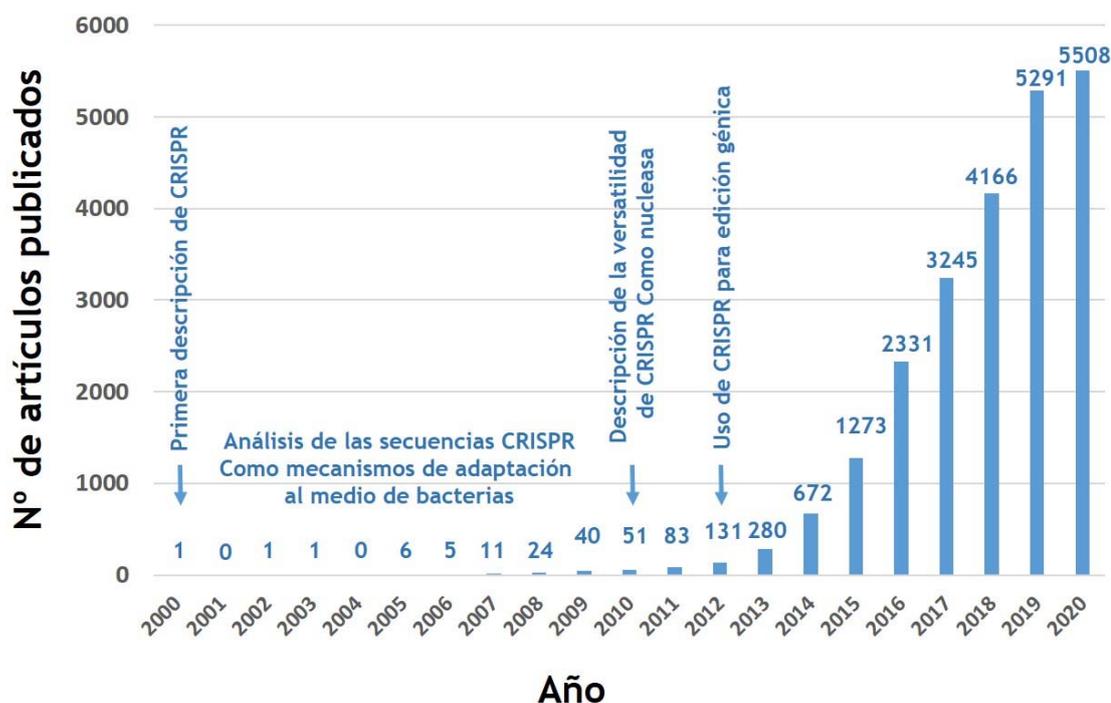


Figura 8. Trabajos publicados sobre CRISPR en la base de datos científica Web of Science (<https://apps.webofknowledge.com/>) en el periodo 2000-2020.

#### 4.1.2. Análisis de la Posgenómica desde la filosofía de la ciencia

Los nuevos efectos experimentales derivados de la Posgenómica, además de los resultados experimentales del proyecto ENCODE, son para algunos filósofos como Evelyn Fox Keller (2000; 2005), David Harel (Keller and Harel, 2007) y Griffiths y Stotz (2006) una confirmación de que el concepto de *gen molecular* se ha superado y que debemos tender hacia un entendimiento posgenómico tras los resultados del PGH. Para otros autores, el *gen molecular* es un concepto en una lucha por la supervivencia (Falk, 2000; Hall, 2001; Knight, 2007). Fogle (2000) hizo un esfuerzo intenso para identificar los sitios del *gen molecular* en el genoma completo, una ampliación de la Genómica

en la Posgenómicas. Sin embargo, estos intentos de redefinir el concepto del *gen molecular* propuestos por Fogle fueron descritos como incompletos de una manera u otra. A juicio de diferentes filósofos de la ciencia tales intentos han fracasado debido a la imposibilidad de combinar aspectos estructurales, funcionales y reguladores del genoma. Ni los límites de los *genes* (dónde comienzan y terminan físicamente) ni su relación con la función y la bioquímica de la expresión son constantes que pueden ayudar a formular finamente una revisión del concepto *gen molecular* (Schwartz, 2000; Griffiths y Stotz, 2006; Portin, 2009; Portin y Wilkins, 2017).

Por otro lado, Jane Mainschein defiende una nueva interpretación de la epigenesis, descrita por William Harvey a mediados del siglo XVII<sup>101</sup> a la luz de los nuevos avances biológicos en la regulación epigenética del ADN y el ARN. Mainschein reivindica en la Posgenómica esta antigua teoría de la herencia muy en desuso en la actualidad que defiende que el óvulo en principio amorfo adquiriría su forma de modo gradual en contacto con el medio. Para Mainschein, el análisis del nuevo *gen posgenómico* puede llevarnos de vuelta a algunos de los conocimientos y percepciones de principios del siglo XX, donde parecía probable un equilibrio de epigenesis y preformación, combinando predeterminismo y "libre albedrío" celular (Mainschein, 2017).

Michel Morange (2008b) concluye, en su trabajo *The Death of Molecular Biology*, que la visión reduccionista del *gen molecular* debe cambiarse por otra más holística derivada de un análisis más amplio en la Posgenómica. Portin y Wilkins (2017) definieron el nuevo *gen posgenómico* como "una secuencia de ADN (cuyos segmentos

---

<sup>101</sup>La epigenesis defendida por el médico William Harvey a mediados del siglo XVII defendía que el óvulo en principio amorfo adquiriría su forma de modo gradual en contacto con el medio. Esta visión del desarrollo del embrión era antagónica de la teoría del "preformismo" que suponía que los órganos presentes en forma miniatura dentro de alguno de los gametos. Harvey apoyaba la visión de la incidencia del medio en el desarrollo del embrión (Endersby, 2009: 26-27).

componentes no necesariamente tienen que ser físicamente contiguos) que especifique uno o más ARN / proteínas relacionados con la secuencia".

Desde la filosofía de la ciencia numerosos autores como Falk (2005), Stotz (2006a; 2006b), Griffit y Stolz, (2013), Stotz y Griffiths (2016) y Portin y Wilkins (2017) abogan también por una crisis posgenómica similar a la originada con el descubrimiento de la estructura del ADN en los años cincuenta del siglo XX y la originada con los primeros ensayos de secuenciación del ADN en los siguientes años sesenta. Otros autores como Charney (2012) y Portin (2009; 2015), incluso defienden que la Genética está experimentando un cambio de paradigma, recogiendo algunas anomalías y fenómenos que conducen a tal hipótesis como las variaciones copia-número de *genes*, el ADN mitocondrial o la epigenética. Además, biólogos como John McClellan y Mary-Clair King (2010), Hyman (2004) y Vargas y Varela (2013) señalan también un cambio de paradigma kuhniano en la nueva perspectiva Posgenómica refiriéndose a las enfermedades genéticas. Sgaramella y Astolfi (2010) y Rice (2014) usan también el término "cambio de paradigma" en la nueva Posgenómica, pero sin citar expresamente a Kuhn.

José Hernández Yago (2004) describe también una crisis kuhniana y un cambio de paradigma después del desarrollo del primer genoma completo humano en 2001. Según el autor, esta secuencia completa generará un nuevo paradigma en la biología poniendo en marcha abordajes revolucionarios "desde la relación causa-efecto de un *gen* singular a una visión más integral que analice el entramado global de genes que interactúan en las diferentes etapas del desarrollo humano". Otro autor que defiende desde la biología un cambio de paradigma posgenómico es Arturas Petronis (2010). Para este autor, la epigenética es fundamental para entender la base molecular y la transmisión de caracteres complejos. En este tipo de caracteres manejando el mismo paquete de datos que antes (en la Genómica), pero colocándolos en un nuevo sistema

de relaciones entre sí, es posible darle un marco diferente de lectura y expresión de estos datos (Petronis, 2010: 722).

Por otro lado, en el análisis específico de los efectos moleculares de la Posgenómica que van en dirección opuesta a la Genómica, la variación del número de copias junto a los genes de fusión y a la pleiotropía fueron los primeros efectos descritos como ajenos a la Genómica por diferentes autores (Burian, 2004; Gerstein y col., 2007; Charney, 2012; Portin y Wilkins, 2017). También, el fenómeno de transcripción completa (*pervasive transcription*) y la presencia de ARN *long non coding* derivados de ENCODE han sido descritos por científicos como Sgaramella y Astolfi (2010) y filósofos como Portin (2014; 2015), Georges St Laurent y colaboradores (2015) y Emre Deniz y Batu Erman (2017) como fenómenos que cuestionan el DCBM y la naturaleza del *gen molecular*. Stotz y colaboradores (2006), Portin (2009; 2015), Charney (2012), De Tiège (2014) han descrito el efecto del ADN extracromosómico como una anomalía del concepto de *gen molecular* que se ha puesto de manifiesto en la posgenómica.

Pero ha sido la regulación epigenética de la herencia de los caracteres el efecto posgenómico más analizado por numerosos filósofos como fenómeno que cuestiona el concepto de *gen molecular* y el DCBM (Gerstein y col., 2007; Stotz, 2006a; 2006b; Portin, 2009; Sgaramella y Astolfi, 2010; Charney, 2012; Stotz y Griffiths, 2016). La metilación de las histonas y el ADN altera el funcionamiento del genoma y la noción de expresión génica defendida desde el DCBM (Rosenberg, 2006; Carey, 2012; 56-58). Thagard y Scott Findlay (2011) describen también los fenómenos epigenéticos como un ejemplo reciente de cambio conceptual en cuanto a la genética asociada a las enfermedades mentales.

Jablonka y Marion J. Lamb (2005) en su libro *Evolution in four dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioural, and Symbolic variation in the History for life* describen cuatro dimensiones de la herencia: a) herencia genética (similar a la

herencia de Genética Molecular que incluye ADN, codificación de proteínas y ARN no codificante y motivos reguladores en el genoma), b) herencia epigenética (modificaciones de cromatina, metilación de ADN y herencia citoplasmática), c) herencia conductual o ecológica, y d) herencia simbólica (tradiciones culturales, instituciones, etc.) para los humanos. En este nuevo contexto, la información hereditaria no solo está codificada en el ADN. Además, estos autores afirman que los cambios no genéticos, pero sí ambientales y conductuales, pueden afectar a la evolución en consonancia con las ideas expuestas por Lamarck sobre el efecto del medio ambiente en la herencia de caracteres (Jablonka y col., 1992; Jablonka y Raz, 2009).

Por otro lado, la herencia epigenética transgeneracional implica la herencia de características adquiridas porque los cambios en la regulación de la función de los genes son siempre en última instancia dependientes del medio ambiente y, por lo tanto, "adquiridos". Sin embargo, en este caso, para algunos autores es más correcto referirse a ellos como estados adquiridos que como características adquiridas. Hay que enfatizar también que no se trata de cambios en la estructura de los genes o mutaciones, sino cambios en el funcionamiento de los *genes* (Jablonka y Lamb 2005; 2007; 2008; 2009; Jablonka, 2012). Esta perspectiva epigenética también afecta, según algunos filósofos, a los fundamentos de la Síntesis Moderna de la evolución, como analizaremos en detalle en el capítulo 5, que acepta las mutaciones o la recombinación del ADN, que no están influenciados por el medio, como únicos mecanismos de variabilidad genética (Ginsburg y Jablonka, 2015; Skinner, 2015; Soubry, 2015).

Brigandt (2010b) describe también un nuevo concepto de *gen* dentro de la Posgenómica que denomina *concepto molecular contemporáneo de gen*. En este contexto, Portin y Wilkins (2017) destacan que estas nuevas definiciones para *gen posgenómico* y DCBM están indicadas solo como soluciones tentativas, por lo tanto,

como un desafío al campo para encontrar una mejor formulación, que haga justicia a las complejas realidades del material genético.

De acuerdo con los argumentos propuestos por Griffiths y Stotz (2006), Falk (2009) o Portin (2009) acerca de la indefinición del nuevo *gen posgenómico* y según la propuesta defendida en esta tesis, el realismo experimental de Hacking ofrece unas nuevas posibilidades de análisis de la Posgenómica y la caracterización del *gen posgenómico* no explotadas hasta la fecha. El realismo experimental de Hacking nos va a permitir un análisis más riguroso de la Posgenómica que el realizado hasta ahora desde la intervención que se está llevando a cabo por parte de los científicos.

Respecto a la metodología de edición génica mediante CRISPR-Cas9, desde la filosofía de la ciencia, Jablonka ha defendido los fenómenos relacionados con CRISPR como fenómenos hereditarios influenciados por el ambiente. Estos fenómenos abrirían la puerta a una nueva reinterpretación de la herencia de caracteres adquiridos en seres vivos (Jablonka, 2019). Sin embargo, el impacto de esta tecnología como método eficaz de edición génica en la Posgenómica no ha sido analizado en profundidad desde la filosofía de la ciencia hasta donde yo conozco.

## 4.2. Representación en la Posgenómica

### 4.2.1. La pluralidad del *gen posgenómico* como entidad material

El proyecto ENCODE implicó en un primer momento la ampliación de la visión del *gen molecular* como fragmento de ADN que codificaba proteínas. Esta nueva visión más plural del *gen molecular* trajo consigo un importante aumento del número de *genes* en el ser humano que pasó de 19.957 a 60.253. ENCODE supuso una primera aproximación a lo que sería un nuevo concepto de *gen posgenómico*. A la hora de representar al *gen posgenómico* no solo se prestó atención a las secuencias de codificación de ADN, sino también a las secuencias reguladoras y sus productos de ARN.

Además, a partir de las numerosas evidencias experimentales, este *gen posgenómico* incluiría ADN y ARN (en todas sus variantes ARNt, ARNr, ARNm, miARN, snARN, snoARN o piARN) junto a ADN mitocondrial o cloroplástico o glucógenos. La recombinación genética y mutación reconocidas como formas únicas de variación del factor hereditario se ampliarán con otras variaciones teniendo en cuenta la estructura del ADN y las proteínas, e incluyendo también la epigenética y la recientemente descrita epitranscriptómica, mutaciones adaptativas, ADN mitocondrial, dentro del concepto de *gen posgenómico* como factores implicados en la herencia de algunos caracteres complejos. En este contexto, Stewart destaca que las formas de las moléculas en la nueva posgenómica son tan importantes como las secuencias. La modelización matemática de las moléculas de ADN y ARN en tres dimensiones a través de la topología ayudará a conocer mejor su función como molécula que se mueve libremente en un líquido dentro del núcleo o en el citoplasma (Stewart, 2011; 227-232).

Para Charney (2012), el ADN no contiene un programa genético determinado (análogo al código de una computadora) del cual podemos predecir el fenotipo. La maquinaria celular del núcleo parece consistir en dos partes:

1. La secuencia de bases de los genes codificantes, que constituyen un texto que especifica la estructura de las proteínas,
2. La estructura de la célula, que incluye las enzimas expresadas codificadas por el conjunto mínimo de *genes* en sí mismo.

Eugene Koonin defiende también una dimensión digital del *gen molecular* como secuencia de base y una dimensión analógica tridimensional relacionada con la estructura de las proteínas y otras biomoléculas involucradas en la transmisión de caracteres, incluyendo localización de las proteínas, redes de componentes biológicos o modificaciones postraduccionales de las proteínas (Koonin, 2015). Además, Juan C. Caicedo describe el uso de *image-based cell profiling* (perfiles celulares basados en

imágenes) para la cuantificación de fenotipos celulares. Esta correspondencia entre un fenotipo y un *gen celular* equivaldría a la correspondencia clásica entre un fenotipo y un genotipo (Caicedo y col., 2017). El nuevo *gen posgenómico* tiene un nuevo papel, diferente al del *gen molecular*. Griffiths y Stotz describen un *gen reactivo* (equivalente al *gen posgenómico*) que se ha vuelto más complejo en la Posgenómica, cuyos mecanismos de regulación implican muchos factores “externos al genoma” con una actividad celular mecanicista, pero no reduccionista (Griffiths y Stotz, 2013).

La regulación de la expresión de este *gen posgenómico* se realiza mediante los esfuerzos coordinados de la plantilla de ADN junto con su derivado, incluidas las proteínas reguladoras y diferentes ARN, y el ADN nuclear no derivado, incluidos los glucógenos, el ADN mitocondrial y el ADN del cloroplasto en el caso de las plantas. Además, aunque los mecanismos no se entienden claramente, la transducción de señales basada en moléculas no derivadas de ADN que desencadenan la expresión génica puede desempeñar un importante papel heredado. En este contexto posgenómico, algunos autores conciben el genocentrismo genómico como un conjunto de estrategias de investigación más que como una teoría explicativa que considera a los *genes* como poseedores de la primacía causal (De Tiège y col., 2014).

De acuerdo con la visión de Charney (2012) y Griffiths y Stoz (2013), los nuevos efectos observados en la Posgenómica se pueden describir como efectos o anomalías, regularidades valiosas discernibles que apuntan en direcciones opuestas a lo esperado desde la perspectiva Genómica. Las observaciones realizadas en la Posgenómica requieren de explicaciones teóricas que todavía no existen. Vemos otro ejemplo de experimento como es el caso del proyecto ENCODE, que presenta una gran carga teórica al comienzo y que durante su desarrollo y sus resultados finales modifican los principios teóricos previos, modificando también la representación del *gen molecular*.

Por otro lado, Rosenberg (2006) sostiene, en cambio, que nada de lo que se ha descubierto en los detalles cada vez más complejos de la regulación de *genes*

proporciona una base para retractar o calificar la versión de Crick del DCBM. Este autor también defiende el papel de los genes como únicos portadores de información y argumenta que el mecanismo de modificación epigenética del ADN no es más que otra reivindicación de la versión de Crick. Esta es la visión compartida por una parte de la comunidad científica, sobre todo los partidarios de la edición génica como veremos a continuación.

#### 4.2.2. Genocentrismo y edición génica

Desde el punto de vista de la representación del *gen posgenómico*, la edición génica va en sentido contrario a la propuesta posgenómica que hemos analizado que es mucho más plural. La edición génica vuelve a abundar en la naturaleza determinista del *gen posgenómico* como secuencia de ADN para explicar la herencia de caracteres fenotípicos, comprometiéndose, al igual que lo defendido en la Genómica, con una noción discreta y material de *gen* que daría cuenta de esta herencia. Esta concepción determinista y a la vez reduccionista en torno al *gen posgenómico* está siendo ampliamente compartida por la comunidad científica que trabaja en edición génica. No habría pues una evolución del *gen molecular* al *gen posgenómico per sé*, manteniéndose la misma noción de *gen molecular* y los postulados genocentristas de la Genómica en la Posgenómica (Doudna y Sterberg, 2017: 125). Esta nueva perspectiva acrecienta la tensión recurrente en Genética entre los partidarios de la representación cualitativa del *gen molecular* conformado por un fragmento de ADN, defendido desde la Genómica, y los partidarios de un *gen posgenómico* más plural, diverso y cualitativo.

Desde los postulados más genocentristas y deterministas, se presenta la técnica CRISPR de edición génica como una metodología de corta-pega de un nucleótido en una posición concreta del ADN (genoma) capaz de resolver cualquier problema

genético (Ran y col., 2013)<sup>102</sup>. Esta técnica se basa en la asociación de un SNP (una variación simple de un nucleótido) con un carácter y el hecho de modificar un SNP mediante CRISPR lleva aparejado una correspondencia biunívoca de un carácter con un SNP (Irion y col., 2014; Kellis y col., 2014).

Este concepto está asociado al de mutación como fenómeno ligado a un carácter, pudiendo considerar el SNP como una explicación molecular del concepto clásico de mutación (Karki y col., 2015). Si bien existen claros ejemplos de casos de éxito (Wu y col., 2013; Glass y col., 2018), el CRISPR presenta la limitación de no poder corregir más de unos pocos SNPs a la vez [en la actualidad hasta 20 como hemos comentado (Wang et al., 2019)]. Por tanto, su aplicación de Genética en el caso de caracteres complejos con miles de SNPs implicados es muy limitada (Plomin, 2019: 133).

#### 4.2.3. Esencialidad del *gen posgenómico* como entidad material

Para parte de la comunidad científica, como se ha visto, el *gen posgenómico* se convierte en una nueva entidad material mucho más plural que el *gen molecular*, y puede consistir o estar determinado por ADN, ARN (en todas sus variantes ARNt, ARNr, ARNm, miARN, snARN, snoARN, piARN o lncARN), proteínas, ADN mitocondrial o glucógenos presentes tanto en el núcleo como en el citoplasma.

Giulia Rancati y colaboradores van más allá de este carácter plural defendiendo un nuevo concepto de *gen posgenómico*, con unas propiedades cambiantes que denominan esencialidades. Para estos autores, la esencialidad<sup>103</sup> del *gen posgenómico*

---

<sup>102</sup>La edición de genes en la línea germinal mediante CRISPR está considerada uno de los elementos más controvertidos dentro poshumanismo tecnocientífico o transhumanismo que aboga por transformar la condición humana mediante la tecnología en una suerte de nueva eugenesia del S. XXI. En su versión más radical, promueve el advenimiento de una nueva especie poshumana lograda por estos medios. Se pretende, al fin y al cabo, tomar en nuestras manos las riendas de nuestra propia evolución y, con ello, culminar un proceso de artificialización y ortopedización de toda la naturaleza (Diéguez, 2020).

<sup>103</sup>El concepto original de *esencia* (proviene del término griego *ousía*) se puede traducir como lo que es siendo. Este término es muy importante en la filosofía de Aristóteles y sus seguidores escolásticos y fue expuesto en el Libro IV de la *Metafísica* de Aristóteles. Se trata del ser que tiene una cosa en particular,

es una propiedad cuantitativa en lugar de un rasgo binario y debe medirse en una escala continua en relación con su función en una red de organización genética. La esencialidad genética en relación con un carácter no es una propiedad fija de un *gen*, sino que depende en gran medida del contexto ambiental y genético y puede ser alterado en el curso de la evolución tanto a corto como a largo plazo. Esta nueva perspectiva del *gen posgenómico* podría extenderse aún más al afirmar que ningún *gen* es absolutamente esencial, solo las funciones pueden serlo (Rancati y col., 2018). Además, esta esencialidad del *gen posgenómico* y la pluralidad asociada supondrá una mejora en su representación y en su relación con la realidad.

Estos conceptos emergentes en la Posgenómica abren nuevas posibilidades para la investigación fundamental en los estudios de herencia de caracteres. Algunos de los próximos pasos claves incluyen, a juicio de Rancati y sus colaboradores, la reevaluación de las esencialidades de los *genes* descritos a la luz de un contexto dependiente de su naturaleza cuantitativa no solo en los pocos organismos modelo sino también en organismos no modelo. Esta evaluación será fundamental para comprender la plasticidad evolutiva de las funciones celulares. Una vez que las cuantificaciones sistemáticas de la esencialidad génica estén disponibles para un gran número de especies, el próximo paso será entender cómo estos genes están interconectados dentro de la célula en lo que los autores denominan mapas de esencialidad genética que incluyen "todo el genoma" (Rancati y col., 2018).

#### 4.2.4. La perspectiva posgenómica en la interacción con el medio

En este nuevo contexto posgenómico derivado de la nueva representación del *gen posgenómico* diferentes autores como Lewontin o Jablonka también creen necesaria una revisión del efecto del medio en la naturaleza y expresión de este *gen*

---

la cualidad que no puedes perder sin dejar de ser tú mismo. Xavier Zubiri en su libro *Sobre la Esencia* realiza una capital aportación al tema (Zubiri, 1962).

*posgenómico*. La dicotomía genotipo-medio como mera suma de efectos es cuestionable en el nuevo contexto posgenómico (Lewontin, 1998; Jablonka, 2012; 2017).

Ya en 1948, McClintock afirmó que las variaciones genéticas podían surgir en respuesta a las señales ambientales. Lewontin, sin embargo, fue el primero en plantear directamente la interacción con el medio de una forma más compleja que la suma de efectos. Este autor defiende la presencia de un gran número de factores biológicos implicados en esta interacción (Lewontin, 1998: 116). Además, defiende una dimensión celular del efecto del medio en el desarrollo de los organismos y la expresión de los genes (Lewontin, 1998: 43). Para este autor “la célula ya no se concibe como una serie de engranajes y palanquillas, se la ve como un sistema de conexiones de señalización que permiten al *feedback* mantener estables los estados o ritmos de la propia célula” (Lewontin, 1998: 114).

Posteriormente, en la posgenómica ha habido numerosos estudios en diferentes organismos mostrando casos en los que las funciones genéticas han sido influenciadas por las condiciones ambientales, como la exposición a sustancias químicas, la disponibilidad de nutrición, el comportamiento materno, los factores patógenos o la temperatura. Estos cambios pueden prevalecer a lo largo de toda la vida útil y, a veces, parecen transmitirse a la siguiente generación e incluso a las generaciones posteriores (Daxinger y Whitelaw, 2010). Muchos de estos cambios son de naturaleza epigenética y promuevan la adaptación biológica del individuo a su entorno (Jablonka y Raz 2009). Herencia epigenética significa la herencia de ciertas formas de la regulación de la función del *gen* de una generación celular a la siguiente, e incluso, al menos en algunos casos, de un individuo de una generación dada a la siguiente (Daxinger y Whitelaw, 2010). Los recientes avances realizados en el marco de la epigenética (Jablonka y Lamb, 2005; Jablonka, 2012) han desvelado también que:

1. Es posible que nuevos fenotipos adaptativos puedan estar asociados con cambios epigenéticos que surgen en respuesta directa a los entornos ambientales.
2. Es posible que los cambios epigenéticos inducidos por el medio ambiente puedan afectar a las tasas de mutación genética. Si estos cambios epigenéticos son evolutivamente significativos o no es algo que se explorará más adelante.

Thagard y Findlay (2011) describen también los fenómenos epigenéticos como un claro ejemplo reciente que evidencia una nueva perspectiva en la interacción de los genes con el medio en lo relativo a la genética de las enfermedades mentales. Estos autores describen el epigenoma como un efecto combinado genético, epigenético y medioambiental.

Los cambios epigenéticos dan lugar a marcas epigenéticas especiales en la expresión del ADN de las células que están influenciadas por el medio. Juntas, estas marcas en la célula constituyen un estado epigenético llamado "memoria epigenética", ya que estas marcas generalmente se heredan de una generación de células a la siguiente, y también pueden heredarse de un individuo de una generación a uno de la siguiente (Holliday, 1987). Estas formas de herencia epigenéticas extra-genómicas, llamadas restauración genética, son fenómenos que implican que los organismos a menudo pueden reescribir su ADN sobre la base de los mensajes de ARN heredados de generaciones pasadas. Sin embargo, esta hipótesis, presentada por primera vez por Lolle y colaboradores (2005), llamada hipótesis de la "memoria caché de ARN", aunque no ha sido refutada, ha sido cuestionada por varios autores (Comai y Cartwright, 2005; Mercier y col., 2008). Además, los cambios epigenéticos son estables y autosuficientes, pero también reversibles (Rassoulzadegan y col., 2006). Esta herencia epigenética es menos estable que la herencia nuclear (genoma) o extra nuclear (mitocondria y cloroplástica), pero más sensible al medio ambiente y reversible.

En este contexto, se ha descrito la transmisión transgeneracional de información ambiental relacionada con la diferencia de temperaturas en el nematodo

*C. elegans* (Klosin y col., 2017). Además, otra reciente evidencia experimental analizando las huellas epigenéticas del ADN de los 6.500 veteranos de la guerra de Secesión Norteamericana y de sus 20.000 hijos, evidenció una transferencia intergeneracional de rasgos en humanos, algo que puede ocurrir por métodos bien conocidos, como la herencia genética o la herencia cultural, como el aprendizaje (Costa y col., 2018). Estos resultados evidencian un mecanismo de herencia diferente, la epigenética, en el que una exposición ambiental (en este caso el hambre o el estrés) inducen cambios moleculares en los gametos que, a su vez, afectan a la salud o conducta de sus descendientes (Vagero y Rajaleid, 2017; Costa y col., 2018).

Por otro lado, se ha descrito la influencia de las variaciones genómicas en la tasa de metilación del ADN (epimutaciones) en regiones no codificantes. Analizando el genoma completo y la secuenciación del metiloma completo, Jiang y colaboradores (2014) sugirieron que las tensiones ambientales podrían acelerar la acumulación de nuevas epimutaciones (cambios en el estado de metilación de la citosina). Otro campo muy nuevo es la regulación epigenética del ARN, llamada epitranscriptómica. Este efecto posgenómico también está influenciado por el medio (Saletore y col., 2012).

Otros autores, en relación a la influencia del medio ambiente en el material hereditario, también han indicado las implicaciones de los glucógenos en la transcripción y herencia del ADN. Estudios en animales y humanos han mostrado que determinados factores ambientales provocan cambios en la información genética que pasan de una generación a otra. Así se ha comprobado que el azúcar que toman los padres puede hacer obesos a sus descendientes o que la mala alimentación de los abuelos perjudicaría la salud de sus futuros nietos (Kaati y col., 2002). Estas moléculas se han descrito como involucradas en la expresión génica (Pilegaard y col., 2002; Churchley y col., 2007) y la transmisión de caracteres (Adeva-Andany y col., 2016). El metabolismo y el contenido de estas biomoléculas también están implicados en los mecanismos epigenéticos (Wang y Muscat, 2013).

Stotz (2008) defiende que en el contexto posgenómico se produce una mejor explicación de la famosa dualidad antes comentada de *nature vs. nurture*. La relación entre el genotipo y el medio ambiente también se ve afectada a la luz del nuevo contexto experimental. Para esta autora el ambiente no solo cambia la expresión de los *genes*, sino que también puede cambiar los *genes* en sí. Estos cambios se transmiten a los descendientes. En consecuencia, Stotz argumentó que el nuevo conocimiento de los mecanismos de expresión génica debería ayudar a liberar la "tensión entre naturaleza y crianza (*nature or nurture*) que se ha perpetuado en el concepto popular del *gen*" (Stotz 2006b; 2008). Además, Griffiths y Stotz describen el mecanismo de herencia con una doble naturaleza que le aporta plasticidad a la vez que fijación en la transmisión de la información genética. Por tanto, estos autores abogan por una investigación más profunda del efecto del medio en la herencia genética en la nueva perspectiva Posgenómica, criticando el reduccionismo que ha habido en torno a la investigación de la interacción entre *genes* y ambiente (Griffiths y Stotz, 2013: 228).

Los defensores de la edición génica abundan, sin embargo, en la inmutabilidad del *gen* como material hereditario en organismos vivos que únicamente produce una variación en su naturaleza mediante recombinación o mutación (Doudna y Sterberg, 2017: 185). Defienden pues el carácter determinista del *gen posgenómico* con una representación totalmente genocéntrica de la herencia que no se ve afectada por el medio. El genotipo constituido por los *genes* (fragmentos de ADN modificables) es el principal elemento en lo determinante a la herencia frente a la pasividad del fenotipo con un medio que únicamente modula su expresión en términos cuantitativos.

### 4.3. Intervención en la Posgenómica

#### 4.3.1. Experimentación en la Posgenómica.

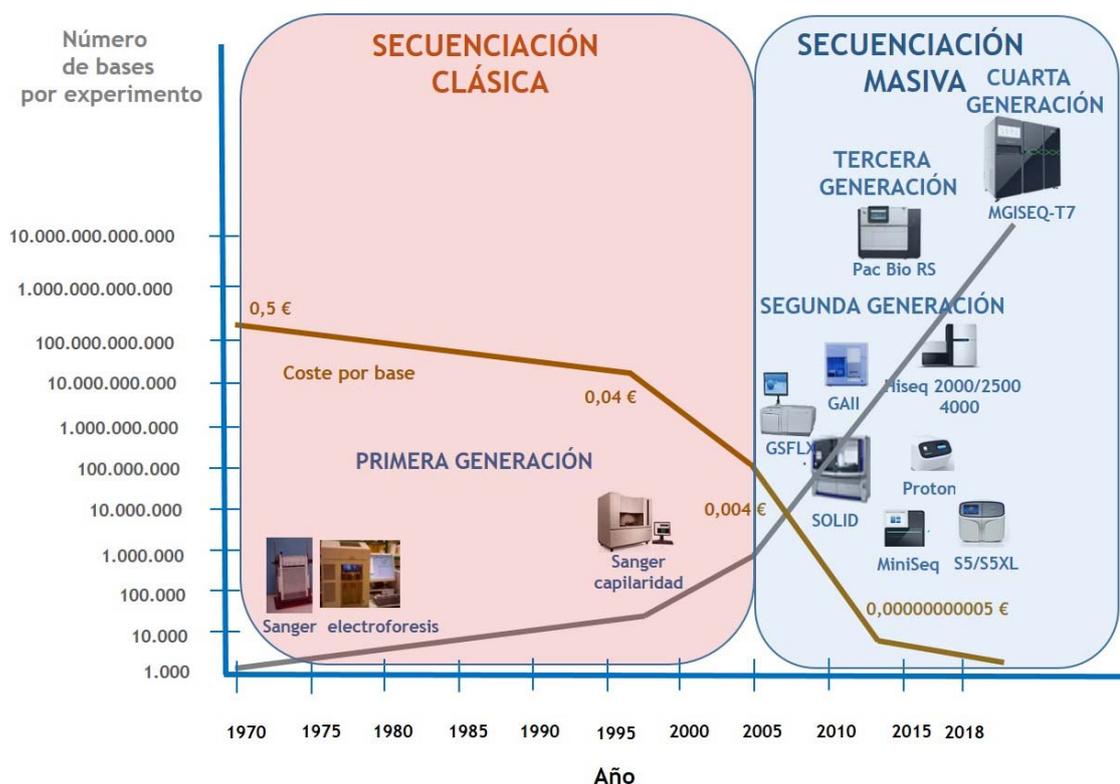
La investigación genética en la Posgenómica es un claro ejemplo de ciencia de laboratorio con una complejidad y particularidad inherente a su naturaleza

experimental mucho mayor que en el caso de la Genómica. La Posgenómica ha supuesto para la Genética una revolución a nivel de la práctica experimental. Tanto los nuevos laboratorios posgenómicos como los instrumentos a utilizar suponen un cambio cualitativo respecto a los usados en la Genómica. La experimentación en Posgenómica trae nuevos elementos fundamentales para la reflexión filosófica incluyendo la organización e interconexión de laboratorios y el uso de plataformas tecnológicas, la medición de los datos y su posterior análisis. Además, en consonancia con la representación más plural del *gen* posgenómico, el objeto de estudio genético también ha cambiado de forma sustancial respecto a la Genómica.

#### ***4.3.1.1. Análisis masivo de genomas y transcriptomas y edición génica***

Dentro de la Posgenómica tenemos que destacar, como principal rasgo característico desde el punto de vista de la experimentación, la incorporación de nuevos instrumentos específicos de análisis masivo, tanto de ADN como de ARN además de las proteínas, que presentan, sin embargo, un elevado coste. Estas nuevas aproximaciones metodológicas, así como la creación de bases de datos con miles de millones de datos ofrecen una nueva perspectiva en la Genética como ciencia de laboratorio.

En los años 70, como ya vimos en el capítulo 2, se inició la carrera de la secuenciación del ADN mediante el método Sanger, que usaba dideoxinucleótidos que interrumpían la polimerización del ADN dando lugar a fragmentos de diferente longitud a partir de los que se deducía la secuencia con un coste aproximado de 0,5 € por base (Sanger y Coulson, 1975). Posteriormente, a finales de los 90 se emplearon dideoxinucleótidos marcados con diferentes colorantes que se analizan mediante capilares, lo que agilizó la lectura del ADN permitiendo leer secuencias de hasta 1.000 bases de forma automática. Esta primera generación de secuenciadores tenía un coste promedio de 0,04 € por base y fueron empleados en las primeras fases del PGH (García-Sancho, 2010; 2012) (*Figura 9*).



**Figura 9.** Evolución de las técnicas de secuenciación de ADN respecto al número de bases obtenidas en cada proceso de secuenciación o carrera y el coste por base secuenciada. Elaboración personal a partir de datos obtenidos del National Human Genome Research Institute, <https://www.genome.gov/>.

Más recientemente, durante los primeros años del siglo XXI aparecieron las técnicas de secuenciación masiva (*high-throughput* en inglés) llamadas también NGS (*Next Generation Sequencing* en inglés)<sup>104</sup>. Estas nuevas tecnologías que generan miles de reacciones de secuenciación en paralelo se basan en la inmovilización del ADN en una superficie sólida, que disminuye los requerimientos de reactivos y la necesidad de clonar<sup>105</sup> los fragmentos de ADN, abaratando así el coste, que pasó a 0,1 € por millones

<sup>104</sup>Una descripción detallada de estas tecnologías de secuenciación masiva se puede encontrar en el capítulo 4 (*The Decoding of Eukaryotic Genomes*) del libro *Applied Bioinformatics* de Selzer y colaboradores.

<sup>105</sup>En la Genómica la necesidad de una clonación previa a la secuenciación limitaba la capacidad de análisis del ADN que tenía que introducirse en un vector para ser secuenciado. Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva de la Posgenómica evitando la clonación permiten analizar las cadenas de ADN directamente sin alterarlas.

de bases en 2013 (Brown, 2018: 93-94). A finales del siglo pasado se llevó a cabo la primera versión de estos nuevos secuenciadores de segunda generación mediante la plataforma GSFLX (Roche) utilizando la pirosecuenciación del ADN (Ronaghi y col., 1996). La plataforma GSFLX Titanium (Roche) es capaz de generar secuencias de hasta 700 bases, lo que la hacía adecuada para la secuenciación de genomas *de novo* antes de la aparición de los secuenciadores de tercera generación (*Figura 9*).

Otra versión de la secuenciación de segunda generación fue desarrollada en 2005 por SOLID/AB, que utiliza cuatro tipos de octámeros que emitían un tipo de fluorescencia que será registrada para posteriormente ser comparada y ensamblada en la secuencia final. Este tipo de plataformas en la actualidad están en desuso debido a su reducido rendimiento, elevado coste y sobre todo dificultad en la interpretación de resultados para análisis posteriores. Una tercera versión de las técnicas de segunda generación corresponde a la plataforma Solexa. Derivadas de esta tecnología las plataformas desarrolladas a partir de Solexa por Illumina GAI y posteriormente HiSeq 2000/2500, HiSeq X y HiSeq4000 ([www.illumina.com](http://www.illumina.com)), son más económicas que la pirosecuenciación y son más fiables en la secuenciación de las regiones homopoliméricas, pero la pequeña longitud de sus lecturas (entre 80 y 250 bases) las limita a ser aplicadas a casos de resecuenciación y de expresión de ARN. Estas plataformas son en la actualidad las más utilizadas debido a su robustez, menor precio (alrededor de 5 € por billón de bases) y mayor rendimiento de secuencias (*Figura 9*).

Por otro lado, otras plataformas de segunda generación desarrolladas posteriormente fueron las plataformas Proton y Miniseq, comercializadas por la compañía *Life Technology-TermoFisher* ([www.thermofisher.com](http://www.thermofisher.com)). Estas plataformas realizan hasta un millón de lecturas por ensayo y el coste de secuenciación por Mpb es de 10 € (de los más elevados), pero el coste del equipo es de unos 60.000 €, siendo de los más económicos. En la actualidad, sin embargo, estas plataformas de secuenciación

de bajo coste están en desuso debido a su falta de fiabilidad y robustez a pesar de su buen rendimiento (*Figura 9*).

Finalmente, en 2011, llega al mercado la tercera generación de secuenciadores, basados en la tecnología SMRT (*Single Molecule Real Time Sequencing*), destacando la plataforma PacBio desarrollada por la empresa *Pacific Bioscience* (<https://www.pacb.com/>). Estas técnicas están limitadas únicamente a la secuenciación de ADN. Consisten en la secuenciación a tiempo real de una molécula de ADN adherida a una superficie sólida, gracias al uso de dNTP con diferentes fluoróforos unidos. Además, más recientemente en 2018 se ha desarrollado la primera plataforma de secuenciación masiva de ADN con tecnología china denominada DNBseq™ basada también, al igual que PacBio, en análisis de fluorescencia de fragmentos de ADN en un secuenciador desarrollado por el BGI (Beiging Genome Institut) de Pekín llamado MGISEQ-T7. Este secuenciador, considerado de cuarta generación, es capaz de secuenciar hasta 60 genomas de humanos en un día con una capacidad de secuenciación diaria de 6 Terabites (TB) ([https://en.mgitech.cn/products/instruments\\_info/5/](https://en.mgitech.cn/products/instruments_info/5/)) (*Figura 9*).

Desde una perspectiva diferente, la introducción de la tecnología CRISPR en los laboratorios ha supuesto otra revolución posgenómica en la manipulación dirigida del ADN de una forma masiva en un gran número de laboratorios. En la Genómica, los ensayos de modificación genética mediante el uso de plásmidos bacterianos requerían células madres embrionarias además de una gran cantidad de retrocruzamientos y entrecruzamientos durante varias generaciones para conseguir líneas transgénicas. Este proceso podía durar años. Sin embargo, en el caso de CRISPR, la microinyección de CRISPR directamente en embriones de una célula, seguida de la implantación de los embriones editados genéticamente en el útero de la hembra, suponía la obtención de

estas mismas líneas transgénicas en alrededor de un mes, y utilizando una tecnología mucho más sencilla y fiable de llevar a cabo (Doudna y Sterberg, 2017: 146)<sup>106</sup>.

Los nuevos procedimientos metodológicos, como es el caso de los análisis masivos genéticos y de edición génica, producen nuevas soluciones procedimentales que a su vez producen nuevos problemas metodológicos y nuevos problemas empíricos que se resuelven con nuevos procedimientos metodológicos. Esta dinámica es muy frecuente en el caso del análisis de los nuevos efectos posgenómicos antes discutidos como la metilación del ADN o el ARN, la estructura del ADN o el contenido en glucógenos. Además, el estudio de un carácter fenotípico dado implica también unas dinámicas de retroalimentación de nuevos problemas metodológicos con nuevas soluciones que a su vez provocan nuevos problemas metodológicos.

James Reid y John Ross ilustraron en su trabajo sobre nuevas perspectivas de la Genética este proceso de refinamiento metodológico. Analizaron las diferentes metodologías aplicadas a lo largo de la historia de la Genética para el análisis de los 7 caracteres estudiados por Mendel en guisante (forma de la semilla, color de la semilla, color de la flor, forma de la vaina, color de la vaina, posición de la flor y longitud del tallo). Para estos autores, a partir de esta dinámica de refinamiento metodológico, las diferentes generaciones de científicos caracterizaron, por ejemplo, el color de la vaina

---

<sup>106</sup>Esta accesibilidad a la edición génica (transformación genética en términos genómicos) lleva aparejada un gran debate social y moral sobre su uso indiscriminado por ejemplo en embriones en humanos. En este contexto y de forma análoga a lo que había sido la Conferencia de Asilomar en 1975, en marzo de 2015, Doudna organizó una reunión científica para evaluar los riesgos de la edición génica en la manipulación de líneas germinales en lo que se denominó Foro de Napa (California, EE.UU.). Un grupo de 17 profesionales participaron en la reunión elaborando un manifiesto sobre el rumbo sensato que debería tener el avance de la ingeniería genómica y la modificación de células germinales, que fue publicado en la revista *Science* (Baltimore y col., 2015). Este grupo de científicos solicitó a la comunidad científica que se abstuvieran de intentar hacer cambios heredables en el genoma humano, como fue denunciado en 2015. Sin embargo, haciendo caso omiso a estas recomendaciones los experimentos del investigador Junjiu Huang de la Universidad Sun Yat-Sen en Guangzhou (China) había utilizado la técnica de edición génica CRISPR en embriones humanos por primera vez. Además, más recientemente en 2018 el investigador chino de la Universidad de Ciencia y Tecnología del Sur (SUST) en Shenzhen (China) He Jiankui afirmó haber traído al mundo a dos gemelas con ADN editado para resistir al VIH. Estos resultados no verificados por la comunidad científica supusieron la inhabilitación por parte de las autoridades chinas de este investigador (<https://www.technologyreview.es/s/10806/historia-del-primer-hombre-que-uso-crispr-en-embriones-humanos-y-lo-que-paso-despues>).

(amarillo/verde) como un factor A/a responsable del carácter, un alelo *Gp/gp*, un locus en el cromosoma 5 del guisante, o más recientemente en la Posgenómica como un factor de transcripción denominado *GLK* (Reid y Ross, 2011)

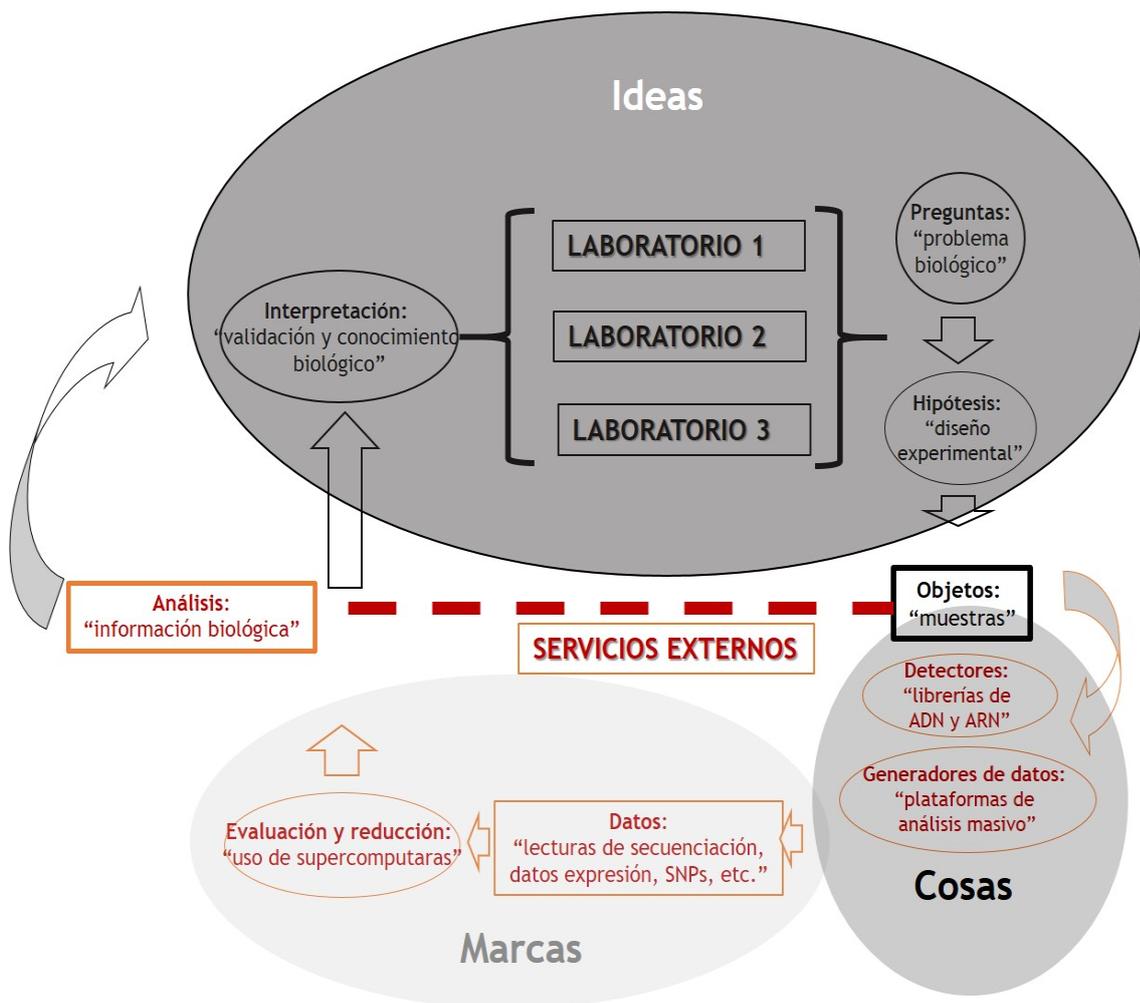
Este refinamiento metodológico es tendente al pluralismo y es muy frecuente en biología, como señala Hacking al describir la interacción entre la experimentación y la implementación de instrumentos. De hecho, Hacking al describir del uso de aparatos en experimentación pone el ejemplo de los *genes* “primero conjeturamos con que hay un *gen* de tal y tal tipo, y posteriormente desarrollamos instrumentos que nos permitan verlo” (Hacking, 1983: 215).

#### ***4.3.1.2. El laboratorio posgenómico: interconexión con plataformas tecnológicas y eliminación de errores***

La organización de los laboratorios es una cuestión que también marca la diferencia dentro Genómica y Posgenómica. El laboratorio además de lugar físico de trabajo provee la perspectiva de la actividad científica y experimental a sus miembros. Los experimentos genéticos pasan inexorablemente en la Posgenómica por la aplicación de estas herramientas de secuenciación y análisis masivo. Cada plataforma de ultrasecuenciación o de análisis masivo cuestan en torno a 1 millón de euros, un coste inasumible para la mayoría de los laboratorios. Además, fruto de la aplicación de herramientas bioinformáticas de análisis masivo, en estos momentos se dispone de trillones de datos genómicos de secuencias de ADN y ARN además de proteínas de miles de especies y probablemente millones de genotipos individuales secuenciados. Estos datos genómicos se organizan en mega bases de datos que deben ser también tenidas en cuenta por los laboratorios a la hora de validar sus experimentos y resultados.

En esta nueva organización de los laboratorios posgenómicos implica que, además de estar interconectados entre sí, deben de externalizar sus servicios a través de estas plataformas y supercomputadoras para los análisis informáticos cada vez más

complejos y con una cantidad mayor de datos para analizar. Destacamos pues dos niveles de actividad experimental, a nivel de laboratorios y de servicios externos de investigación. Siguiendo la taxonomía propuesta por Hacking (Hacking, 1992a), al analizar los elementos de un laboratorio posgenómico destacamos un nivel de complejidad mucho mayor que en el caso de los laboratorios genómicos (*Figura 10*).



*Figura 10. Organización e interconexión de laboratorios y plataformas tecnológicas en la etapa Posgenómica.*

En primer lugar, las “ideas” que se conciben en los laboratorios posgenómicos consisten, al igual que ocurre en los laboratorios genómicos, en una serie de preguntas que constituyen el problema biológico y que, a partir del conocimiento básico y las

teorías sistemáticas, conformarán un planteamiento biológico y el diseño del experimento, incluyendo las hipótesis genéticas iniciales.

Al describir las “cosas” de los laboratorios, tenemos que tener en cuenta la externalización de parte del trabajo experimental propio del laboratorio posgenómico. Las muestras biológicas que son el objeto de la investigación sirven de nexo de unión entre los laboratorios y los servicios externos de secuenciación y análisis bioinformático. Una vez preparadas estas muestras en los laboratorios deben ser enviadas a servicios externos de análisis donde se preparan las librerías en las que se incluyen los ADNs y ARNs listos para los análisis masivos de secuenciación. Estos análisis se realizan en plataformas tecnológicas externas que son los generadores de datos posgenómicos, en lo que sería el segundo nivel de los laboratorios posgenómicos. Además, tenemos que destacar, como generadores de datos, el desarrollo de plásmidos para los ensayos de edición génica. Esta tecnología de desarrollo de plásmidos está centralizada en una organización sin ánimo de lucro denominada Addgene (<http://www.addgene.org/>)<sup>107</sup> que consiste en un repositorio y distribuidor de plásmidos para (CRISPR).

Posteriormente, los datos generados en las plataformas son analizados informáticamente por otros servicios. Se trata de evaluar y reducir los datos brutos (millones de lecturas de secuencias de ADN y ARN) mediante análisis bioinformáticos para convertirlos en información biológica. Los resultados de estos análisis constituirían lo que Hacking considera “marcas” del experimento y son obtenidas normalmente en servicios externos.

Finalmente, los datos analizados (“marcas”) son enviados para una posterior interpretación y validación biológica en el laboratorio de origen, en lo que Hacking

---

<sup>107</sup>Con fecha de julio de 2021 había depositados en Addgene un total de 102.290 plásmidos que estaban siendo distribuidos a más de 5.600 laboratorios de todo el mundo además de disponer de 658 vectores virales para ser usados a partir de la colección de plásmidos.

califica como "ideas". Es en el laboratorio donde, a través de la interpretación y la validación, estas "ideas" se convierte en conocimiento genético.

Hacking describe el estilo de los laboratorios como estable, duradero y acumulativo. Estos estilos pueden desarrollarse o abandonarse, pero nunca refutarse (Hacking, 1992a). Se puede defender que lo que está sucediendo precisamente en la Posgenómica es un cambio de estilo en el laboratorio, cambio que afecta a la organización de los laboratorios y su interconexión con plataformas de medición y análisis, sin refutar los resultados llevados a cabo en los laboratorios Genómicos que eran mucho más limitados en cuanto a su capacidad de análisis.

El hecho de que la investigación se lleve a cabo tanto en los laboratorios como en servicios tecnológicos externos a los mismos puede traer consigo la generación de errores en el trasiego de muestras y datos. La intervención en la Posgenómica pasa por una concepción más interdisciplinar y comunitaria de la actividad científica. En este nuevo contexto más plural de organización de laboratorios y plataformas es necesaria una neutralización de las posibles desviaciones (*biases*) producidas en los laboratorios, las plataformas o en el tránsito de datos de las plataformas y los laboratorios en lo que serán las marcas del experimento posgenómico (Hansen y col., 2010). Estos sesgos o desviaciones pueden afectar a las estimaciones de expresión de ADN y ARN y, por lo tanto, es importante corregirlos en el análisis de datos de secuenciación masiva (ADN-Seq y ARN-Seq) para tener una interpretación biológica precisa de los datos (Roberts y col., 2011).

Davide Risso y colaboradores (2011) describieron sesgos importantes relacionados con el contenido de las bases de ADN guanina (G) y citosina (C), lo que demuestra la existencia de un fuerte contenido de GC específico de la muestra en los recuentos de lectura en los ensayos de ARN-Seq que pueden sesgar sustancialmente el análisis de la expresión diferencial. Por otro lado, Fernandes et al. (2010) aplicaron nuevos análisis estadísticos de la información para la caracterización y comparación

de redes de interacción proteína-proteína. Estos autores presentaron los resultados de un análisis a gran escala de estas redes. Al cuantificar los sesgos metodológicos de los datos experimentales, definieron un umbral de información por encima del cual se puede considerar que las redes comprenden propiedades macroscópicas consistentes, a pesar de sus pequeñas superposiciones microscópicas. Sonenson y Robinson (2018) han analizado también el problema de las desviaciones en los ensayos a nivel transcriptómico derivadas de las técnicas de análisis a nivel celular (single cell RNA-Seq, scRNA-Seq). Estos autores hacen hincapié en la necesidad de realizar controles de calidad y analizar muestras control de referencia.

Para Hacking la regularización o estandarización de un fenómeno consiste en poder identificar por lo menos algunas de sus propiedades causales y depende del conocimiento de las mismas. La manipulación de un fenómeno y la eliminación de errores o desviaciones son fundamentales para su posterior análisis teórico. Hacking reflexiona, en uno de sus primeros artículos, sobre los resultados experimentales obtenidos gracias a complejos instrumentos como es el microscopio electrónico o el microscopio acústico. Hacking insiste en distinguir un dato válido y un artefacto creado por ese aparato. Pone como ejemplo las aberraciones producidas en la microscopía luminosa básica, teniendo en cuenta el funcionamiento del aparato. Otro ejemplo que pone es la tinción necesaria para los estudios celulares en microscopía luminosa (Hacking, 1981b: 307). Por tanto, los aparatos crean, aíslan o purifican los fenómenos y ahí está la habilidad del experimentador como observador y como analista de esos datos (Hacking, 1992a: 33). Esta eliminación sistemática de aberraciones y artefactos en el uso de instrumentos cada vez más sofisticados es una labor constante de los científicos a la hora de realizar sus experimentos en la posgenómica.

Cuando pone el ejemplo de los microscopios, Hacking resalta el interés en distinguir los artefactos de los objetos reales. Hacking distingue entre “ente real pero no observable” y “ente no real que es un instrumento de pensamiento” (Hacking, 1983:

231-232). Este último sería el caso de las nuevas plataformas de análisis masivo como instrumentos que nos permiten ver entidades reales como el ADN o los SNPs no visibles al ojo humano. La pregunta de si los resultados observables a través de estas plataformas son artefactos del sistema físico o si son una estructura real se debe de responder en términos de *coincidencia*. Los resultados coinciden con diferentes tipos de análisis y aparatos y son reproducibles porque son reales: “mi argumento de *coincidencia* simplemente dice que sería una coincidencia ridícula si dos tipos de sistemas físicos totalmente diferentes produjeran exactamente el mismo tipo de arreglo de puntos como ocurre por ejemplo en las micrografías” (Hacking, 1983: 232).

#### ***4.3.1.3. Nuevas orientaciones experimentales en el objeto de análisis genético***

A partir de la incorporación de nuevos instrumentos cada vez más sofisticados en los laboratorios, la Posgenómica se traduce también en una verdadera revolución en el objeto de la experimentación. Esta revolución metodológica consiste en la generalización de los estudios genéticos que se pueden llevar a cabo en todas las especies de organismos vivos con el mismo rigor que en las primeras especies modelos ensayadas, además de poder realizarse a nivel de individuos y células aisladas.

##### ***4.3.1.3.1. Experimentación con especies no modelo a nivel de individuos***

Los estudios de especies modelo han servido para comprender el desarrollo y los procesos biológicos de otros organismos más complejos o difíciles de estudiar o criar en laboratorio a lo largo del desarrollo de la Genética<sup>108</sup>. Sin embargo, debido al incremento en la accesibilidad de las nuevas tecnologías de análisis masivo y a la

---

<sup>108</sup>En la Genética Clásica las especies modelo fueron sobre todo el guisante *Pisum sativum*, la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* y el moho *Neurospora crassa*, en la Genética Molecular y la Genómica se incluyeron la bacteria *Escherichia coli*, la levadura de la cerveza *Saccharomyces cerevisiae*, el nematodo *Caenorhabditis elegans*, la mostaza *Arabidopsis thaliana* y el ratón doméstico *Mus musculus*, organismos considerados modelos por su fácil manejo y capacidad de análisis.

reducción de costes se pueden abordar en la Posgenómica estudios en especies no modelo con el mismo rigor que en las especies modelo.

Por otro lado, esta revolución posgenómica de las técnicas ha hecho que sean posible los estudios a nivel de individuo en un sinfín de especies. En la especie humana, por ejemplo, han sido secuenciados completamente hasta la fecha decenas de miles de individuos diferentes. En EE.UU. se ha creado la plataforma YETI (*Your Evidence Tailored Integration*: <http://yeti.princeton.edu/>) para la integración de datos de genómica funcional procedentes de experimentos en individuos aislados (Lee y col., 2018). Esta plataforma aúna los ensayos masivos de análisis del genoma y el transcriptoma con su tratamiento a nivel individual en seres humanos<sup>109</sup>. Las cosas, como indica hacking en su taxonomía, a estudiar en los experimentos son mucho más diversas y complejas en la Posgenómica que en la Genómica. Estas cosas a analizar en el laboratorio posgenómico muestran una pluralidad que era impensable en los laboratorios genómicos.

#### 4.3.1.3.2. Experimentación a nivel celular

De los 19.957 *genes* relacionados con proteínas presentes en el genoma humano, entre 10.000 y 15.000 están expresados en todas las células mientras que el número de *genes* expresados específicamente en células de algunos tejidos oscila entre 5.000 y 10.000 (ENCODE 2012; Harrow y col., 2012). En este contexto de complejidad, actualmente la perspectiva de análisis celular está liderada a nivel mundial por el programa del Instituto Nacional de la Salud (*National Institutes of Health, NIH*) de EE.UU. denominado *Human Biomolecular Atlas Program* (HuBMAP), que financia programas

---

<sup>109</sup>Derivado de esta aproximación individualiza se ha extendido el concepto de 'medicina personalizada' (Collins, 2011). Este autor en un anexo de su libro *The Language of Life: DNA and the Revolution in Personalized Medicine* describe hasta 15 distintos microchips de ADN (en español se podría traducir por micromatrices de ADN con miles de fragmentos incluidos en una microlaca) para pruebas personalizadas de enfermedades genéticas en humanos (Collins, 2011:350-355).

dedicados a las investigaciones en células individuales. Esta nueva perspectiva celular viene dada por un avance desde el punto de vista experimental no visto hasta ahora en términos de análisis de moléculas (ADN o ARN), análisis de imágenes obtenidas mediante microcopia y análisis informático. Además, desde un punto de vista estadístico, se ha desarrollado el test SpatialDE para analizar la expresión diferencial de genes (*Differential Expression*, DE) a nivel celular y espacial (Svensson y col., 2018).

De hecho, el conjunto de estas técnicas de secuenciación de ARN de células individuales, abreviado como scRNA-seq (*single cell RNA-Seq*) transcriptoma de una sola célula (Dong y col., 2017; Svensson y col., 2018; López y col., 2018), fue descrito como el descubrimiento del año por la revista *Science* en el año 2018. Estas técnicas, cuyo uso se ha universalizado desde 2013, permiten saber qué genes están activos en una célula, conocer su función, ponerle una etiqueta para seguirla a lo largo de su vida y ver cómo interactúa con otras células en un plano tridimensional.

Hace unos años estas técnicas permitían secuenciar, como mucho, cientos de células a la vez; ahora ya se pueden analizar varios cientos de miles de forma individualizada mediante estas metodologías de análisis de imagen. Laboratorios de todo el mundo reconstruyen en 3D célula a célula cada tejido y cada órgano de animales completos (Lieberman y col., 2018). A nivel celular es necesario destacar en la Posgenómica el proyecto *Human Cell Atlas* (atlas de células en humanos) (<https://www.humancellatlas.org/>) que pretende hacer un mapa de todas las células del ser humano (Rozenblatt-Rosen y col., 2017). Recientemente también Daniel Edsgård y colaboradores (2018) han presentado en línea con este trabajo de caracterización de células su trabajo sobre expresión génica en células simples. Si antes del proyecto Atlas Celular Humano se pensaba que había unos 3.000 tipos diferentes de células en el cuerpo humano, ahora se supone que hay 10 veces más. Esta iniciativa, que surgió en 2016 y que involucra a más de 1.000 equipos científicos de 58 países, aportará el primer mapa celular de 10 órganos humanos en 2022. Además,

la nueva técnica de criomicroscopía electrónica permite visualizar los especímenes biológicos directamente a una escala celular sin romper su estructura interna. Se realiza un uso combinado de microscopía electrónica de transmisión y criocongelación de las muestras (Nogales, 2016).

En estos momentos se están desarrollando también protocolos para el análisis celular de proteínas (Todorovic, 2017; Peterson y col., 2017) y miARN (Alberti y col., 2018) junto con los transcritos de ARN procedentes del ADN. Además, estos estudios a nivel celular se están extendiendo también a nivel de epigenoma. Recientes investigaciones han puesto en marcha un protocolo experimental para el análisis a nivel de célula individual de los procesos de metilación y mutación del ADN (Zheng y col., 2018; Vu y col., 2019). Además, en 2021 se ha conseguido por primera vez realizar estudios moleculares de secuenciación de ADN y ADNc a nivel de compartimentos celulares de forma separada (Oguchi y col., 2021).

En el caso de los análisis a nivel celular en los estudios genéticos vuelve a constatarse un desarrollo instrumental posterior al previo desarrollo de entidades o hipótesis teóricas. Los experimentos a nivel celular posgenómicos cambian la teoría genética y la representación del *gen posgenómico* como hemos analizado en detalle anteriormente. Por primera vez, los científicos son capaces de analizar una célula individual de un tejido concreto. Este hecho, hace que, a diferencia de los análisis de la Genómica, no haya una mezcla de células en los procesos de purificación y aislamiento del ADN, ARN o la proteína.

Esta especificidad en los análisis a nivel de célula aislada, está produciendo unos resultados novedosos que abundan en la pluralidad de los factores responsables de la herencia y la expresión de los fenotipos, que esta vez sí en la Posgenómica podemos analizar a nivel de célula concreta. Además, los análisis masivos (a nivel de ADN, sobre todo) generan una mayor cantidad de datos que además se pueden obtener a nivel de compartimento celular (núcleo, citoplasma o mitocondria) ampliando las

perspectivas que tienen los genetistas para el análisis de la herencia de caracteres en organismos vivos. Además, lo novedoso en la experimentación a nivel celular es el análisis de aquello que no es ADN, ya sea epigenoma, ARN, glucógenos, proteínas etc.

#### 4.3.2. Observación en la Posgenómica

La observación de los fenómenos experimentales en la Posgenómica es una actividad cada vez más compleja con múltiples variables en cuanto al objeto de estudio, la aplicación de metodologías y su análisis. En estos nuevos fenómenos de tipo físico-químico no hay una síntesis observable del proceso estudiado, sino que los datos se dan a través de unos códigos que provienen de las plataformas tecnológicas donde se hacen las secuenciaciones. No podemos observar directamente las secuencias de ADN a través de electroforesis o hibridación de sondas como ocurría en la genómica, sino a través de unos códigos procedentes de los ordenadores de las plataformas de secuenciación. El investigador utiliza la observación a través de aparatos cada vez más sofisticados como instrumento básico para el logro empírico de los objetivos científicos planteados.

##### *4.3.2.1. Observación y medición de datos como fenómeno codificado y creación de bases de datos: la nueva ciencia del Big Data*

Las nuevas metodologías de secuenciación y análisis masivo producen datos obtenidos mediante fenómenos físico-químicos conectados, aunque no son fruto de la observación directa ni del ADN ni del ARN. Tenemos que entender pues la ciencia molecular obtenida a partir de las nuevas tecnologías posgenómicas como un fenómeno codificado. Este fenómeno se basa en una serie de aspectos físico-químicos en los que no hay una síntesis observable del proceso estudiado pero que produce un flujo de datos computacionales que son los observables y medibles. Esta situación presenta importantes retos desde la perspectiva del pluralismo metodológico y su validez.

La acumulación de los datos de la secuenciación a lo largo de estos últimos años ha desencadenado el desarrollo de bases de datos inmensas a nivel genómico y transcriptómico. Las nuevas metodologías de análisis masivo producen millones de datos depositados en estas bases de datos que es necesario analizar y utilizar en la interpretación de los fenómenos. Incluso algunos autores como el filósofo Werner Callebaut caracterizaron esta biología de datos intensivos (*Big Data*) como un nuevo tipo de ciencia diferente de la llamada biología que se transformaría entonces en una ciencia de gestión de la información (Callebaut, 2012).

Podemos clasificar estas bases de datos genómicas en tres tipos: bases de datos primarias, que incluyen las secuencias de nucleótidos procedentes de resultados experimentales (NCBI GenBank, Entrez, EMBL o DDBJ) y las secuencias múltiples anotadas con la proteína a la que codifican (Uniprot y NCBI Protein Databases); bases de datos secundarias, con estructuras de proteínas (Prosite, Pfam e Interpro) o huellas de polimorfismos de ADN (PRINTS); y bases de datos terciarias, que incluyen los datos fenotípicos como PhenomicDB (Selzer y col., 2018)<sup>110</sup>.

Respecto a las bases de datos primarias, que son las más importantes en Posgenómica, en la *Figura 11* podemos observar la evolución del número de bases y secuencias incluidas en la base de datos primarias (de ADN) del NCBI (National Center of Biotechnology Information) del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (*National Institutes of Health, NIH*, en inglés). En los últimos 30 años se ha pasado de 1 millón de secuencias en la base de datos a casi 8 billones de secuencias (8.000.000.000.000), observándose un crecimiento exponencial similar al del número de secuencias almacenadas, de unas 8.000 en 1985 a los actuales 1,3 millones, tanto mediante

---

<sup>110</sup>Una descripción de detallada estas bases de datos se puede encontrar en el capítulo 2 (*Biological databases*) del libro *Applied Bioinformatics* de Selzer y colaboradores (2018) dedicado exclusivamente a los análisis de las bases de datos biológicas.

secuenciación clásica como mediante secuenciación de genomas completos a partir de 2003 (Figura 11).

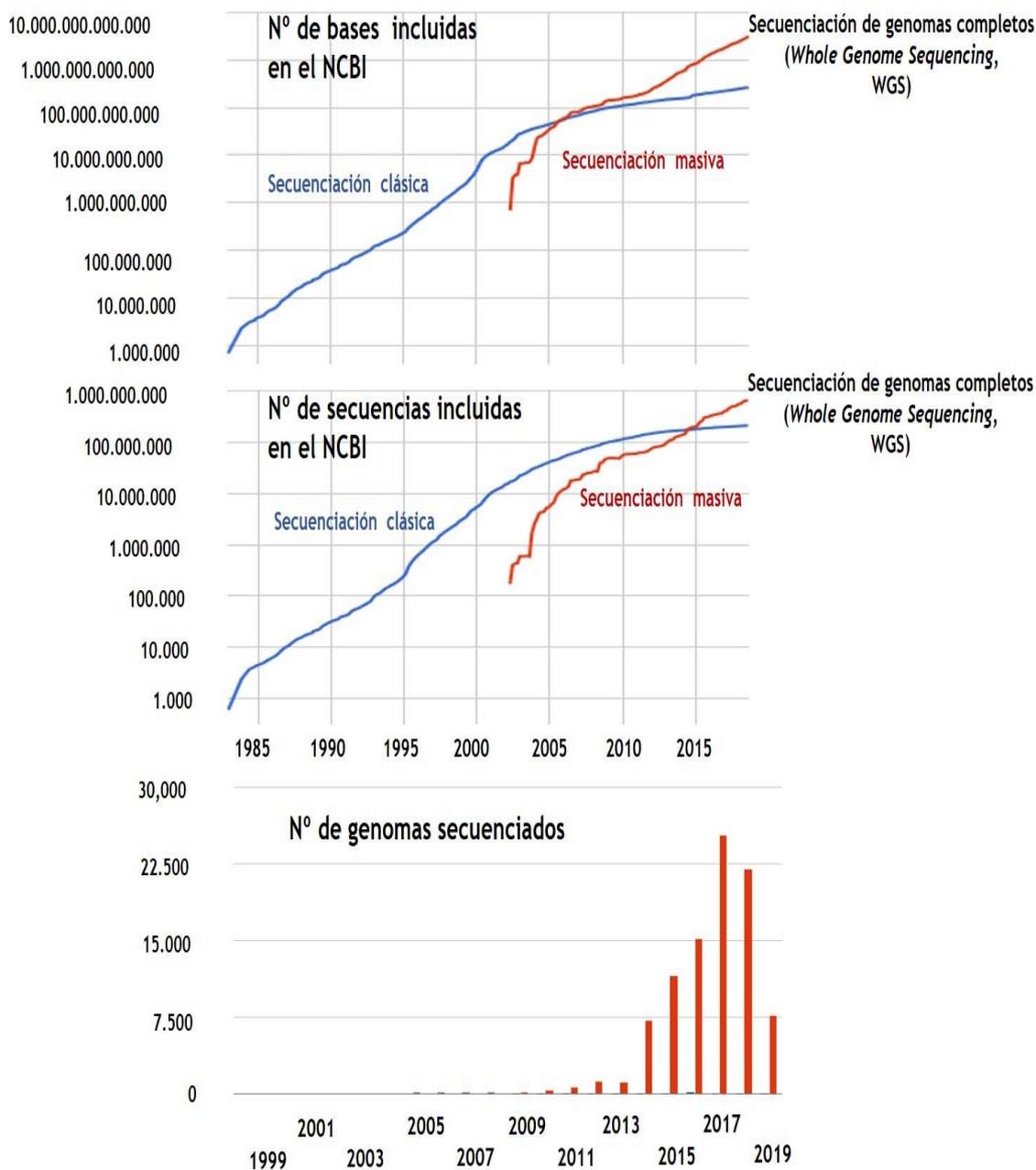


Figura 11. Evolución del número de bases y secuencias incluidas en la base de datos NCBI (National Center of Biotechnology Information) del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) y del número de especies secuenciadas según el Genome Online Database (GOLD), <https://gold.jgi-psf.org/>.

Las tres bases de datos genómicas más importantes son la mencionada norteamericana del NCBI (*National Center of Biotechnology Information*, [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)), la Japonesa KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, <https://www.genome.jp/kegg/>) y más recientemente la europea (*European Genome-Phenome Archive*, <https://ega-archive.org/>). Estas bases de datos genómicas en la actualidad siguen completándose en la presente Posgenómica.

Además, existen otras bases de datos más recientes. Una de las más importantes es la del Proyecto Herencia Mendeliana en el Ser Humano (OMIM) que incluye un catálogo de más de 15.000 genes ligados a enfermedades en humanos que se heredan en forma mendeliana. Se centra especialmente en la relación entre genotipo y fenotipo a la luz de las nuevas reflexiones posgenómicas derivadas del proyecto ENCODE. En 2016 se creó también la base de datos DASHR (*database of small human noncoding RNAs*) para aglutinar los miARNs identificados en humanos (Leung, 2016).

Más recientemente, también a nivel posgenómico, tenemos que destacar una base de datos celular que pretende revolucionar el conocimiento de la genética del ser humano a nivel celular. El *Human Cell Atlas* (HCA, atlas de células en humanos) (<https://www.humancellatlas.org/>) pretende hacer un mapa de todas las células del ser humano. Esta base de datos consiste en recopilar la información de la secuenciación de ARN en células individuales (Rozenblatt-Rosen y col., 2017).

Finalmente, otras bases de datos posgenómicas muy recientes son el *Human Protein Atlas* (Atlas de Proteínas en Humanos o también llamado *Proyecto Proteoma Humano*) comenzado en 2016, que pretende la identificación de proteínas en humanos mediante inmunohistoquímica y su localización a nivel celular (Thul y Lindskog,

2018)<sup>111</sup>, y el *Human Epigenetic Consortium* (IHEC), que pretende incluir datos epigenéticos derivados de la metilación del ADN y la modificación de histonas en humanos (IHEC, 2018).

Por otro lado, a nivel de interconexión de bases de datos en estos momentos las aportaciones de los científicos son cada vez más importantes. La iniciativa más importante en este sentido comenzó en el año 2008 con el repositorio denominado BioGRID (*Biological General Repository for Interaction Datasets*) para integrar en especies modelos proteínas e interacciones genéticas incluyendo ADN y ARN. (Breitkreutz y col., 2008). En su última actualización de 2017 contenía 1.072.173 interacciones genéticas y de proteínas, y 38.559 modificaciones postraduccionales anotadas de un total de 48.114 publicaciones (Chatr-aryamontri y col., 2017). Más recientemente Nuño-Cabanes y colaboradores (2020) han desarrollado una base de datos en levaduras que integra diferentes aproximaciones ómicas a nivel transcripcional, postranscripcional y traduccional.

La observación a través de instrumentos, sin embargo, no es tampoco tan simple como parece, ya que se realiza en muchas ocasiones a través de aparatos cada vez más sofisticados, como estamos comprobando en la Posgenómica. De ahí la importancia práctica de la extensión de los sentidos que proporcionan las plataformas de secuenciación masiva. Los datos no son fruto de la experiencia directa sino reacciones quimiluscentes que se traducen a bases de ADN. Las marcas de los experimentos son en la Posgenómica cada vez más complejas obtenidas en la mayoría de los casos en plataformas tecnológicas fuera de los laboratorios posgenómicos. Esta complejidad y diversidad necesita de nuevas herramientas de medición y análisis cada vez más potentes.

---

<sup>111</sup>Hasta la fecha se han identificado y localizado más de 100 000 proteínas en el ser humano (<https://www.proteinatlas.org/>) de las más de 1 millón potenciales.

#### 4.3.2.2. Desarrollo de algoritmos matemáticos específicos: el nacimiento de la bioinformática

En este contexto de *Big Data* es necesario destacar la implementación de nuevas herramientas de cálculo necesarias para la realización de este nuevo tipo de análisis. Una parte esencial de cualquier proyecto de análisis masivo de datos consiste en emplear adecuadamente algoritmos para su procesamiento y, en particular, algoritmos que permitan aprender de los datos mediante un aprendizaje automático, lo que se denomina en inglés *machine learning* (Rios Insuna y Gómez-Ullate, 2019: 39).

Ian Stewart en su libro *Mathematics of life* describe una sexta revolución en biología derivada de la amplitud de algoritmos desarrollados para los análisis genéticos de *Big data*. A su juicio, esta revolución en biología es similar a la de la invención del microscopio a finales del siglo XVI (1ª revolución); la publicación de la obra de Carl von Linné *Systema Naturae*, que establecía los conceptos de clase, orden, género y especie en 1735 (2ª); la publicación de *El origen de las especies* de Darwin en 1859 con su concepto de evolución de las especies (3ª); los trabajos de Mendel publicados en 1865 y el establecimiento de la Genética (4ª); o el descubrimiento de la estructura del ADN y el comienzo de la era molecular de la biología en 1953 (5ª) (Stewart, 2011: 389-392).

Estos nuevos algoritmos matemáticos están apoyados por el desarrollo de las herramientas informáticas, en lo que algunos autores como David Mount denominan la nueva disciplina científica de la Bioinformática. Esta disciplina se ocupa del análisis de datos obtenidos de forma masiva además de la creación de bases de datos con billones de datos que también son analizadas (Mount, 2004) <sup>112</sup>.

---

<sup>112</sup>Mount en su libro *Bioinformatics. Sequence and genome analysis* publicado en 2004 realiza un exhaustivo repaso del desarrollo de la bioinformática como disciplina científica.

Estos nuevos desarrollos matemáticos están también relacionados con la gestión de las bases de datos Posgenómicas. En este sentido podemos destacar el navegador de genomas de organismos vivos ENSEMBL que soporta búsquedas de genómica comparativa y proporciona herramientas para el estudio de la evolución, la variabilidad y la regulación del genoma ([www.ensembl.org/index.html](http://www.ensembl.org/index.html)) como un ejemplo claro de algoritmo utilizable para análisis de secuencias y búsqueda en mega-bases de datos genéticas. Hay que destacar también el uso de los nuevos desarrollos bioinformáticos para el análisis de proteínas obtenidas mediante análisis masivos, como es el caso del algoritmo Unipept (Mesuere y col., 2018).

Muy relacionada con el desarrollo de algoritmos es la disciplina dentro de los estudios genómicos denominada Meta-Genómica. Este meta análisis basado en desarrollos matemáticos fue inicialmente propuesto para el estudio del material genético obtenido de muestras ambientales (Eisen, 2007). Se procede al análisis de las secuencias de ADN para determinar la variabilidad de los diferentes microbios presentes. La Meta-Genómica se ha extendido rápidamente debido a la ya mencionada caída de los precios de secuenciación, además del desarrollo de nuevos algoritmos matemáticos capaces de integrar y analizar miles de millones de datos.

La medición de datos en Posgenómica debe realizarse como un flujo de datos computacionales que únicamente se pueden analizar a través de sofisticadas herramientas matemáticas e informáticas específicamente desarrolladas. A tal fin, los nuevos efectos experimentales de la Posgenómica han evidenciado también el carácter dinámico de los procesos genéticos. Jean-Charles Boisset y colaboradores plantean una representación física mediante diferentes algoritmos de la red de transcritos de ARN mensajero presentes en la célula (Boisset y col., 2018). En línea con este análisis dinámico, el embriólogo Pere Alberch ya propuso en los años 90 un modelo basado en los principios de la dinámica de sistemas para expresar las limitaciones del determinismo genético de los fenotipos (Alberch, 1991).

También hay que destacar el algoritmo INtERAcT que explota vectores de representación de palabras para el análisis masivo de artículos que abordan los aspectos genéticos de la Posgenómica. Este algoritmo analiza en un total de 12.500 artículos científicos palabras relacionadas con 10 tipos diferentes de cánceres analizando a nivel específico de cada cáncer las rutas metabólicas descritas en los artículos que están involucradas en el desarrollo de cada cáncer para conectarlas con las bases de datos genómicas de ADN de cara a analizar nuevas interacciones moleculares. INtERAcT puede aumentar la capacidad de comprensión de una enfermedad o proceso biológico específico utilizando las publicaciones especializadas de manera automatizada. Esta base de datos posgenómica integra datos moleculares a nivel de proteínas, metabolitos o de ADN relacionados con un determinado proceso biológico (Manica y col., 2018).

De acuerdo a la perspectiva dinámica propia de algunos análisis bioinformáticos, en estos momentos se están comenzando a desarrollar test estadísticos que combinan el análisis de imagen con la expresión génica a nivel de célula, usando técnicas de secuenciación masiva como RNA-Seq (scARN-Seq, single cell RNA-Seq). En este contexto el investigador Valentine Svensson ha desarrollado el test estadístico SpatialDE para analizar la expresión diferencial de genes (*Differential Expression*, DE) a nivel celular y espacial (Svensson y col., 2018). También a nivel celular el programa scmap proporciona un algoritmo que puede integrar los datos de RNA-Seq a nivel celular (transcriptomas completos) haciendo un agrupamiento de células con transcriptomas similares (Kiselev y col., 2018).

Los resultados bioinformáticos constituyen en la Posgenómica la fuente primera de datos de un experimento que deben convertirse en información biológica y conocimiento genético. Además, de acuerdo con Hacking estas observaciones mediciones no poseen en principio una carga teórica. Esta observación de datos bioinformáticos, constituye un aspecto clave de la actividad experimental en

Posgenómica independiente de la teoría. Incluso la observación de estos datos fruto de los análisis masivos está propiciando, como venimos defendiendo en esta tesis, cambios en la propia teoría y la noción de *gen* o genoma. Estos análisis masivos permiten una visión más amplia y plural de los fenómenos de herencia de caracteres en organismos vivos.

La observación es el elemento esencial de la experimentación y se puede definir como la habilidad que tiene el experimentador de identificar un dato interesante durante la medición de un fenómeno originado por un experimento controlado (Hacking, 1983: 195-196). En el contexto posgenómico esa observación y medición la realizan los científicos a partir de códigos procedentes de la secuenciación masiva de muestras y la aplicación de herramientas bioinformáticas cada vez más sofisticadas. Se hace pues si cabe más importante la labor del científico de identificar los datos interesantes originados en los experimentos controlados que generan millones de datos.

#### ***4.3.2.3. Genética Inversa y edición génica***

Desde el punto de vista de la observación y medición de datos, los experimentos de edición génica van en sentido contrario a la propuesta posgenómica que hemos analizado, que es mucho más plural y rica en las metodologías de análisis y sus variables.

La forma de observar y medir en los experimentos de edición génica es mucho más reducida limitándose a la forma de experimentar de la Genética Inversa (o Genética Reversa) analizada en la Genómica. En estos ensayos de edición génica se infiere la apariencia de una proteína y un fenotipo a partir de una secuencia de ADN. Se trata de investigar qué error y qué efectos se producían a partir de la modificación de las bases del genoma (la secuencia completa de ADN) (Doudna y Sterberg, 2017:

120-125). El estudio genético se realiza en la dirección del ADN al fenotipo contrario al de la Genética Mendeliana y la Genética Directa.

#### 4.4. Conclusiones

La nueva etapa Posgenómica es más pluralista que la anterior Genómica al comprometerse con una concepción del *gen posgenómico* mucho más plural y diversa. Respecto a la representación del *gen posgenómico* y su variación, por un lado, los resultados de ENCODE y los nuevos efectos experimentales parecen indicar que el material hereditario no depende exclusivamente de los *genes moleculares* del núcleo de la célula, sino de elementos que se encuentran en las células completas incluyendo toda su estructura y el citoplasma. Por otro lado, frente a esta visión plural del *gen*, la nueva revisión genocentrista que desde la Posgenómica defienden los partidarios de la edición genética con tecnología CRISPR reafirma la visión genómica del *gen molecular* como fragmento de ADN exclusivamente.

Además, para muchos investigadores posgenómicos, a diferencia de lo defendido desde la tecnología CRISPR, la variación del material hereditario puede ocurrir no solo como consecuencia de la recombinación genética y las mutaciones, sino que otros fenómenos biológicos también producen variabilidad y son heredables, incluyendo la epigenética, las mutaciones adaptativas o los glucógenos en un nuevo contexto de interacción del medio con el *gen posgenómico*.

También algunos autores atribuyen al *gen posgenómico* una esencialidad que implica una naturaleza que no es absoluta y unas propiedades cambiantes que dependen del contexto ambiental y genético y puede ser alterada en el curso de la evolución tanto a corto como a largo plazo. Una vez que las cuantificaciones sistemáticas de la esencialidad génica estén disponibles para un gran número de especies, el próximo paso, para estos autores, será entender cómo estos genes están interconectados dentro de la célula en lo que denominan mapas esencialidad genética que incluirían todo el genoma.

En este contexto más plural, la práctica experimental en la Posgenómica es una actividad cada vez más compleja con múltiples variables en cuanto al objeto de estudio genético, la aplicación de metodologías y la organización de los laboratorios interconectados con plataformas tecnológicas. El investigador utiliza la observación y medición de marcas del experimento a través de plataformas tecnológicas de secuenciación y edición masiva de ADN y ARN además de proteínas como instrumento básico para el logro empírico de los objetivos científicos planteados. Esta observación en Posgenómica debe entenderse como un hecho codificado y dinámico producido en unos instrumentos basados en complicadas interacciones físico-químicas.

La evolución de los instrumentos de análisis y medición posgenómicos, sin embargo, está más relacionada con la técnica que con la teoría y propicia una ampliación de la teoría. Las nuevas metodologías de análisis masivo producen millones de datos depositados en inmensas bases de datos, datos que es necesario analizar y utilizar en la interpretación de los fenómenos observados mediante el uso de nuevos algoritmos matemáticos para su análisis. La medición de datos en Posgenómica debe realizarse como un flujo de datos computacionales que únicamente se pueden analizar a través de sofisticadas herramientas bioinformáticas específicamente desarrolladas para este fin en la nueva disciplina científica de la Bioinformática. Además, las técnicas de edición genética han propiciado de forma masiva también la posibilidad de editar el ADN para su modificación en los lugares del genoma deseados en multitud de especies.

Al analizar el desarrollo de la Posgenómica y del *gen posgenómico* desde el realismo experimental de Hacking incidiendo en la forma en que se ha representado y se ha intervenido para conocerlo mejor, concluimos también que ha habido una gran influencia de los nuevos resultados experimentales en el desarrollo de la teoría y en el concepto de *gen* tanto en sus fundamentos epistemológicos como ontológicos, que pasamos a discutir en detalle en el siguiente capítulo.

## Capítulo 5. Implicaciones epistemológicas y ontológicas de la Posgenómica en el desarrollo de la Genética y el concepto de genoma posgenómico definido como *perfil celular*

A continuación, se explorará una nueva caracterización del marco experimental de la Genética y del concepto de *gen* y de genoma analizando las principales implicaciones epistemológicas y ontológicas que tienen los nuevos desarrollos de la Posgenómica desde el realismo experimental de Hacking.

### 5.1. Implicaciones epistemológicas de la Posgenómica para el desarrollo de la Genética

En primer lugar, se aborda la discusión filosófica evaluando las implicaciones epistemológicas derivadas de la Posgenómica desde la perspectiva experimentalista de Hacking. Se trata de indagar en las implicaciones en relación con nuestro conocimiento de la realidad genética y en las aproximaciones para conocer esta realidad. Además, se pretende evaluar y criticar el conjunto de problemas que presenta el proceso de producción de conocimiento en torno a la herencia de caracteres en organismos vivos analizando los métodos que se emplean y las formas de validar este conocimiento. O, como describe Thagard, el análisis de las implicaciones epistemológicas como evaluación de las estrategias a seguir para mejorar nuestro conjunto de creencias en torno a una disciplina científica (Thagard, 1992: 19), en este caso la Genética.

#### 5.1.1. Extensión celular del genoma posgenómico definido como *perfil celular*

El desarrollo experimental posgenómico ampliamente analizado en el capítulo 4 de esta tesis implica tres cambios importantes respecto a nuestro conocimiento del *gen* como unidad responsable de la herencia de caracteres y del genoma como conjunto de *genes*:

1. La revisión del papel central del ADN como unidad discreta y estática de herencia asociada a un fenotipo, planteada en la Genómica.
2. La revisión del concepto de genoma como secuencia completa de ADN de un organismo localizado en el núcleo de la célula, que incluiría todos los *genes* de un organismo, y en su conjunto sería el responsable de la herencia de los caracteres.
3. La introducción de una nueva visión mucho más plural del genoma posgenómico como conjunto de factores responsables de la herencia determinado por el contexto de investigación.

Esta nueva visión del genoma posgenómico debe dar cuenta de lo que Brenda Maher denominó heredabilidad perdida (*missing heritability*), es decir, el porcentaje de variabilidad fenotípica en la herencia de algunos caracteres más complejos que no se podía explicar en los estudios genómicos del tipo de asociación del genoma completo (*Genome-wide association studies, GWAS*) (Maher, 2008). EL GWAS se basa en el análisis mediante secuenciación masiva de los genomas completos de seres humanos y sus variantes de pares de bases únicas (SNPs) para ligarlos a fenotipos concretos. Aunque presupone que con la identificación de todas las variantes del ADN se puede explicar la variabilidad fenotípica, la realidad es bien distinta habiendo una parte de esa variabilidad que no se puede detectar (Turkheimer, 2011).

En línea con la propuesta de heredabilidad perdida planteada por Maher, José Dávila-Velderrain y Elena Álvarez-Buylla (2015) describen del gran volumen de evidencias posgenómicas que hacen que la relación directa uno a uno genoma-fenotipo sea insostenible. Esta relación debe tomar en cuenta el papel orquestador de las redes regulatorias moleculares, que constituyen una relación genoma-fenotipo de muchos a muchos, y que explicarían mejor muchas observaciones paradójicas, además de brindar un marco formal para la interpretación de la masa creciente de datos moleculares

posgenómicos a nivel de ADN, ARN o proteínas fruto de las nuevas aproximaciones de análisis masivo. El propio ENCODE elevó, como se ha señalado, el número de *genes* en humanos de 19.957 a 60.253.

Para dar cuenta de esta heredabilidad perdida se han propuesto dos escenarios totalmente diferentes. Por un lado, un escenario genómico, continuista, donde la profundización de los estudios a nivel de ADN podría clarificar los efectos de las variantes más comunes del genoma con efectos muy pequeños, además de las variantes menos comunes del genoma con un efecto en el fenotipo o los efectos de dominancia o epistasis de diferentes regiones del genoma sobre otras (Manolio y col., 2009; Eichler y col., 2010; Yang y col., 2015). La edición génica con tecnología CRISPR abunda también desde la Posgenómica en este escenario genocentrista como propuesta de esclarecimiento de la heredabilidad de caracteres complejos a través de los estudios del ADN.

Esta representación exclusiva del *gen* como fragmento de ADN tiene un gran valor heurístico. Representa una forma de reduccionismo y mecanicismo en torno a los procesos de la herencia y de expresión de los caracteres fenotípicos que ha sido y sigue siendo muy útil para los científicos en la Posgenómica. Por un lado, conlleva un continuismo epistemológico originado en los años 50 y, por otro, proporciona unas elevadas dosis de determinismo genético que son muy útiles como recurso explicativo debido a su sencillez y facilidad en su comprensión.

El segundo escenario ha sido desarrollado por autores como Pierrick Bourrat y colaboradores, quienes para clarificar la heredabilidad perdida abogan por el estudio de elementos no derivados directamente del genoma. Concretamente los estudios epigenéticos serían los que complementarían a los estudios del tipo GWAs de cara a explicar la variabilidad fenotípica en estos caracteres complejos dentro de una población (Bourrat y Lu, 2017; Bourrat y col., 2017).

Desde la perspectiva del realismo experimental de Hacking defendida en esta tesis se aboga, sin embargo, por un abordaje más amplio del propuesto por Bourrat y sus colaboradores, incorporando los estudios epigenéticos, los estudios a nivel de estructura del ADN y las proteínas, el ADN extracromosómico, o el contenido en glucógenos en la célula como factores implicados en la herencia de algunos caracteres complejos. Se trata de clarificar la heredabilidad perdida de los caracteres complejos desde una visión más amplia del genoma.

A pesar de su diferente naturaleza, el denominador común de todos los efectos experimentales evidenciados en la Posgenómica como implicados en la herencia es su localización en toda la célula, tanto en el núcleo como en el citoplasma (ver *Figura 5* del capítulo 4). Este denominador común celular nos permite defender una dimensión celular del genoma posgenómico incluyendo todas las variantes del *gen posgenómico* que se extiende dentro y fuera del núcleo. La propuesta defendida en esta tesis consiste en la extensión celular del genoma posgenómico, entendido como el conjunto del material hereditario de un organismo incluyendo material genético (derivado o relacionado con el ADN) y no genético como la metilación del ADN, el ARN, los glucógenos o la estructura de estas moléculas. Este nuevo genoma posgenómico lo denominaremos *perfil*<sup>113</sup> *celular*.

El *perfil celular* como conjunto de factores responsables de la herencia de los caracteres posee un carácter más plural en comparación con el *gen molecular* o el genoma nuclear defendió en la Genómica, entendido únicamente como secuencia completa de ADN nuclear. Este *perfil celular*, como se ha comentado, incluiría los diferentes tipos de ADN (genómico, mitocondrial o cloroplástico) y ARN, además de la

---

<sup>113</sup>El término “perfil” en su tercera acepción según la Real Academia de la Lengua significa “conjunto de rasgos peculiares que caracterizan a alguien o algo”. Por tanto, para evitar confusión con el término genoma utilizado en la Genómica se propone este término asociado al adjetivo celular como el más apropiado para designar al conjunto de factores implicados en la herencia de los caracteres complejos en la nueva visión posgenómica.

inclusión de proteínas y otras moléculas como los glucógenos que también influyen en la herencia de algunos caracteres complejos.

Esta propuesta trataría de ampliar el objeto de estudio de la Genética en la Posgenómica. El objeto de estudio de una disciplina cambia a medida que lo hacen las teorías asociadas a esta disciplina. A lo largo del desarrollo de la Genética, el objeto de estudio ha ido evolucionando desde la observación de fenotipos o cromosomas en la Genética Clásica, hasta la observación de fragmentos de ADN de la Genómica. En la Posgenómica un nuevo enfoque celular sería más acertado para el análisis del genoma ampliando la perspectiva genómica. Este nuevo enfoque celular es posible gracias a los desarrollos metodológicos de la Posgenómica analizados en detalle en el capítulo anterior.

En línea con esta propuesta de extensión celular del genoma, Dávila-Velderrain y Álvarez-Buylla (2015) defienden un fenotipo celular fruto de la interacción de *genes* con redes de regulación génica (*gen regulatory networks*). Daniel E. Wanger y Allon M. Klein (2017) también discuten sobre el fenotipo celular y su análisis mediante secuenciación masiva de ADN y ARN a nivel de célula individual en lo que podríamos llamar perfiles celulares genómicos/transcriptómicos ligados a un fenotipo concreto. Finalmente, Juan C. Caicedo y colaboradores (2017) describen en su trabajo el uso de perfiles celulares basados en imágenes para la cuantificación de fenotipos celulares. Esta correspondencia entre un fenotipo y un *gen celular* realizado por estos autores sería equivalente a la correspondencia clásica entre un fenotipo y un genotipo. Por otro lado, la reciente terapia de reemplazo mitocondrial, también conocida como tratamiento de fecundación *in vitro* de tres padres, abunda en esta dimensión celular del genoma. Esta terapia consiste en la transferencia del núcleo del óvulo dentro de otro óvulo cuyo núcleo ha sido eliminado. Tras la fecundación de este óvulo modificado tendríamos un embrión donde el núcleo celular proviene de dos progenitores y el citoplasma de un tercer progenitor (Doudna y Sternberg, 2017: 262-263).

A partir del análisis epistemológico de los nuevos efectos experimentales posgenómicos podemos defender que la relación entre un fragmento de ADN (que sería la definición molecular del *gen*) y el producto de un *gen* no es directa, sino que puede ser indirecta y mediada por otros agentes (proteínas, ARN, ADN mitocondrial o glucógenos). La nueva teoría planteada aboga por una representación del genoma como un perfil celular dinámico con su carácter pluralista, sistemático y holístico, donde los sistemas genéticos y sus propiedades deben ser analizados en su conjunto y no solo a través de las partes que los componen. Este cambio en la representación del genoma como *perfil celular*, como se analizará en detalle a continuación, permitiría definir una nueva caracterización de las estrategias de investigación empleadas por los científicos más adecuada para el análisis genético con una dimensión celular. Esta nueva perspectiva experimental se caracteriza por la incorporación de nuevas metodologías de análisis celular aplicadas a los estudios genéticos que llevarían aparejadas nuevas formas de análisis de los datos obtenidos cada vez de una forma más compleja y plural al incorporarse los análisis a nivel de especies no modelo y de individuos.

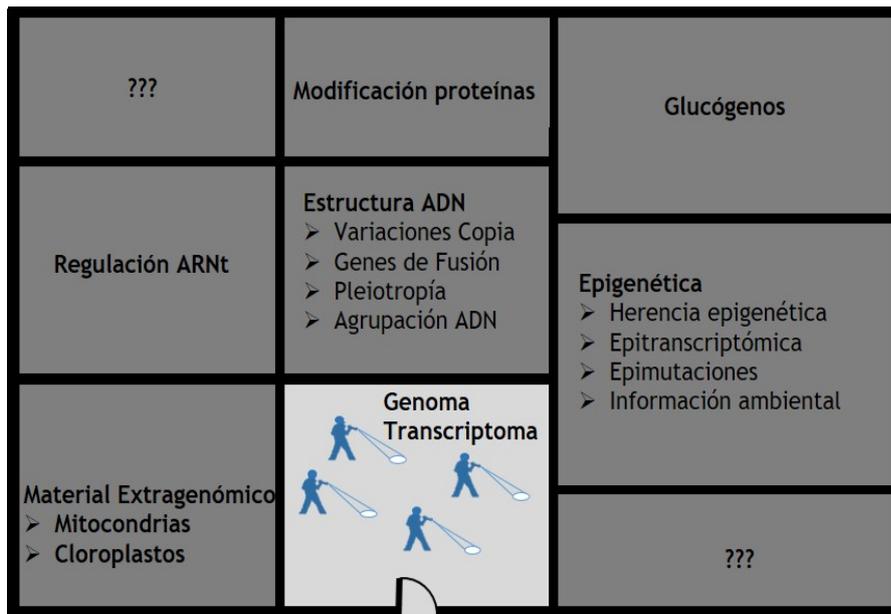
Esta visión posgenómica del genoma que complementa la visión genómica va a ser más útil para el avance del conocimiento acerca de la diversidad de factores implicados en la herencia de los caracteres. La extensión celular del genoma supone también una auténtica revolución epistemológica en torno a la experimentación en la Posgenómica que afectaría a la propia naturaleza de los laboratorios y su interconexión con plataformas tecnológicas. Se trata de realizar los estudios a nivel de ADN, ARN, proteínas o moléculas de reserva a nivel celular mediante plataformas de análisis masivo con supercomputadoras para los análisis bioinformáticos. Estos estudios incluyen también el análisis de las interacciones posibles entre las diferentes moléculas implicadas en la herencia de caracteres incluidas en el nuevo genoma

posgenómico celular definido como *perfil celular* en un nuevo contexto metodológico mucho más plural.

### 5.1.2. Pluralismo metodológico e indeterminismo epistémico en el análisis del *perfil celular*

El descubrimiento de la estructura del ADN abrió la puerta a los estudios a nivel de las moléculas relacionadas con la herencia de los caracteres en la Genómica. Estos estudios moleculares eran muy limitados en cuanto a la generación de datos en un experimento ya que permitían solo el análisis de una parte del genoma (ADN) y del transcriptoma derivado (ARNm). Podría decirse, empleando una metáfora, que los científicos usaban linternas, analizando solo aquellas regiones iluminadas de genomas y transcriptomas. Sin embargo, las nuevas metodologías de análisis masivo de la Posgenómica, capaces de producir una enorme cantidad de datos obtenidos mediante fenómenos físico-químicos conectados, permitieron obtener millones de datos genéticos en un experimento y poder analizar así de forma global un genoma o transcriptoma completo (*Figura 12*).

Siguiendo con la metáfora, las técnicas de análisis masivo de ADN y ARN además de proteínas de la Posgenómica, junto con las nuevas herramientas bioinformáticas de análisis de datos (en la nueva ciencia del *big data*) supusieron, por un lado, colocar un intenso foco en los estudios del genoma y el transcriptoma que permite una visión más completa y exacta a nivel genómico y transcriptómico (“permite analizarlos con una lupa” (*Figura 12*)). Esto hace que, en la mayoría de los casos, las investigaciones a nivel molecular continúen llevándose a cabo en estudios cada vez más exhaustivos del ADN y el ARN. Esta inercia en la investigación genómica se ha visto reforzada por los recientes enfoques de edición génica con la tecnología CRISPR.

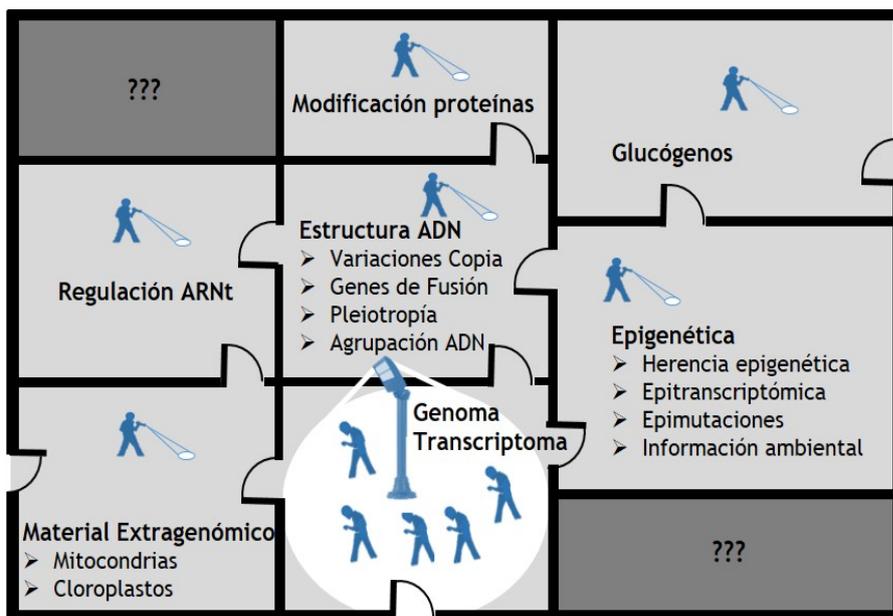


### Genómica



#### Descubrimiento de la estructura del ADN

- ADN recombinante
- Secuenciación ADN
- PCR



### Posgenómica



#### Técnicas de análisis masivo

- Aplicaciones Bioinformáticas
- Ciencia del *Big Data*
- Aplicaciones CRISPR

Figura 12. Representación del paso de la Genómica a la Posgenómica desde la perspectiva del pluralismo metodológico en torno a la investigación de los factores implicados en la herencia.

Sin embargo, en la Posgenómica se ponen de manifiesto también nuevos efectos moleculares que se traducen en una nueva forma de comprender los mecanismos de herencia y que muestra la necesidad de realizar análisis de datos no solo a nivel genómico y transcriptómico, sino de regulación epigenética, regulación del ARNt, análisis de material extranuclear, contenido de glucógenos o modificación de proteínas. Esta nueva forma de comprensión se está abordando a una escala mucho más reducida que los estudios genómicos y transcriptómicos. En estos nuevos campos experimentales los científicos vuelven a usar linternas para los análisis parciales al margen del potente foco que alumbra los estudios del genoma y del transcriptoma. Además, cabe la posibilidad de incluir en los factores ligados a la herencia de caracteres complejos otros elementos no descubiertos hasta la fecha (*Figura 12*).

Esta nueva perspectiva experimental, en consonancia con la extensión celular del genoma posgenómico, es más plural y evidencia lo limitado de los experimentos en Genómica previos a la etapa Posgenómica, que en buena parte se han limitado a manipular una sola causa con un también limitado modelo de explicación genética. Además del elevado número de factores a tener en cuenta en relación con la herencia de caracteres complejos en organismos y la existencia de otros factores no conocidos hasta ahora implicados en esta herencia, redundaría en un indeterminismo en torno al conocimiento de los procesos de herencia genética asociados al *perfil celular* asociado a un carácter. Este indeterminismo de naturaleza experimental y metodológica inherente a la Genética limitaría la capacidad de predicción de esta disciplina dificultando también la capacidad de modificar artificialmente los factores responsables de la herencia de caracteres complejos.

Este indeterminismo experimental es también compatible con el indeterminismo a nivel ontológico planteado por Robert Brandon y Scott Carson (1996). Estos autores consideraban que los fenómenos cuánticos que pueden intervenir en la producción de mutaciones genéticas concretas (referidas también por Miret, 2019: 81)

pueden generar procesos indeterministas relacionados con la herencia de caracteres. Además, en este contexto, Griffiths y Stotz describen un indeterminismo de tipo genético (*genetic undetermination*) para describir la relación entre las secuencias de ADN, la maquinaria de regulación y el producto de los *genes* en la Posgenómica (Griffiths y Stotz, 2013: 225-226).

En el análisis experimentalista de la Posgenómica, se observa cómo los científicos representan para intervenir en el mundo e intervienen a la luz de esta representación. Defiende también que, si bien por un tiempo fue posible sostener la fantasía de que hay una sola verdad hacia la que nos dirigimos, a mediados del siglo XX la crisis de la ciencia nos mostró que puede haber distintas maneras de representar los mismos hechos (Hacking, 1990). Sin embargo, el hecho de un mundo no-determinista no quiere decir que vivamos en un mundo libre de causa y efecto del que no podamos tener certezas. Puede haber una indeterminación asociada a un grado de certeza. El problema de la verdad tiene que ver más con nuestra habilidad para cambiar el mundo que solo con las representaciones (Hacking, 1990: 220).

## **5.2. Implicaciones ontológicas de la Posgenómica para la caracterización de la naturaleza del *perfil celular* y el establecimiento de nuevos principios teóricos en Genética.**

En segundo lugar, se analizarán las implicaciones de la etapa Posgenómica en el establecimiento de nuevos principios teóricos en la Genética y en el concepto de *perfil celular* entendido como conjunto de factores implicados en la herencia, es decir las implicaciones en relación con la esencia de la realidad genética y la herencia de caracteres y la esencia del concepto de *gen* como responsable de esta herencia. Esta realidad ontológica está relacionada con nuestra forma de representación en Genética tanto a nivel de *perfil celular* como de su interacción con el medio.

A partir de este momento, las discusiones acerca de la ontología de la herencia de los caracteres van a centrarse en el análisis del *perfil celular* como determinante de esta transmisión de los caracteres. En la discusión se sustituye el término *gen* defendido como responsable de la herencia tanto en la Genética Clásica como Molecular y en la Genómica por el término *perfil celular*.

### 5.2.1. El *perfil celular* como sistema holístico, estocástico y complejo

A la luz del nuevo escenario posgenómico, las dos preguntas clave respecto a la representación del *gen* continúan siendo las planteadas por Baetu (2011) "¿Cuál es la naturaleza física de los genes?" y "¿Cómo determinan los genes el fenotipo?". Estas preguntas presentan respuestas radicalmente diferentes en los escenarios genómicos y posgenómico.

Para responder a la primera pregunta, consideramos el *perfil celular* como material hereditario capaz de reproducirse, cambiar y retener los cambios al igual que el *gen molecular*. Este genoma posgenómico con una dimensión celular incluye ADN, ARN, proteínas, ADN mitocondrial y glucógenos, que se transmitirá a los descendientes. Esta situación propicia que la recombinación genética y la mutación, reconocidas como formas únicas de variación, se extiendan con otras variaciones, incluyendo, por ejemplo, fenómenos epigenéticos hereditarios. Con respecto a la segunda pregunta, la relación entre el ADN y el producto genético es indirecta, está mediada y está sujeta a contribuciones reguladas de muchos actores, incluidos el ADN, el ARN y las proteínas. Además, el flujo de información es radicalmente diferente del descrito en DCBM, ya que la información genética puede ir de proteínas a ADN y ARN, o de ARN a ADN, además de verse influenciada por otras moléculas como el ADN mitocondrial o cloroplástico y los glucógenos (*Figura 13*).

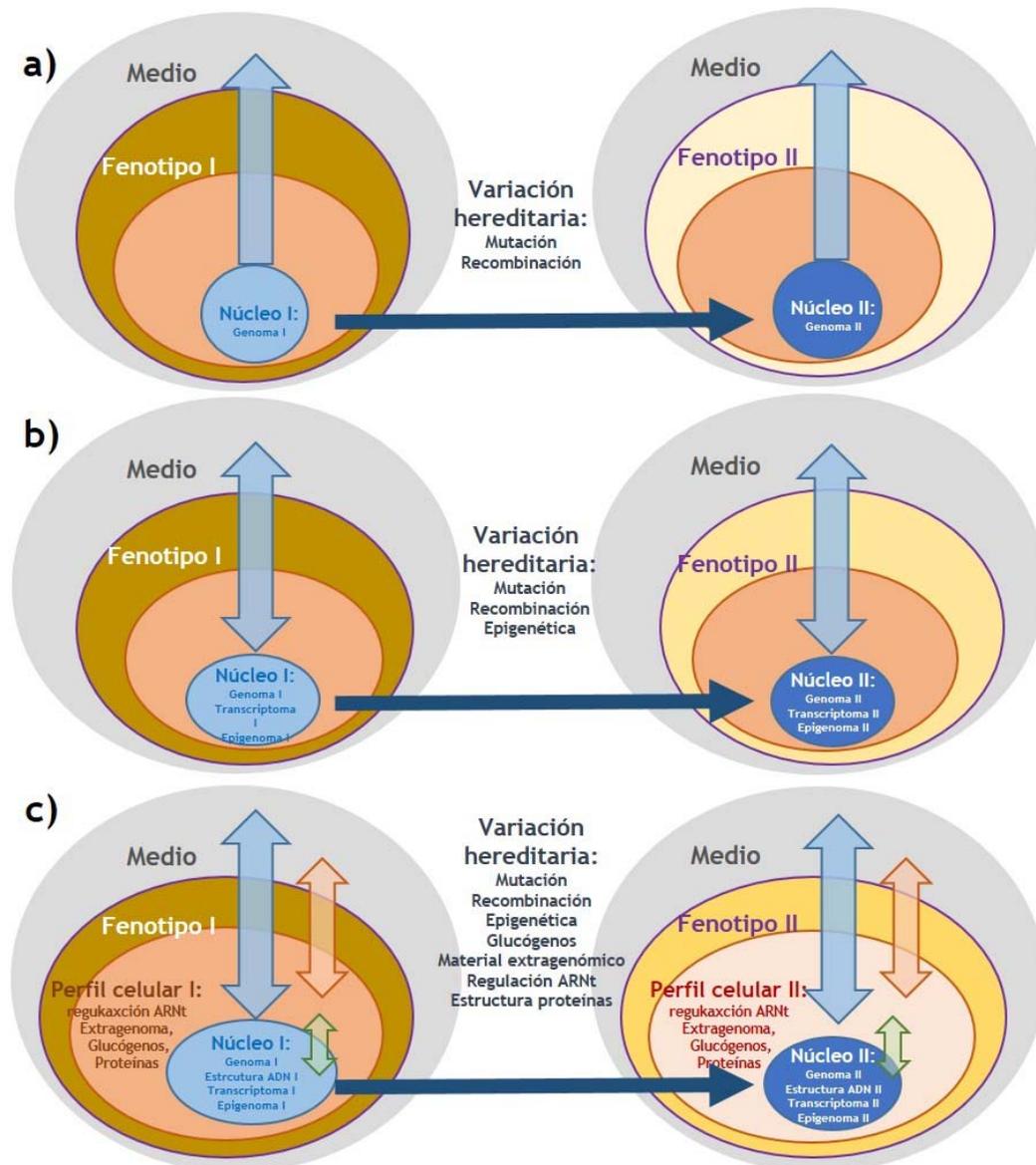


Figura 13. Representación del proceso de herencia de caracteres desde la perspectiva genómica (a), la perspectiva posgenómica defendida por Bourrat y Jablonka (b) y la perspectiva posgenómica defendida en esta tesis incorporando los nuevos efectos moleculares (c).

En este sentido, el *gen posgenómico* defendido por Bourrat y colaboradores (Bourrat y Lu, 2017; Bourrat y col., 2017) y Jablonka y colaboradores (Jablonka y Lamb, 2005; Jablonka y Raz, 2009) es más plural que el *gen molecular* dentro de un genoma nuclear que se modifica además de por la recombinación y por la mutación por otros factores celulares como la regulación epigenética. El ambiente influiría en estos mecanismos de regulación epigenética ligados a la herencia (Figura 13).

Sin embargo, el monismo en torno al ADN como única entidad involucrada en la herencia defendido desde la Genómica es hegemónico en las explicaciones de la transmisión de caracteres en organismos vivos. En la Posgenómica este monismo es defendido también desde la edición génica con tecnología CRISPR. Desde el genoma en el núcleo de la célula se transmite la información genética al fenotipo sin un efecto del medio en este genoma, que a su vez pasa a la segunda generación con modificaciones genéticas derivadas únicamente de la recombinación genética o la mutación (*Figura 13*).

Sin embargo, la Posgenómica propicia desde los nuevos hallazgos empíricos nuevos desarrollos constructivos comprometiéndose con una concepción del *gen* incluso más diversa que la propuesta por Bourrat y Jablonka, al incluir en algunos caracteres complejos el contenido en glucógenos, la regulación del ARNt, la estructura postraduccional de las proteínas o el ADN extranuclear como factores ligados a la herencia en un genoma con una extensión celular. El medio puede afectar a estos factores de herencia celulares (*Figura 13*).

A nivel estructural, con los fenómenos de las variaciones copia-número, los *genes* de fusión, la pleiotropía o la agrupación del ADN en una cuádruple hélice se evidencia una ruptura de la colinearidad *gen*-proteínas. También, a partir de la regulación del ARNt, además del fenómeno genómico del *empalme alternativo*, es posible que surjan distintos productos genéticos de una misma secuencia de ADN. Por otro lado, a nivel funcional los fenómenos epigenéticos (la herencia epigenética de caracteres adquiridos, la epitranscriptómica, las epimutaciones, o la transmisión transgeneracional de información ambiental) propician diferentes fenotipos finales a partir de un mismo genotipo afectando así a la función del *gen molecular* como fragmento de ADN. También se observan funciones alternativas que puede tener una y la misma proteína. Mediante las modificaciones postraduccionales de las proteínas, en términos funcionales, es posible indicar que dos proteínas son distintas aun cuando sus

secuencias de aminoácidos sean idénticas, esto es, aun cuando ambas proteínas se deriven de un mismo *gen molecular*. Finalmente, la presencia de material extra-genómico y de glucógenos también afecta a la función de los *genes* propiciando diferentes fenotipos finales a partir de un mismo genotipo.

En el contexto de los nuevos desarrollos llevados a cabo en la investigación posgenómica, se puede defender un análisis realista experimental, según el cual se identifican varias categorías ontológicas del *perfil celular* como responsable de la herencia de los caracteres. Existen, por tanto, múltiples capas de regulación -nuclear, celular, ambiental- independientes de la secuencia de ADN que ejercen cierta influencia sobre la misma determinando sus propiedades funcionales y estructurales del *gen* (Figura 12). Describimos una capa de regulación al nivel de ADN, ARN y epigenoma en el núcleo, y otra citoplásmica incluyendo regulación del ARNt, contenido en glucógenos, ADN extranuclear o la estructura de las proteínas en el citoplasma. La especificidad de estas capas de regulación genética no se puede comprender sin integrar en las explicaciones los niveles alternativos de regulación biológica.

En línea con este argumento, Lewontin en su libro *Biology as Ideology: The Doctrine of DNA* describe las limitaciones de los estudios a nivel de ADN para solucionar muchas de las enfermedades que se describían *a priori* curables a través de los estudios moleculares. Para este autor muchos científicos presentaban dentro de una ideología predominante una relación demasiado sencilla entre causa y efecto a nivel de ADN (Lewontin, 1993: 85). Además, en concordancia con el carácter estocástico del *perfil celular* que se defiende en esta tesis, al referirse a los procesos relacionados con la expresión de los *genes*, Lewontin destaca que “ante la extrema complejidad de estos procesos ... el gran problema es que no hay una manera única de definir las partes y sus conexiones”, añadiendo que “el organismo no está determinado ni por sus propios *genes*, sino que lleva la señal de procesos fortuitos. El organismo no se elabora a sí mismo sobre la base de informaciones contenidas en sus *genes* y ni siquiera en la

combinación entre informaciones de los genes y la influencia del medio" (Lewontin, 1998: 44).

Theodore J. Perkins y Peter S. Swain (2009) defienden también la estocasticidad intrínseca de las reacciones bioquímicas tanto extra como intracelulares. Las células de un tipo específico pueden asumir diferentes fenotipos heredables, ya sea en ausencia de una diferencia genética o ambiental asociada, o mediante el procesamiento de señales ambientales estocásticas no específicas. Estos hechos también hacen que una explicación mecanicista como la dada por el *gen clásico* y *molecular* sea cada vez más insostenible. La inevitable plasticidad del comportamiento celular y la robustez de las manifestaciones fenotípicas observadas exigen un modelo explicativo alternativo como es el dado en esta tesis doctoral.

Por otro lado, Erich Neumann-Held (2001) propuso por primera vez el cambio ontológico del concepto de *gen* pasando de ser considerado una sustancia a ser considerado un proceso. Este nuevo concepto de *gen* como proceso describía la ya incipiente teoría al final de la etapa Genómica de que en la expresión del *gen molecular* como región "codificante" (ARNm) intervenían otras regiones del genoma "no codificantes" (miARN, sARN, etc.) (Neumann-Held, 2001). Más recientemente, Portin (2015) propuso cambiar el concepto del *gen* como un fragmento de ADN a un concepto más amplio que involucra diferentes moléculas de ADN, ARN y proteínas. Por estas razones, muchos autores han descrito un cambio de paradigma en esta era, aunque lo han hecho sin una clara identificación de anomalías en la teoría o una propuesta clara.

James A. Shapiro (2011) ha abogado también por entender los cambios genómicos como un proceso celular activo y regulado cuestionando así la validez del determinismo genómico. Además, señala la posibilidad de que exista cierto grado de modulación y regulación direccional en la variación genética. Para Shapiro, desde una perspectiva más general, podría afirmarse que no todas las variaciones heredables

relevantes a nivel evolutivo se fundamentan en la secuencia del ADN: existen variaciones no genéticas heredables que poseen cierto grado de independencia de la secuencia del ADN y que pueden ser relevantes a nivel evolutivo. Este autor ha defendido la posibilidad, además, que las mismas variaciones epigenéticas pueden afectar a la estabilidad misma del ADN, ya sea alterando las ratios de mutación (mediante la desafinación espontánea, dado que la citosina tiende más a mutar en timina cuando la primera está metilada), de recombinación (alterando la estructura de la cromatina) o afectando a la estabilidad de los elementos transponibles.

La biología de sistemas ha sido un enfoque que también considera la expresión del *gen* como un proceso. El término biología de sistemas se usa para describir una variedad de investigaciones que intentaron responder a los desafíos de la biología en la etapa Posgenómica. La biología de sistemas intenta comprender los sistemas vivos mediante el estudio de las interacciones dinámicas (Olivier, 2006; Trewavas, 2006; Dupré, 2004; Powel y Dupré, 2009). En biología de sistemas, el *gen* se puede considerar una parte integral de un sistema jerárquico. Los *genes* asumen sus características, su naturaleza, como partes de un sistema dado, la célula, el tejido, el individuo, la población e incluso como partes del ecosistema (Ptashne y Gann, 2002; O'Malley et y col., 2005). Thomas Schilitt y Alvis Brazma (2006) también describen como mecanismo de organización genética una red de regulación de la transcripción a diferentes escalas.

Al margen de la biología de sistemas, Álvaro Moreno y Javier Suárez (2020) defienden la existencia de un nuevo paradigma en Genética y en Biología y una explicación de los fenómenos genéticos en términos de redes en cada una de las cuales existen unos mecanismos interconectados, aunando así las concepciones mecanicistas de la biología de William Bechtel (Bechtel, 2011) desde una perspectiva de la complejidad de la biología como fenómeno de la naturaleza. La organización de los sistemas biológicos combina procesos holísticos descritos en términos de redes y mecanismos. Moreno reivindica también la autonomía de los sistemas biológicos

(Moreno, 2017) que podríamos aplicar a nuestro concepto de *perfil celular* autorregulado como proceso. Además, coincidiendo con la propuesta de *perfil celular*, Moreno y sus colaboradores defienden unos nuevos paradigmas de información genética, basados en diferentes subsistemas con conexiones a diferentes niveles de la estructura (Bich y col., 2016).

Por otro lado, esta concepción de *gen* como proceso molecular no está exento de críticas. Leny Moss (2001; 2003) sostiene que este concepto de *gen* como proceso en lugar de como entidad, dificulta su identificación y aumenta sustancialmente el número de elementos a tener en cuenta a la hora de analizar los mecanismos de la herencia de caracteres. Burian (2002) también defiende que el concepto de *gen* varía de unas disciplinas a otras y no es el mismo para la Genética Clásica que para la Molecular o la Genética Evolutiva. Sin embargo, destaca la necesidad de mantener el *gen* "nominal" (como nombre de algo, aunque no se corresponda con la realidad en todo o en parte) como un fragmento de ADN "anotado" en unas bases de datos con un fin epistémico. La cantidad ingente de información que existe en estas bases de datos biológicas, mucha de ella basada en este concepto "nominal" de *gen*, sería motivo más que suficiente para mantener el concepto "nominal" de *gen* (Burian, 2004). Este concepto "nominal" de *gen* es el que, como ya se ha comentado, subyace en los nuevos desarrollos posgenómicos de la edición génica.

Como venimos defendiendo, atendiendo al análisis realista experimental de la Posgenómica y en la dirección de la opinión de un gran número de filósofos y científicos, desde una reflexión de la organización ontológica, parece necesaria una redefinición del concepto de *gen* como un ente mucho más complejo que el *gen molecular* de la Genómica. Esta visión más plural de *perfil celular* supone un cambio en la estructura de la Genética que afecta al concepto de *gen* y de genoma y al flujo de información genética:

1. El material hereditario no dependería exclusivamente de los genes del núcleo de la célula, sino de las células completas, con toda su estructura y el citoplasma.
2. La relación entre un fragmento de ADN y el producto de un gen es altamente compleja, mediada por otros agentes fuera del fragmento de ADN, incluyendo la propia estructura del ADN y el ARN, las proteínas, el ADN mitocondrial o cloroplástico y los glucógenos (moléculas de reserva presentes en el citoplasma de las células), entre otros elementos.
3. La variabilidad de los factores hereditarios puede ocurrir no solo como consecuencia de las mutaciones, sino que otros fenómenos biológicos también producen variabilidad y son heredables, incluyendo los factores epigenéticos, las mutaciones adaptativas o el efecto del medio en contenido de moléculas de reserva como los glucógenos.
4. El medioambiente puede influir en aspectos celulares relacionados con la herencia de los caracteres además de en los mecanismos de regulación epigenética de esta herencia.

El nuevo concepto de *perfil celular* tiene un carácter mucho más pluralista, holístico y estocástico dentro de un genoma con una dimensión celular. El *perfil celular* incluye elementos como el ADN nuclear, el ADN mitocondrial o clorosplástico, los factores epigenéticos y los glucógenos que poseen una importancia desigual dentro de lo que sería el conjunto de factores relacionados con la herencia. Sin embargo, el ADN dentro de este *perfil celular* es la principal molécula, aunque no la única, de almacenamiento y transmisión de información genética.

Desde el punto de vista conceptual, siguiendo el criterio que usó Thagard para caracterizar el paso de la Genética Clásica a la Molecular, incluyendo el *gen* clásico y molecular como una evolución conceptual (Thagard, 1992: 153-154), puede defenderse

también que el paso del *gen molecular* al *perfil celular* supone una evolución de conceptos, y no una revolución. No es necesario en la Posgenómica ningún abandono notable de teorías, evidencias o métodos respecto a la etapa Genómica. Sin embargo, esta evolución conceptual presenta una mayor coherencia explicativa como se verá a continuación a la hora de explicar estos nuevos fenómenos experimentales evidenciados en la Posgenómica que desde el concepto de *gen molecular* no se pueden explicar.

### 5.2.2. Esencialidad del *perfil celular heredado y expresado*

El concepto de *perfil celular* es un concepto flexible de genoma, que cambia su valor semántico dependiendo del fin epistémico y la práctica científica, incorporando en algunos casos elementos externos al ADN. Además, en concordancia con la esencialidad del *gen molecular* propuesta por Rancati y colaboradores que defienden un nuevo concepto de *gen* desde un punto de vista múltiple y cuantitativo (Rancati y col., 2018), desde el realismo experimental propiciado por los efectos posgenómicos, podemos defender que el conjunto de factores implicados en la herencia se podría caracterizar como un *perfil celular heredado* (correspondiente a células germinales) o *expresado* (correspondiente a células somáticas)<sup>114</sup>.

Algunas evidencias genómicas apuntan también a esta dualidad no admitida por la comunidad científica en ningún estudio genómico. Por ejemplo, a nivel de relación de bases de ADN A+T/G+C, en el genoma las proporciones en las células somáticas son similares mientras que en las germinales son un 15 % diferentes, sobre todo con una mayor proporción de T y una menor proporción de C (Griffiths, 2008: 271). Además, al

---

<sup>114</sup>Las células somáticas (del griego *somáticos* que significa corporal) son aquellas de las que se componen el cuerpo de los organismos vivos superiores, plantas y animales, que en el caso del ser humano pueden llegar a los 50 000 millones (Doudna y Sternberg, 2017: 221-222) que se diferencian de las células germinales (cientos o unos pocos miles en el caso del ser humano) (del latín *germen*, yema o brote) cuyo genoma se hereda a la siguiente generación e incluye en animales a los óvulos y espermatozoides así como a las células madre de las primeras fases del desarrollo embrionario.

clasificar los protocolos de terapia génica, se distingue entre terapia de células germinales (enfocada a la reproducción) y terapia de células somáticas (muy relacionada con la lucha contra enfermedades degenerativas o contra el cáncer) (Gonçalves y Paiva, 2017). Esta distinción también se ha utilizado a la hora de describir los desarrollos de la tecnología de edición génica donde los objetivos y las estrategias de los experimentos son diferentes dependiendo del tipo de células a editar: somáticas (ensayos fundamentalmente encaminados a la terapia génica) o sexuales (transformación genética de individuos) (Doudna y Sternberg, 2017)<sup>115</sup>.

Esta nueva caracterización del perfil celular heredado y expresado desde una perspectiva pragmática puede suponer planos de comprensión de los fenómenos de herencia más aclaratorios, frente a la explicación mecanicista y reduccionista de la Genómica. Esta nueva caracterización del *perfil celular* permite una mejor explicación para dar cuenta de fenómenos experimentales observados como es el caso de los efectos secundarios de la clonación, donde un *perfil celular heredado* ha sido sustituido por un *perfil celular expresado*. Por ejemplo, explicaría el síndrome conocido como *large offspring* (descendientes enormes) que hace que muchos animales clonados en estado fetal crezcan tres veces más que sus progenitores. Sus cuerpos de tamaño desmesurado tienen órganos alargados, lo que puede tener fatales consecuencias para las madres que albergan estos fetos (Chen y col., 2013). Este fenómeno puede deberse a la transferencia de un ADN de una célula adulta (genoma expresado), la cual se supone que pertenece a un ser adulto totalmente desarrollado, a una célula germinal (genoma heredado) mediante clonación lo que en inglés se denomina *somatic cell nuclear transfer* (transferencia nuclear de células somáticas). Un fenómeno similar derivado del intercambio de un genoma heredado por uno

---

<sup>115</sup>Para una revisión detallada ver los capítulos “El zoológico CRISPR” (dedicado a la edición génica de individuos en células germinales) y “Sanar al enfermo” (dedicado a la aplicación de CRISPR en el desarrollo de terapias génicas normalmente en células somáticas) en el libro *A crack in creation. Gene editing and the unthinkable power to control evolution* de Doudna y Sternberg (2017: 169-215).

expresado parece también ser el causante de que la clonada oveja Dolly a partir de una célula adulta de glándula mamaria en 1996 sufriera síntomas de envejecimiento prematuro que le produjo una muerte también prematura (Hill, 2014).

Desde la Genómica la explicación de estos fenómenos se basa en la introducción de un nuevo concepto de *gen improntado*, que es inactivado mediante metilación del ADN, perdiendo su funcionalidad durante la formación de los gametos y (Griffiths, 2008: 404-406). Estas explicaciones no son concluyentes y no han sido contrastadas experimentalmente en los casos mencionados debido a que no se ha determinado con exactitud la correlación entre un *gen metilado* y la manifestación del efecto. Sin embargo, a la luz de la distinción propuesta en esta tesis, ambos fenómenos experimentales pondrían de manifiesto que el *perfil celular heredado* de las células germinales es una entidad material diferente del *perfil celular expresado* de las células somáticas. La clonación de células germinales introduciendo un núcleo de una célula somática produciría la disrupción del genoma heredado original que estaría constituido en parte por otros elementos fuera del genoma y del núcleo de la célula.

### 5.2.3. La interacción del *perfil celular* con el medio y la nueva perspectiva evolutiva

En el nuevo contexto posgenómico, descrito en el capítulo 4, se hace necesaria también una revisión del efecto del medio en las propiedades y expresión de los factores responsables de la herencia. Para la Genética Clásica y Molecular y la Genómica, el genoma expresa la capacidad de un ser vivo mientras que el medio establece los límites. Además, el medio no puede modificar estos factores hereditarios que constituyen el genoma y se transmiten a la descendencia. Sin embargo, esta dicotomía genotipo-medio como mera suma de efectos es cuestionable en el nuevo contexto posgenómico. A partir de los nuevos efectos experimentales posgenómicos podemos deducir, como ya se ha comentado, que la variabilidad de los factores

hereditarios puede ocurrir no solo como consecuencia de las mutaciones y la recombinación, sino de otros fenómenos biológicos que también producen variabilidad y son heredables, incluyendo la epigenética, las mutaciones adaptativas o los glucógenos que sí están influenciados por el medio. El medio no solo cambiaría la expresión de los *genes*, sino sus características como factores responsables de la herencia. Este efecto del medio en el material hereditario provoca cambios estables que pasan de generación en generación. Ya no hay un orden jerárquico del ADN inmutable como delimitador de la herencia entre seres vivos, sino una serie de biomoléculas que forman parte del material hereditario en mayor o menor medida junto al ADN y que además están afectadas por el medio. El ambiente y el propio individuo pueden afectar a su propio material hereditario.

La conexión entre genotipo y fenotipo es mucho más pluralista en consonancia con la descripción realizada por Lewontin de la relación genotipo/fenotipo (Lewontin, 1998; Taylor y Lewontin, 2017). Esta conexión se basa en una causación compleja con una naturaleza probabilística realista con un efecto también complejo del medio sobre la expresión de este fenotipo. La Genómica, sin embargo, no incluye la posibilidad de la herencia de características adquiridas en la interacción con el medio y, sobre la base de la evidencia empírica publicada por primera vez describiendo los resultados de experimentos en conejos a los que cortaba las colas al nacer (Weismann, 1892)<sup>116</sup>, esta posibilidad ha sido negada. La nueva relación del *gen posgenómico* con el medio supone admitir una permeabilidad de la denominada “barrera de Weismann”<sup>117</sup>, donde

---

<sup>116</sup>Weismann en su libro *El Plasma Germinal* planteaba una teoría sobre la herencia mediante un modelo que unificaba herencia y desarrollo negando la herencia de caracteres adquiridos.

<sup>117</sup>Weismann establece un principio denominado “la barrera de Weismann” que se ha mantenido hasta ahora y que prescribe que la información hereditaria sólo se mueve desde los *genes* (en las células germinales) a las células somáticas del organismo, y nunca al revés (Whitham y Slobodchikoff, 1981). Desde mediados del siglo XX ha habido críticas a este principio establecido por Weismann. Ejemplos claros son transferencia horizontal de *genes* en procariotas o el efecto de agentes patógenos del medio como los retrovirus que transfieren genes entre especies, además de los distintos efectos posgenómicos analizados en el capítulo anterior.

los efectos causados por el medio pueden dar lugar a un cambio heredable en el genoma y transmisible a la descendencia.

Además, la influencia del medio en el *perfil celular* como genoma posgenómico, que se defiende en esta tesis, explicaría mejor el denominado principio del “fenotipo ahorrador” (*thrifty phenotype*) que evidencia la asociación entre una nutrición deficiente de la madre y el desarrollo posterior de enfermedades metabólicas de tipo genético en su descendencia que a su vez se pueden transmitir a una tercera generación (Hales y Barker, 2001). Es decir, un efecto del medio en la constitución de los *genes* del futuro adulto. Nessa Carey en su libro *The epigenetics revolution* también pone otro ejemplo, el efecto de la “hambruna holandesa”, que ocurrió en los Países Bajos en 1944 en las mujeres embarazadas. Según el momento del desarrollo del feto en que la madre sufrió la malnutrición, el niño resultante presentó unas determinadas enfermedades de tipo metabólico o coronario. Este efecto de naturaleza epigenética fue observado hasta en la segunda generación (Carey, 2012: 102-103). También ha sido descrita la influencia del contenido celular de glucógenos en la transmisión a la descendencia de caracteres complejos relacionados con enfermedades metabólicas como diabetes u obesidad (Wang y Muscat, 2013; Adeva-Andany y col., 2016).

Esta nueva perspectiva de la interacción del *perfil celular* con el medio, no compartida por los defensores de la Genómica y la edición génica, abre también las puertas a la revisión de la Síntesis Moderna de la evolución descrita en el capítulo 2. En este contexto Adam Wilkins destaca cómo, en organismos complejos, las direcciones evolutivas siguen siendo polémicas. Otras formas de restricción interna en el nivel epigenético y celular también pueden influir en esta evolución. Wilkins defiende que un conjunto de restricciones parciales por debajo del nivel de fenotipo, que denomina redes genéticas y que involucran genes y moléculas, influyen y canalizan el conjunto de posibles procesos evolutivos. El estudio de estas redes genéticas específicas debería conducir a una mejor comprensión no solo de los rasgos morfológicos que subyacen,

sino de los sesgos que influyen en las direcciones del cambio evolutivo: “una perspectiva de red puede ayudar a transformar la biología evolutiva en una empresa científica con mayor capacidad predictiva que la que hasta ahora ha poseído” (Wilkins, 2007: 500).

Dentro de la Síntesis Moderna, el marco neodarwiniano de la herencia ahonda en la naturaleza determinista del *gen* para explicar la herencia de caracteres fenotípicos en relación con el desarrollo y la evolución. Este marco se compromete con una noción discreta y material (molecular) de *gen* que daría cuenta de la herencia de los fenotípicos observados. El material heredado fue caracterizado como pangenes por Darwin, mientras que la Síntesis Moderna los caracterizó primero como *genes* y luego como fragmentos de ADN. Los únicos mecanismos de cambio que propiciarían las variaciones genéticas en el individuo en el modelo neodarwinista han sido la recombinación genética y la mutación.

La herencia y el desarrollo del fenotipo están sometidos a unas leyes naturales provenientes de su genotipo que son inmutables y fijan esta herencia y desarrollo de forma precisa e invariable y determinan la evolución de las especies. Las variaciones de los organismos derivaban de un proceso interno independiente de los factores circunstanciales derivados del medio exterior. Los cambios son consecuencia de modificaciones producidas en el momento de la concepción del individuo que se transmiten por medio del mecanismo de la selección natural (*Figura 14*).

La evolución adaptativa debe ser vista, desde la perspectiva de los defensores de la Síntesis Moderna en términos de cambios en las frecuencias de alelos de un *gen*. Los factores ambientales se considerarían incapaces de ejercer impacto alguno en las secuencias genéticas -la barrera de Weismann- por lo que no son relevantes a fin de comprender las dinámicas evolutivas de las poblaciones. Desde un plano molecular, los biólogos han equiparado la barrera de Weismann con el DCBM que afirma que una vez que la información pasa a las proteínas esta ya no puede retornar. La transferencia de

información es, en este sentido, unidireccional, va desde el ADN al ARN y de este a las proteínas, jamás al revés. Esta afirmación, como ya hemos mencionado, se ha puesto en duda a través de los descubrimientos de la epigenética: los organismos heredan algo más que las simples secuencias de ADN. Se ha demostrado incluso que esta herencia puede llegar a ser transgeneracional (hasta 4 generaciones) constituyendo un canal de información alternativo a la misma secuencia de ADN (Saze, 2008).

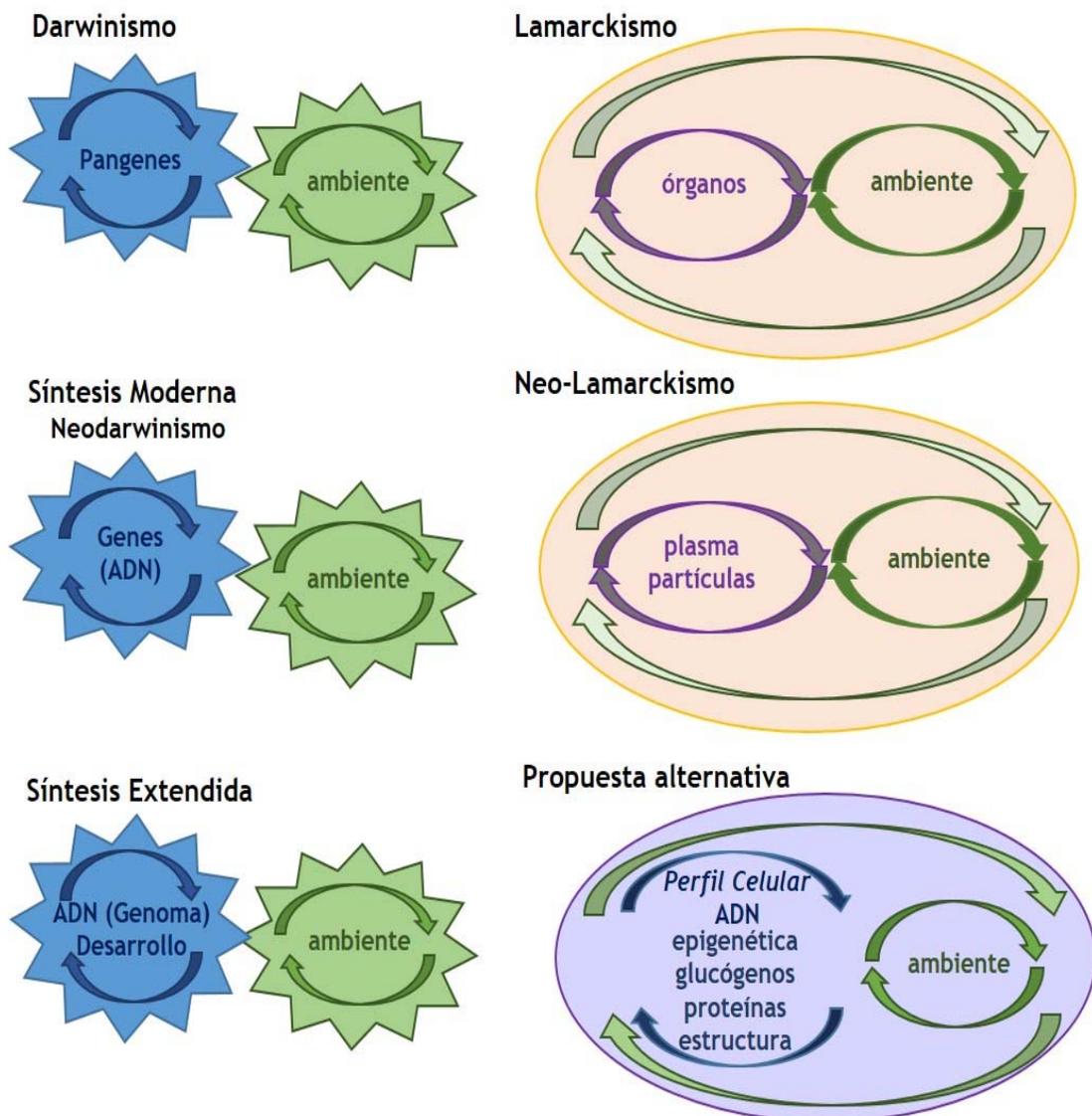


Figura 14. Representación esquemática de los mecanismos de evolución propuestos por Darwin y sus sucesores y Lamarck y sus sucesores junto a la propuesta alternativa defendida en esta tesis.

Uno de los principios básicos de esta Síntesis Moderna es que los *genes* constituyen la única fuente de variación heredable, es decir, solo ellos proporcionan el material sobre el cual la selección puede actuar para alterar las dinámicas evolutivas de las poblaciones: “a menos que la selección natural tenga variación genética sobre la que actuar, no puede dar lugar a un cambio evolutivo” (Dawkins, 1999: 52). Son, en definitiva, esas variaciones las que ocasionan las diferencias genéticas que en última instancia serán seleccionadas -o no-, incrementando así la frecuencia de los alelos que demuestren ser más ventajosos. El único tipo de variación que demuestra tener un impacto en las dinámicas evolutivas es, por tanto, la variación genética heredable y aleatoria resultado de combinaciones alélicas aleatorias generadas por medio de los mecanismos de reproducción sexual o los cambios aleatorios en las secuencias del ADN, derivados de mutaciones puntuales o estructurales.

Para Lewontin, sin embargo, el mecanismo neodarwiniano de la evolución implica la selección de variaciones genéticas ya existentes que enriquece las especies con algunos genotipos específicos y reduce la frecuencia de otros. Para los defensores de este neodarwinismo, la selección de un *gen* o un genotipo no puede darse si no está ya presente en un organismo o ha sido creado a través de una mutación o mediante recombinación (Lewontin, 1998: 104). Este autor critica esta visión reduccionista de la evolución y defiende la heterogeneidad de los organismos con estados que son resultado de muchas conexiones causales que se entretajan. A este autor le parece insólito que una variación normal producida en una de estas conexiones tenga un resultado en general muy significativo respecto al resultado final (Lewontin, 1998: 107). Para Lewontin, “la tesis de que el ambiente de un organismo es independiente de ese organismo y de que los cambios que se verifican en el ambiente son autónomos e independientes de los cambios que ocurren en el organismo es falsa” (Lewontin, 1998: 56). Como ya se ha comentado, los nuevos efectos experimentales de la

Posgenómica confirman en parte estas intuiciones de Lewontin descritas en su libro *Genes, organisms and environment* publicado en 1998.

Más recientemente, Vicente Dressino, David Depew y Bruce Weber han defendido una Síntesis Extendida de la Síntesis Moderna que incluye los procesos de desarrollo como fuente de variación (Dressino, 2010; Depew y Weber, 2013) (*Figura 14*). Esta Síntesis Extendida mantiene los postulados de la Síntesis Moderna que incluyen el proceso evolutivo como un proceso poblacional con una herencia basada en el ADN y una variación heredable que es gradual y se basa también en mutaciones, en buena medida en mutaciones puntuales aleatorias (Dressio, 2010; Futuyma, 2017).

La tecnología posgenómica de la edición génica vía CRISPR reforzaría también las tesis de la Síntesis Moderna y Extendida incluso proponiendo su verificación mediante la edición génica que podría controlar la evolución de los organismos modificando de forma dirigida su secuencia de ADN (Doudna y Sternberg, 2017: 257). En sentido contrario, sin embargo, para Jablonka los fenómenos relacionados con CRISPR en bacterias como fenómenos hereditarios ligados a la resistencia a estreses que están influenciados por el ambiente abrirían la puerta a nueva reinterpretación de la herencia de caracteres adquiridos, al modo que defendió Lamarck, en seres vivos (Jablonka, 2019).

La teoría de la evolución de Lamarck se basa en la herencia de características adquiridas, aunque no exactamente en una modificación de sus *genes*, un concepto no descrito en la época en la que trabajó Lamarck. Esta teoría evolucionista de Lamarck abre la posibilidad de que las condiciones exteriores puedan ser incorporadas a los organismos de manera permanente y hereditaria. Para Lamarck el medio era una parte principal de la naturaleza. Las características nuevas se adquirían a lo largo de la vida y se transmitían a la descendencia (Jordanova, 1984; 123-128). Desde el neolamarckismo el material heredado se caracterizaría como plasma o partículas. Este material heredado evoluciona en una relación *vis-à-vis* con el medio constituyendo un

mecanismo conjunto de variación que influye en el material hereditario y en la evolución de los organismos. Desde el lamarckismo y el neolamarckismo, sí se defiende una influencia directa del medio en los factores hereditarios, no aceptada desde las tesis darwinistas o neodarwinistas. Mientras que la selección de los genotipos más aptos que han aparecido mediante recombinación y mutación es la base de la teoría evolutiva de Darwin, la adaptación al medio de los individuos es la base de la evolución para Lamarck. Para Lamarck los procesos internos de variación del organismo y los procesos externos derivados de la influencia del medio están relacionados (*Figura 13*). Las teorías de Lamarck y sus seguidores combinan, para Daniel Labrador, dos finalismos: el adaptacionismo y el funcionalismo (Labrador, 2019). Esta doble perspectiva de adaptación y funcionalismos implica una clara teleología implícita en el proceso de evolución que no es compartida en esta tesis.

Sin embargo, la nueva perspectiva de la interacción del *perfil celular* con el medio defendida abre las puertas a la revisión tanto de la de la Síntesis Moderna como de la Síntesis Extendida de la evolución. Por un lado, se admitiría como material hereditario tanto los *genes* conformados por fragmentos de ADN como otra serie de factores ajenos al genoma los fenómenos epigenéticos, los glucógenos, o la propia estructura de las proteínas o el ADN que conformarían el conjunto de *genes posgenómicos* (*Figura 14*).

Las formas únicas de variación del genoma defendidas desde la Genómica y la edición génica en la Síntesis Extendida (mutación y recombinación) se extenderán con otras variaciones relacionadas con el nuevo concepto de genoma posgenómico celular. Este genoma posgenómico incluiría las variaciones del ARN, el ADNmt, además de la regulación epigenética, las variaciones en la estructura de las proteínas o la capacidad de almacenar glucógenos. La herencia de estos elementos responsables de la variación de los caracteres sí estaría influenciada por el medio contradiciendo así los postulados defendidos en la Síntesis Moderna y Extendida. Los factores circunstanciales

modificarían los principios establecidos para la selección natural a partir de una visión más plural de los procesos de selección y herencia que estarían afectados por el medio.

Por tanto, y en cierto modo en consonancia con una postura neolamarckiana, es posible admitir un efecto del medio en este material hereditario y una herencia de caracteres moleculares adquiridos en una relación *vis-à-vis* con el medio. Las variaciones genéticas generadas en el individuo no son independientes de los factores circunstanciales (el medio) como promulga el Neodarwinismo, sino que puede haber un flujo de información entre ambos sistemas (*Figura 14*). En este sentido, además de la mencionada regulación epigenética, un efecto posgenómico muy bien referenciado es el de la mutación adaptativa inducida, como el que sucede, por ejemplo, en la inserción de un transposón en el genoma del arroz inducida por el frío que provoca un aumento en la expresión de los genes de resistencia al frío (Naito, 2009). Estos resultados revelan que ciertos factores externos pueden ampliar la variación genotípica en las plantas, lo que podría mejorar la adaptación a largo plazo de las plantas a los desafíos ambientales.

Stotz aboga también a partir de las nuevas evidencias posgenómicas relacionadas con la expresión del ADN por una revisión del efecto del medio en la naturaleza de los *genes*: “The fact that even the structural identity of a gene is created by genome regulatory mechanisms and its environmental conditions makes it very difficult to draw a clear boundary between ‘gene’ and ‘environment’” (Stotz, 2006b: 914)

Además, las implicaciones de los fenómenos epigenéticos para la evolución han sido ampliamente descritas por Jablonka y colaboradores. Para esta autora los fenómenos epigenéticos supondrían una revisión de la Síntesis Moderna de la evolución implicando un efecto del medio en los factores hereditarios que se transmitirían a la descendencia. No solo la mutación o la recombinación genética son los factores que inciden en la variabilidad genética de cara a la evolución sino la presencia de epialelos

que estarían influenciados por el medioambiente y que se transmitirían a la segunda generación (Jablonka, 2017). Finalmente, Kevin Laland y Antonio Diéguez, entre otros, han puesto de manifiesto que algunos de los efectos moleculares posgenómicos como la herencia extragenética o la regulación epigenética implican la necesidad de revisar esta Síntesis Extendida. Estos autores defienden la necesidad de analizar otros factores y mecanismos evolutivos junto al mecanismo de la selección natural, abandonando el genocentrismo de la Síntesis Moderna y Extendida (Laland y col., 2014; Diéguez, 2021). Esta información transmitida por medios no genéticos redundaría en una gran plasticidad fenotípica que jugaría un papel importante en las transiciones evolutivas (Laland y col, 2015).

### 5.3. Conclusiones

Tras analizar en el capítulo anterior el desarrollo de la Posgenómica desde el realismo experimental defendido por Hacking se puede observar la gran influencia de los nuevos hallazgos experimentales en el desarrollo de la teoría Genética y del concepto de *gen* tanto en sus análisis epistemológicos como ontológicos.

Los nuevos desarrollos de la Posgenómica ponen de manifiesto una nueva manera de comprender y estudiar ciertos fenómenos biológicos derivada del uso de metodologías de análisis masivo a una escala celular que evidencian también cambios importantes en el objeto experimental y la metodología de análisis genético. En la Posgenómica se ha producido una generalización de los estudios genéticos, a nivel de edición y secuenciación, que se pueden llevar a cabo en todas las especies de organismos vivos con el mismo rigor que en las primeras especies no-modelo ensayadas además de poder realizarse a nivel de individuos concretos y de células aisladas. En este nuevo contexto de ciencia de laboratorio el desarrollo de tecnologías de secuenciación y edición masiva de ADN y ARN ha hecho posible el acceso al conocimiento genético a nivel de compartimento celular.

Esta nueva perspectiva derivada del uso de las metodologías de análisis masivo junto con los análisis bioinformáticos, así como la creación de bases de datos con miles de millones de datos, ha dado lugar a una nueva disciplina científica dentro la Genética denominada Biología de *Big Data*, donde millones de datos están disponibles en un solo experimento. Además, estas nuevas metodologías de observación y análisis en la Genética a través de técnicas y programas bioinformáticos de análisis masivo presentan nuevos retos en la organización de los laboratorios y su interconexión con plataformas tecnológicas.

Por otro lado, esta nueva perspectiva acrecienta la tensión entre los partidarios de un *gen molecular* dentro de un genoma conformado por la secuencia completa de ADN de un organismo, defendido desde la Genómica y la edición génica, y los partidarios de un genoma posgenómico más plural conformado en un *perfil celular*.

Por un lado, la nueva tecnología de edición de *genes* en posiciones concretas del genoma abunda en la naturaleza determinista del *gen molecular* defendida en la genómica como fragmento de ADN con una naturaleza cualitativa y discreta. Por otro lado, la extensión celular del genoma posgenómico evidenciada experimentalmente es una de las principales consecuencias de las nuevas evidencias experimentales posgenómicas. A partir de esta extensión celular del genoma posgenómico definido como *perfil celular* se evidencian los numerosos factores (ADN, ARN, ADNmt, regulación epigenética, estructura postraduccional de la proteína, o contenido en glucógenos) implicados en la herencia de caracteres complejos que propiciaría una visión indeterminista de la herencia de estos caracteres.

El *perfil celular* no es estrictamente determinista, sino que es más bien una entidad estadística con una dimensión celular. Estaríamos hablando de un *perfil celular* causal responsable de un fenotipo con una causalidad compleja, y a la vez casual con un nivel de incertidumbre predecible. Las formas únicas de variación del *gen* defendidas desde la Genómica y la edición génica (mutación y recombinación) se

extienden en el caso del *perfil celular* a otras variaciones, incluyendo la epigenética, las mutaciones adaptativas, las variaciones epitranscriptómicas, o el ADN mitocondrial, relacionadas con el nuevo concepto de genoma posgenómico celular.

Este nuevo enfoque desde una perspectiva pragmática puede suponer planos de comprensión de los fenómenos de herencia diferentes frente a la explicación mecanicista y reduccionista que ofrece la Genética Molecular, la Genómica y la edición génica. El *perfil celular* ya no sería el conjunto de *genes clásicos* ni de *genes moleculares* (defendido desde la edición génica) sino a un concepto flexible de genoma posgenómico que englobaría los factores implicados en la herencia de un carácter y que cambiaría su valor semántico según el fin epistémico y la práctica científica. El *perfil celular* con una naturaleza más plural se podría caracterizar como *heredado* (correspondiente a células germinales) o *expresado* (correspondiente a células somáticas).

Además, la variabilidad de los factores hereditarios incluidos en el *perfil celular* puede ocurrir a partir de cambios que sí están influidos por el medio ambiente, tales como los cambios epigenéticos, las mutaciones adaptativas o el contenido celular de glucógenos. El medio no solo cambiaría la expresión del *perfil celular*, sino su propia naturaleza. Esta nueva perspectiva de la interacción del *perfil celular* con el medio, no compartida por los defensores de la Genómica y la edición génica, abre también las puertas a la revisión de la Síntesis Moderna de la evolución dentro de la nueva visión de Síntesis Extendida. Las variaciones genéticas generadas en el individuo no son independientes de los factores circunstanciales (el medio) como promulga el neodarwinismo, sino que puede haber un flujo de información entre ambos sistemas, el medio y el organismo.

## Conclusiones finales

El objeto principal de esta tesis doctoral ha consistido en ofrecer un análisis y una interpretación del desarrollo de la Genética y del concepto de *gen*, con especial énfasis en la era Posgenómica actual, desde el realismo experimental defendido por Hacking. En la tesis se recurre a este realismo experimental como herramienta para analizar la Genética y el concepto de *gen* y caracterizar el desarrollo epistemológico y ontológico de la Genética desde el trabajo de Mendel hasta la Genética Molecular y la Genómica desarrolladas en el siglo XX y comienzos del siglo XXI. Este objetivo global del trabajo y la perspectiva adoptada han determinado el desarrollo de la investigación, y determinan también las conclusiones finales deducidas, que pueden articularse según tres ejes en consonancia con la estructura de la tesis:

1. El análisis de la Genética y del concepto de *gen* desde sus orígenes a comienzos del siglo XX hasta la presente etapa Posgenómica desde una perspectiva experimentalista.
  2. Las implicaciones epistemológicas derivadas de este análisis experimentalista de la Posgenómica en relación con nuestro conocimiento acerca de la realidad de la Genética y las aproximaciones para conocer esta realidad.
  3. Las implicaciones ontológicas derivadas de este análisis en relación con la esencia de la realidad genética y la herencia de caracteres y la esencia del concepto de *gen* como responsable de esta herencia.
1. En primer lugar puede establecerse que el realismo experimental de Hacking ofrece herramientas filosóficas adecuadas para analizar el desarrollo de la Genética como disciplina científica y el desarrollo del concepto de *gen*.
- 1.1. Del análisis del marco filosófico discutido en el capítulo 1 de la tesis, podemos concluir que Hacking insta a centrar el análisis en los aspectos relacionados con la experimentación, como son los problemas de la construcción y operación de los instrumentos, el cálculo y la medición, la creación de fenómenos y la manipulación de

## CONCLUSIONES FINALES

las entidades en el laboratorio. Defiende un cambio de consideración con respecto a la experimentación como eje principal de la actividad científica, y destaca su significado de cara a analizar la representación e intervención que realizan los científicos en su quehacer diario. Los experimentos tienen vida propia y no tienen por qué tener carga teórica. La teoría puede derivarse en buena medida de la experimentación y de los datos observacionales. Las entidades teóricas constituyen la representación de los hechos científicos y la experimentación consiste en la intervención en estos hechos.

1.2. Desde este realismo experimental propuesto por Hacking aseveramos que el fundamento de la ciencia está en la experimentación a través de la creación de fenómenos que mediante la observación y el análisis de los datos establecen la conexión de la racionalidad de las teorías con el realismo en ciencia y proporciona la evidencia más fuerte en favor del realismo científico. El programa de Hacking abre una nueva discusión sobre los fundamentos del conocimiento científico criticando el dominio de la teoría y los experimentos mentales sobre la experimentación y la observación. Para Hacking la filosofía de la ciencia había interpretado la actividad científica desde el punto de vista de la elaboración teórica con una consecuente reducción de la importancia de los resultados experimentales.

1.3. La Genética como disciplina científica se ha mostrado desde sus comienzos en la época de Mendel como una ciencia netamente experimental. Además, el trabajo experimental dentro del desarrollo de la Genética no es solamente diseñar y preparar el experimento, además de construir aparatos, también es manipular entidades y crear fenómenos con una dinámica propia y autónoma de la teoría. Es necesario destacar también la actividad de observar como rasgo definitorio en el desarrollo de la Genética, desde los experimentos de Mendel hasta las fotografías de Franklin o, más recientemente, los datos de secuenciación masiva de genomas. Además, a lo largo del desarrollo de la Genética las nuevas evidencias experimentales han ido corrigiendo

## CONCLUSIONES FINALES

muchas de las predicciones teóricas que no tenían una base experimental. En consonancia con lo defendido por Hacking, no es necesario que haya una conjetura puesta a prueba para que un experimento tenga sentido, contradiciendo así a aquellos que opinan que cualquier experimento debe ser precedido de una teoría o conjetura. Así, como hemos visto, los experimentos realizados por Mendel o Morgan fueron diseñados, no como medios de contrastar predicciones de una teoría, sino como forma de avanzar en una teoría.

1.4. Del análisis histórico del desarrollo de la Genética Clásica llevado a cabo en el capítulo 2 se desprende que en la etapa Clásica o Mendeliana el papel de los experimentos constituyó la parte más importante del desarrollo de la teoría. Además, podemos destacar en esta etapa que las evidencias experimentales precedieron al desarrollo teórico y a la forma de representar al *gen* como factor responsable de la herencia de caracteres. Cuando Mendel comenzó sus experimentos, existían dos teorías diferentes acerca de la herencia de los caracteres en organismos vivos, la herencia por combinación, que era hegemónica, y la herencia de caracteres adquiridos, más minoritaria en el mundo de la biología. Mendel al elegir el guisante como organismo modelo pudo obtener unos claros resultados experimentales no interpretados hasta ese momento. A partir de estas observaciones experimentales, Mendel propuso unas leyes universales que regían esta herencia. Por un lado, propuso unos factores (los denominó “*anlage*” o “disposición”) responsables de la herencia que eran discretos. Por otro lado, propuso que estos factores además de discretos eran independientes para cada carácter. Posteriormente, en una segunda fase se evidenciaron experimentalmente estos factores (que pasaron a llamarse *genes*) en un gran número de especies animales y vegetales en lo que se denominó la Genética Clásica. Posteriormente, en una tercera fase los genetistas localizaron experimentalmente estos *genes* en los cromosomas (teoría cromosómica de la herencia) en lo que supuso la primera ampliación de la Genética Clásica. Para,

finalmente, en una cuarta fase caracterizar estos *genes* como unidades de recombinación o mutación que además tenían una función asociada a su estructura. Esta estructura sería desentrañada en el año 1953 en lo supuso el cambio de la Genética Clásica a la Molecular con la identificación de la molécula (el ADN) de la que se componían los *genes*. La representación del *gen clásico* ha ido variando en paralelo con la intervención que han realizado los genetistas para conocer su naturaleza.

1.5. Después del descubrimiento de la estructura del ADN en la etapa Molecular y Genómica analizada en el capítulo 3, la Genética se convirtió cada vez más en una ciencia tanto teórica como experimental. A lo largo del desarrollo de la Genética Molecular y la Genómica los fenómenos experimentales han precedido en muchos casos a los desarrollos teóricos como es el caso del desarrollo del concepto de expresión génica. También hay ejemplos de ciertas predicciones teóricas sin base experimental, basadas en la ontología determinista defendida en la Genética Molecular y la Genómica dentro de lo que hemos denominado en esta tesis *Genética Especulativa*. El genocentrismo ha sido objeto de estas predicciones especulativas por parte de los genetistas. Sin embargo, a nivel inductivo o especulativo estas predicciones teóricas se han mostrado en numerosas ocasiones como erróneas (como el caso del ADN “basura”) o insuficientes (como los modelos de expresión génica o el propio DCBM). Estas predicciones teóricas son análogas a la ciencia de experimentos mentales criticada por Hacking al carecer de una base experimental. Para este autor únicamente eran válidos estos experimentos mentales en el caso de la física.

1.6. Después del análisis experimental de la Genética y del concepto del *gen* derivado de los nuevos efectos moleculares generados experimentalmente en la etapa Posgenómica, abordados en el capítulo 4, podemos describir una nueva perspectiva en la herencia y transmisión de caracteres en seres vivos mucho más plural que la ofrecida por la Genómica, donde además del ADN tenemos que incluir otras moléculas implicadas en la herencia. Esta nueva realidad Posgenómica no la podemos analizar en

## CONCLUSIONES FINALES

términos de reducción, cambio de paradigma o integración, como en el caso de la dicotomía genética Clásica/Molecular, sino en términos de pluralismo metodológico y una representación más plural del *gen posgenómico*. Sin embargo, frente a esta visión plural del *gen posgenómico*, la nueva revisión genocentrista y determinista que desde la Posgenómica defienden los partidarios de la edición genética con tecnología CRISPR reafirma la visión genómica del *gen* como fragmento de ADN exclusivamente.

2. Dentro de la nueva realidad fruto del análisis del desarrollo de la Posgenómica desde el realismo experimental defendido por Ian Hacking, compartida por parte de la comunidad científica frente a los defensores de la edición génica, se ha analizado en el capítulo 5 la gran influencia de los nuevos hallazgos experimentales en el desarrollo de la teoría Genética y del concepto de *gen* en sus fundamentos epistemológicos.

2.1. Al analizar la Genética en su conjunto (incluyendo Genética Clásica y Molecular, Genómica y Posgenómica) se pone de manifiesto cómo la actividad experimental posee un nivel de importancia igual o superior a la teoría. La Genética se ha conformado como ciencia netamente experimental y pragmática. Sin embargo, este nivel de complejidad experimental ha sido relegado por diferentes predicciones teóricas, basadas en un genocentrismo determinista, realizadas en la Genómica deterministas y materialistas. El desarrollo de la Posgenómica, ha devuelto, en parte, a la Genética a un nuevo nivel de complejidad y pluralidad. Esta visión pluralista y pragmatista presenta una alternativa metodológica al monismo, reduccionismo y universalismo metodológico defendido por la Genómica y la edición génica.

2.2. La nueva perspectiva epistemológica derivada de la Posgenómica se caracteriza por la incorporación de nuevas metodologías y formas de organización de los laboratorios. Se ha producido, además, una generalización de los estudios genéticos, a nivel de edición y secuenciación, que se pueden llevar a cabo en todas las especies de organismos vivos con el mismo rigor que en las primeras especies no-modelo ensayadas además de poder realizarse a nivel de individuos concretos y de

células aisladas.

2.3. Esta nueva perspectiva derivada del uso de las metodologías de análisis masivo junto con los análisis de bioinformáticos, así como la creación de bases de datos con miles de millones de datos, ha dado lugar a una nueva disciplina científica dentro la Genética denominada Biología de *Big Data*, donde millones de datos están disponibles en un solo experimento. En este nuevo contexto epistemológico el desarrollo de tecnologías de secuenciación y edición masiva de ADN y ARN ha hecho posible, por primera vez, el acceso al conocimiento genético a nivel de compartimento celular (núcleo, citoplasma o mitocondria) ampliando las perspectivas que tienen los genetistas para el análisis de la herencia de caracteres en organismos vivos.

2.4. Las evidencias experimentales en favor de los nuevos elementos, al margen del ADN o el ARN, implicados en la herencia de algunos caracteres complejos, como la regulación epigenética, la estructura del ADN, la estructura postraduccional de la proteína, o contenido en glucógenos, nos lleva a una extensión celular del genoma posgenómico entendido como conjunto de *genes* en lo que denominamos *perfil celular* (véase más detalle en la serie 3 de conclusiones).

2.5. Esta nueva perspectiva de *perfil celular* asociado a un carácter incluyendo ADN, ARN, ADNmt, ADNcp, además de la regulación epigenética o el contenido en glucógenos, y propiciaría un indeterminismo epistémico a la hora de caracterizar los factores responsables de la herencia. Este indeterminismo de naturaleza experimental y metodológica inherente a la Genética limitaría la capacidad de predicción de esta disciplina dificultando también la capacidad de modificar artificialmente los factores responsables de la herencia de caracteres complejos.

3. Finalmente, tras analizar el desarrollo de la Posgenómica desde el realismo experimental defendido por Ian Hacking se ha evidenciado también en el capítulo 5 la gran influencia de los nuevos hallazgos experimentales en el desarrollo de la teoría

Genética y del concepto de *gen* en sus fundamentos ontológicos.

3.1. El ADN se constituye como la principal molécula, aunque no la única, de almacenamiento y transmisión de información genética. El ADN representa la molécula más eficiente que almacena y transmite la información genética de padres a hijos además en la forma más estable. Además, la mutación y recombinación del ADN son las formas más eficientes y estables de producir variabilidad genética. Sin embargo, es posible identificar otras moléculas o efectos moleculares que también pueden afectar al almacenamiento y transmisión de información genética. Los efectos epigenéticos afectan a la herencia de caracteres con relación a la expresión del ADN. También, otros tipos de ADN (mitocondrial o cloroplástico) y ARN, además de proteínas y otras moléculas como los glucógenos influyen en la herencia de algunos caracteres complejos en lo que constituiría el *perfil celular* que englobaría el conjunto de genes o factores responsables de la herencia de un carácter.

3.2. Las disposiciones (“*anlage*”) descritas por Mendel en 1866 como entidades en principio teóricas se han mostrado reales y han sido caracterizadas de forma diferente en función de los resultados experimentales obtenidos. A partir del siglo XX comienzan los experimentos para analizar estas disposiciones que permitieron generar fenómenos observables modificando su representación, pasando a denominarse *genes*. Estos *genes* han sido caracterizados como factores, fragmentos de cromosoma o fragmentos de ADN. Más recientemente, a finales del siglo XX, esta representación del *gen* se ha ido enriqueciendo con su caracterización como múltiples fragmentos de ADN modificados mediante diferentes mecanismos como el *splicing* alternativo o la regulación epigenética. Sin embargo, a la luz de los efectos experimentales de la Posgenómica en el siglo XXI, en esta tesis se propone una superación del concepto de *gen* por un término más amplio que es el de *perfil celular* concebido como genoma posgenómico o conjunto de *genes*.

3.3. Esta nueva perspectiva acrecienta la tensión entre los partidarios de un

## CONCLUSIONES FINALES

*gen molecular* conformado por un fragmento de ADN, defendido desde la Genómica y la edición génica, y los partidarios de un *gen posgenómico* más plural dentro de una estructura o *perfil celular* que sería el nuevo genoma posgenómico. Por un lado, la nueva tecnología de edición de genes en posiciones concretas del genoma abunda en la naturaleza determinista del gen molecular defendida en la genómica como fragmento de ADN con una naturaleza cualitativa y discreta. Por otro lado, la extensión celular del genoma es una de las principales consecuencias de las nuevas evidencias experimentales posgenómicas.

3.4. El conjunto de genes posgenómicos con una naturaleza más plural se podría caracterizar además dentro de un nuevo concepto de genoma posgenómico *como perfil celular heredado o expresado* presente en las células germinales y somáticas respectivamente. Este nuevo enfoque puede suponer planos de comprensión de los fenómenos de herencia más elevados y plurales frente a la explicación mecanicista y reduccionista que ofrece la Genética Molecular, la Genómica y la edición génica.

3.5. La teoría Genética ha evolucionado a la luz de los resultados experimentales y de la representación del *gen* para aproximarse cada vez más a la verdad de la herencia de caracteres en seres vivos a través de un proceso de verificación y confrontación con los resultados experimentales. La teoría en torno a la herencia de caracteres en la Posgenómica es mucho más plural en consonancia con el *perfil celular* propuesto como representación del conjunto de *genes* en un organismo, y es adecuada para dar cuenta de la heredabilidad perdida (el porcentaje de variabilidad fenotípica en la herencia que no se puede explicar en los estudios genómicos) en estos caracteres más complejos.

3.6. En este nuevo contexto posgenómico, la variabilidad de los factores hereditarios dentro del *perfil celular* puede ocurrir a partir de cambios que sí están influidos por el medio ambiente, tales como los cambios epigenéticos, las mutaciones adaptativas o el contenido celular de glucógenos. El medio no solo cambiaría la

## CONCLUSIONES FINALES

expresión de los *genes*, sino su propia naturaleza. Esta nueva perspectiva de la interacción del *gen* con el medio, no compartida por los defensores de la Genómica y edición génica, abre también las puertas a la revisión de la Síntesis Moderna de la evolución dentro de la nueva visión de Síntesis Extendida. Las variaciones genéticas generadas en el individuo no son independientes de los factores circunstanciales (el medio) como promulga el Neodarwinismo, sino que puede haber un flujo de información entre ambos sistemas. Se abren nuevas posibilidades para los biólogos interesados en el análisis de la evolución de los organismos vivos.

3.7. Las reflexiones en torno a las diferentes teorías genéticas y moleculares y su cuestionamiento actual en la Posgenómica, planteadas en esta tesis doctoral, pueden ser también de gran utilidad para otras disciplinas dentro de la filosofía de la ciencia y la biología en aspectos como la reducción, información o causación, el pluralismo metodológico o el carácter pragmatista del quehacer de los científicos.



## Bibliografía

- Abhinaya, A. (2011). Pervasive transcription. *Current Science* **100**: 628-630.
- Ackermann, R. (1985). *Data, Instruments and Theory. A Dialectical Approach to Understanding Science*. Princeton: Princeton University Press. 230 páginas.
- Ackermann, R. (1988). Experiments as the Motor of Scientific Progress. *Social Epistemology* **2**: 327-335.
- Ackermann, R. (1989). The New Experimentalism. *British Journal for the Philosophy of Science* **40**: 185-190.
- Adeva-Andany, M. M., González-Lucán, M., Donapetry-García, C., Fernández-Fernández, C., Ameneiros-Rodríguez, E. (2016). Glycogen metabolism in humans. *BBA Clinical* **5**: 85-100.
- Agris, P. F., Narendran, A., Sarachan, K., Väre, V. Y. P., Eruysal, E. (2017). The Importance of Being Modified: The Role of RNA Modifications in Translational Fidelity. *Enzymes* **41**: 1-50.
- Akiva, P., Toporik, A., Edelheit, S. (2006). Transcription mediated gene fusion in the human genome. *Genome Research* **16**: 30-36.
- Alberch, P. (1991). From genes to phenotype: dynamical systems and evolvability. *Genetica* **84**: 5-11.
- Alberti, C., Mazonreither, R. A., Wang, J., Mahofski, S., Cochella, L. (2018). Cell-type specific sequencing of microRNAs from complex animal tissues. *Nature Methods* **15**: 283-289.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2008). *Molecular Biology of the Cell*. Nueva York: Taylor & Francis. Edición en español: *Biología Molecular de la Célula*. Barcelona: Omega, 2010. 1692 páginas.
- Allen, G. E. (1975). *Life Science in the Twentieth Century*. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc. Edición en español: *La Ciencia de la Vida en el Siglo XX*. México: Fondo de Cultura Económica, 1983, reeditado en 2018. 522 páginas.
- Amaral, L., Dinger, M. E., Mercer, T. R., Mattick, J. S. (2008). The eukaryotic genome as an RNA machine. *Science* **319**: 1787-1788.
- Anderson, E. G. (1935). Chromosomal interchanges in maize. *Genetics* **20**: 70-83.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, J. T., Lee, C.-R., Mitchell-Olds, T. (2011). Life history QTLs and natural selection on flowering time in *Boechera stricta*, a perennial relative of *Arabidopsis*. *Evolution* **65**: 771-787.
- Arbatli, S., Weiss, J., Egea, M. (2019). Tendencias en biotecnología aplicada a la agricultura. <http://publicaciones.poscosecha.com/es/home/527-tendencias-en-biotecnologia-aplicada-a-la-agricultura.html>.
- Astbury, W. T., Bell, F. O. (1938). X-ray study of thymonucleic acid. *Nature* **141**: 747-748.
- Atkins, J. F., Gesteland, R. F., Cech, T. R. (2011). *RNA Worlds: From life's to diversity in gene regulation*. Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 361 páginas.
- Aulicino, M. B., Laos, F., Arturi, M. J., Suárez, A., Greco, C. (2000). Análisis de la interacción genotipo-ambiente para rendimiento forrajero en cebadilla criolla. *Investigación Agraria* **15**: 169-180.
- Avery, O. T., MacLeod, M., McCarty, C. (1944). Studies on the Chemical nature of the substance inducing transformation of Pneumococcal types. Induction of transformation by a Deoxyribonucleic acid fraction isolated from Pneumococcus Type III. *The Journal of Experimental Medicine* **79**: 137-158.
- Bacon, F. (1620). *Novum organum Scientiarum*. Londres: Bottom of the Hill Publishing. Edición en español: *Novum organum*. Buenos Aires: Editorial losada, 1961. 363 páginas.
- Baetu, T. M. (2011). Mechanism schemas and the relationship between biological theories. En: P. M. Illardi, F. Russo, J. Williamson (Editores), *Causality in the Sciences* (pp. 407-424). Oxford: Oxford University Press.
- Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, R. A., Church, G., Corn, J. E., Daley, G.Q., Doudna, J. A., Fenner, M., Greely, H. T., Jinek, M., Martin, G. S., Penhoet, E., Puck, J. P., Sternberg, S. H., Weissman, J. S., Yamamoto, K. R. (2015). Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* **348**: 36-38.
- Barahona, A. (2007). Science and Representation: The Case of Genetic Maps. *History of Philosophy of Life and Science* **29**: 145-159.
- Bateson, W. (1902). *Mendel's Principles of Heredity, a defence*. Cambridge: Cambridge University Press. 342 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bateson, W. (1906). The progress of genetic Research. En: W. Wilks (Editor), *Report of the Third International Conference on Genetics (1906)* (pp. 90-97). Londres: Royal Horticultural Society.
- Beadle, G. W., Tatum, E. L. (1941). Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **27**: 499-506.
- Bechtel, W. (2011). Mechanisms and Biological explanation. *Philosophy of Science* **78**: 533-557.
- Ben-Naim, A. (2011) *Entropy: The Truth, the Whole Truth, and Nothing But the Truth*. Londres: WSPC. Edición en español: *La entropía desvelada: El mito de la segunda ley de la termodinámica y el sentido común*. Barcelona: Tusquets, 2011. 256 páginas.
- Benzer, S. (1962). The fine structure of the gene. *Scientific American* **206**: 70-84.
- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Gene Development* **23**: 781-783.
- Beurton, P. (2000). A Unified view of the gene, or How to overcome reduccionism. En: P. Beurton, V. R. Falk, H.-J. Rehinberger (Editores), *The concept of the gene in Development and Evolution. Historical and epistemological perspective* (pp. 286-314). Cambridge: Cambridge University Press.
- Bich, L., Mossio, M., Ruiz-Mirazo, K-. Moreno, A. (2016). Biological regulation: Controlling the system from within. *Biology and Philosophy* **31**: 237-265.
- Boyd, R., Gasper, P., Trout, J. D. (1991). *Phylosophy of Science*. Cambridge, EE.UU.: MIT Press. 800 páginas.
- Boisset, J. C., Vivié, J., Grun, D., Muraro, M. J., Lyubimova, A., Oudenaarden, A. (2018). Cell-type specific sequencing of microRN as from complex animal tissues. *Nature Methods* **15**: 547-553.
- Bourat, P., Lu, Q. (2017). Dissolving the missing heritability problem. *Philosophy of Science* **84**: 1055-1067.
- Bourat, P., Lu, Q., Jablonka, E. (2017). Why the missing heritability might not be in the DNA. *Bioessays* **39**: 1700067.
- Boveri, T. (1903). Über die constitution der chromatischen kernsubstanz. *Verhandlungen der Zoologisch Gesellchaf in Würz* **13**: 10-33.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brandon, R. N., Carson, S. (1996). The indeterministic character of evolutionary theory: no 'no hidden variables proof' but no room for determinism either. *Philosophy of Science* **63**: 315-337.
- Breitkreutz, B. J., Stark, C., Reguly, T., Boucher, L., Breitkreutz, A., Livstone, M., Oughtred, R., Lackner, D. H., Bähler, J., Wood, V., Dolinski, K., Tyers, M. (2008). The BioGRID Interaction Database: 2008 update. *Nucleic Acids Research* **36**: D637-40.
- Brett, D., Kemmner, W., Koch, G., Roefzaad, C., Gross, S., Schlag, P. M. (2001). A rapid bioinformatic method identifies novel genes with direct clinical relevance to colon cancer. *Oncogene* **20**: 4581-4585.
- Brigandt, I. (2010a). The epistemic goal of a concept: accounting for the rationality of semantic change and variation. *Synthesis* **177**: 19-40.
- Brigandt, I. (2010b). Beyond reduction and pluralism. *Erkenn* **73**: 295-311.
- Brody, Y., Shav-Tal, Y. (2011). Transcription and splicing. *Transcription* **2**: 216-220.
- Brooks, W. K. (1883). *The law of heredity: A study of the cause of variation and the origin of living organisms*. New York: John Murphy & Co., Publishers. 225 páginas.
- Brown, T. A. (2018). *Genomes 4*. Nueva York: Taylor & Francis. 517 páginas.
- Buiatti, M. (2001). *Le Biotecnologie*. Roma: Il Mulino Ed. Edición en español: *Las Biotecnologías*. Madrid: Acento Editorial, 2012. 94 páginas.
- Buican, D. (1984). *Histoire de la génétique et de l'évolutionnisme en France*. Paris: Ed. Presses Universitaires de France. 360 páginas.
- Bunge, M (1985). *Racionalidad y realismo*. Madrid: Alianza Editorial. 191 páginas.
- Burian, R. M. (1986). On Conceptual Change in Biology: The Case of the Gene. En: D. J. Depew, B. H. Weber (Editores), *Evolution at a Crossroads* (pp. 21-42). Cambridge, EE.UU.: MIT Press.
- Burian, R. M. (1996). Underappreciated Pathways Toward Molecular Genetics as Illustrated by Jean Brachet's Cytochemical Embryology. En: S. Sarkar (Editor), *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives* (pp. 67-85). Dordrecht: Kluwer.
- Burian, R. M. (2002). 'Historical realism', 'Contextual objectivity' and changing concepts of the gene. En: L. Hahn, R. Auxier (Editores), *The Philosophy of Marjorie Grene* (pp. 339-360). Peru, EE.UU.: Open Court Library of Living Philosophers.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burian, R. M. (2004). Molecular epigenesis, molecular pleiotropy, and molecular gene definitions. *History of Philosophy of the Life Science* **26**: 59-80.
- Burian, R. M. (2007). On MicroRNA and the Need for Exploratory Experimentation in Post-Genomic Molecular Biology. *History of Philosophy and Life Sciences* **29**: 285-311.
- Burian, R. M. (2013). On gene concepts and teaching concepts from classical genetics. *Science & Education* **22**: 325-344.
- Bussard, A. E. (2015). A scientific revolution? the prion anomaly may challenge central dogma of molecular biology. *EMBO reports* **6**: 691-694.
- Caicedo, J. C., Cooper, S., Heigwer, F., Warchal, S. (2017). Data-analysis strategies for image-based cell profiling. *Nature Methods* **14**: 849-863.
- Callebaut, W. (2012). Scientific perspectivism: A philosopher of science's response to the challenge of big data biology. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Science* **43**: 69-80.
- Carey, N. (2012). *The epigenetics revolution*. Londres: Icon Books Ltd. 339 páginas.
- Carey, N. (2015). *Junk DNA. A Journey Through the Dark Matter of the Genome*. Londres: Icon Books Ltd. 340 páginas.
- Carnap, R. (1934). *The Unity of Science*. Nueva York: Routledge Revivals. 240 páginas.
- Cartwright, N. (1983). *How the Laws of Physics Lie*. Oxford: Oxford University Press. 340 páginas.
- Chalmers, A. F. (1972). *What is this Thing Called Science*. Queensland: University of Queensland Press. Edición en español: *¿Qué es esa cosa llamada ciencia?* Madrid: Siglo XXI Editores. 1990. 266 páginas.
- Chalmers, A. F. (1990). *Science and its Fabrication*. Nueva York: Open University Press. Edición en español: *La ciencia y como se elabora*. Madrid: Siglo XXI Editores, 1992. 181 páginas.
- Chandramouly, G., Liao, S., Rusanov, T., Skorski, T., Yan, H., Pomerantz, R. T. (2021). Pol promotes the repair of 50-DNA-protein crosslinks by microhomology-mediated end-joining. *Cell Reports* **34**: 108820.
- Chargaff, E. (1951). Structure and function of nucleic acid as cell constituent. *Federation Proceedings* **10**: 654-659.

## BIBLIOGRAFÍA

- Charney, E. (2012). Behaviour genetics and postgenomics. *Behavioral and Brain Sciences* **35**: 331-410.
- Chatr-aryamontri, A., Oughtred, R., Boucher, L., Stark, C., Reguly, T., Livstone, M., Lackner, D.H., Bähler, J., Wood, V., Breitkreutz, A., Dolinski, K., Tyers, M. (2017.) The BioGRID Interaction Database: 2017 update. *Nucleic Acids Research* **45**: D369-D373.
- Chen, Z., Robbins, K.M., Wells, K. D., Rivera, R. M. (2013). Large offspring síndrome. A bovine model for the human loss-of-imprinting overgrowth syndrome Beckwith-Wiedemann. *Epigenetics* **8**: 591-601.
- Chen, L., Liu, P., Evans, T. C., Ettwiller, L. M. (2017). DNA damage is a pervasive cause of sequencing errors, directly confounding variant identification. *Science* **355**: 752-756.
- Churchley, E. G., Coffey, V. G., Pedersen, D. J., Shield, A., Carey, K. A., Cameron-Smith, D., Hawley, J. A. (2007). Influence of preexercise muscle glycogen content on transcriptional activity of metabolic and myogenic genes in well-trained humans. *Journal of Applied Physiology* **102**: 1640-1611.
- Claros, G. (2003). Aproximación histórica a la biología molecular a través de sus protagonistas, los conceptos y la terminología fundamental. *Panace* **12**: 168-179.
- Cohen, S. N., Chang, A., Boyer, H., Helling, R. (1973). Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **70**: 3240-3244.
- Collins, H. M. (1985). *Changing Order: Replication and Induction in Scientific Practice*. Chicago: University of Chicago Press. 187 páginas.
- Collins, F. S. (2011). *The Language of Life: DNA and the Revolution in Personalized Medicine*. Nueva York: Perennial. Edición en español: *El lenguaje de la vida: El ADN y la revolución de la medicina personalizada*. Barcelona: Crítica, 2011. 362 páginas.
- Comai, L., Cartwright, R. A. (2005). A toxic mutator and selection alternative to the non-Mendelian RNA cache hypothesis for hothead reversions. *Plant Cell* **17**: 2856-2858.
- Cooper, G. M., Hausman, E. (2008). *The cell: a Molecular Approach*. Washington: ASM Press. Edición en español: *La Célula*. Madrid: Marbán Libros, 2008. 818 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Correns, C. (1900). Gregor Mendel's Versuche über Pflanzen-Hybriden und die Bestätigung ihrer Ergebnisse durch die neueste Untersuchungen. *Botanische Zeitung* **58**: 229-235.
- Costa, D. L., Yetter, N., DeSommer, H. (2018). Intergenerational transmission of paternal trauma among US Civil War ex-POWs. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **115**: 11215-11220.
- Craver C. F., Bechtel W. (2007). Top-down causation without top-down causes. *Biology and Philosophy* **22**: 547-563.
- Crick, F. H. C. (1958). On protein synthesis. *Symposia of the Society of Experimental Biology* **22**: 138-163
- Crick, F. H. C. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature* **227**: 561-563.
- Cuevas-Badallo, A. (2016). *Organización y estructura del conocimiento científico*. Buenos Aires: Editorial EUDEBA. 273 páginas.
- Curd, M., Cover, J.A., Pincock, C. (2013). *Philosophy of Science. The Central Issues*. Nueva York: Norton & Company. 1393 páginas.
- Darden, L. (2006). *Reasoning in Biological discoveries. Essays on Mechanisms, Interfield. Relations and anomaly resolution*. Cambridge: Cambridge University Press. 372 páginas.
- Darnell, J. (2011). *RNA: Life's indispensable molecule*. Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 416 páginas.
- Darwin, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. Londres: John Murray. 545 páginas.
- Darwin, C. (1868). *The variation of plants and animals under domestication*. Londres: John Murray. 320 páginas.
- Darwin, C. (1871). *The descent of man and selection in relation to sex*. Londres: John Murray. 342 páginas.
- Dávila-Velderrain, J., Álvarez-Buylla, E. (2015). Esquemas de causación lineales en biología postgenómica: la subliminal y conveniente suposición del mapeo uno a uno entre genotipo y fenotipo. *Interdisciplina* **3**: 61-76.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dawkins, R. (1976). *The Selfish Gene*. Oxford: Oxford University Press. Edición en español: *El gen egoísta. Las bases biológicas de nuestra conducta*. Barcelona: Salvat, 1993. 288 páginas.
- Dawkins, R. (1982). *The Extended Phenotype: The Long Reach of the Gene*. Oxford: Oxford University Press. Edición en español: *El fenotipo extendido. El largo alcance del gen*. Barcelona: Capitán Swing, 2017. 468 páginas.
- Daxinger, L., Whitelaw, E. (2010). Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers. *Genome Research* **20**: 1623-1628.
- Dear, P.H. (2009). Copy-number variation: the end of the human genome. *Cell* **27**: 448-454.
- Delacampagne, C. (1995). *Histoire de la philosophie au XX<sup>e</sup> siècle*. Paris: Editions du Soleil, Paris. Edición en español: *Historia de la filosofía del Siglo XX*. Barcelona: RBA, 2015. 374 páginas.
- De Tiège, A., Tanghe, K., Braeckman, J., Van de Peer, Y. (2014). From DNA-to NA-centrism and the conditions for gene-centrism revisited. *Biology and Philosophy* **29**: 55-69.
- de Vries, H. (1889). *Intracellular pangenesis*. Chicago: The Open Court Publishing Co. 250 páginas.
- de Vries, H. (1900). Sur les unites des caractères spécifiques et leur application a létude des hybrides. *Revue Générale de Botanique* **12**: 257-271.
- Demerec, M. (1926). Mutable genes in *Drosophila virilis*. *Proceedings of the International Congress of Plant Science* **1**: 943-946.
- Deniz, E., Erman, B. (2017). Long noncoding RNA (lncRNA), a new paradigm in gene expression control. *Functional and Integrative Genomics* **17**: 135-143.
- Depew, D. J., Weber, B. H. (2013). Challenging Darwinism: Expanding, Extending, Replacing. *The Cambridge Encyclopedia of Darwin and Evolutionary Through*, M. Ruse (Editor).
- Diéguez, A. (1998). *Realismo científico. Una introducción al debate actual en filosofía de la ciencia*. Málaga: Servivio de Publicaciones e Intercambio Ciebtífico. 255 páginas.
- Diéguez, A. (2005). Realismo y antirealismo en la filosofía de la biología. *Ludus Vitalis* **13**: 49-71.

## BIBLIOGRAFÍA

- Diéguez, A. (2010). *Filosofía de la Ciencia*. Madrid: Biblioteca Nueva. 334 páginas.
- Diéguez, A. (2020). La función ideológica del transhumanismo y algunos de sus presupuestos. *ISEGORÍA. Revista de Filosofía Moral y Política* **63**: 367-386.
- Diéguez, A. (2021). El debate sobre la necesidad de una Síntesis Extendida. *Boletín de la SESBE* **15**: 28-42.
- Dong, X., Zhang, L., Milholland, B., Lee, M., Maslov, A. Y., Wand, T., Vijg, J. (2017). Accurate identification of single-nucleotide variants in whole-genome-amplified single cells. *Nature Methods* **14**: 491-493.
- Doudna, J. A., Sternberg, S. H. (2017). *A crack in creation. Gene editing and the unthinkable power to control evolution*. Nueva York: Mariner Books. Edición en español: *Una grieta en la creación. CRISPR, la edición génica y el increíble poder de controlar la evolución*. Madrid: Alianza editorial, 2020. 372 páginas.
- Dressino, V. (2010). La encrucijada de la Teoría Sintética: expansionismo o nueva Síntesis Teórica. *Revista Argentina de Antropología Biológica* **12**: 15-25.
- Dupré, J. (1993). *The Disorder of Things: Metaphysical Foundations of the Disunity of Science*. Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press. 320 páginas.
- Dupré, J. (2004). Understanding contemporary Genomics. *Perspectives on Science* **12**: 320-338.
- Dussoix, D., Arber, W. (1962). Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*, II. Control over acceptance of DNA from Infecting Phage Lambda. *Journal of Molecular Biology* **5**: 37-49.
- Duyk, G. (1999). Genetics in a Post-Genomics Era: Lessons from Model Systems. *Nature Biotechnology* **17**: 26-26.
- Echeverría, J. (1995). *Filosofía de la Ciencia*. Madrid: Ediciones Akal SA. 215 páginas.
- Edsgård, D., Johnsson, P., Sandberg, R. (2018). Identification of spatial expression trends in single-cell gene expression data. *Nature Methods* **15**: 339-342.
- Eichler, E. E., Flint, J., Gibson, G., Kong, A. (2010). Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex diseases. *Nature Review Genetics* **11**: 446-450.
- Eisen, J.A. (2007). Environmental Shotgun Sequencing: Its Potential and Challenges for Studying the Hidden World of Microbes. *PLoS Biology* **5**: e82.

## BIBLIOGRAFÍA

- ENCODE (2004). The ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) Project. *Science* **306**: 636-640.
- ENCODE (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of human genome by the ENCODE pilot Project. *Nature* **447**: 799-816.
- ENCODE (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* **489**: 57-74.
- Endersby, J. (2009). *A Guinea Pig's History of Biology*. Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press. Edición en español: *Una historia de la biología según el conejillo de indias*. Madrid: Ariel, 2009. 525 páginas.
- Eyster, W. H. (1924). A genetic analysis of variegation. *Genetics* **9**: 372-404.
- Eyster, W. H. (1925). Mosaic pericarp in Maize. *Genetics* **10**: 179-196.
- Exelixis, D.G. (2000). Genetics in a post-genomics era: Lessons from model systems. *American Journal of Medical Genetics* **96**: 454-454.
- Falk, R. (1986). What is a gene. *History and Philosophy of Science* **17**: 133-173.
- Falk, R. (2000). The Gene - A concept in Tension. En: P. Beurton, V. R. Falk, H.-J. Rehinberger (Editores), *The concept of the gene in Development and Evolution. Historical and epistemological perspective* (pp. 317-348). Cambridge: Cambridge University Press.
- Falk, R. (2005). On microRNA and the Need for Exploratory Experimentation in Post-Genomic Molecular Biology. *History of Philosophy of Life Sciences* **27**: 3-4.
- Falk, R. (2008). Molecular Genetics: Increasing the Resolving Power of Genetic Analysis. *History of Philosophy of the Life Science* **30**: 43-52.
- Falk, R. (2009). *Genetic Analysis. A History of Genetic Thinking*. Cambridge: Cambridge University Press. 330 páginas.
- Fernandes, L. P., Annibale, A., Kleinjung, J., Coolen, A. C. C., Fraternal, F. (2010). Protein Networks Reveal Detection Bias and Species Consistency When Analysed by Information-Theoretic Methods. *PLoS ONE* **5**: e12083.
- Feulgen, R. J., Rosenbeck, J. H. (1924). Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nucleinsäure vom Typus der Thymonucleinsäure und die darauf beruhende elektive Färbung vom Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. *Zts Physical Chemistry* **135**: 203-248.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fogle T. (2000). The dissolution of protein coding genes in molecular biology. En: P. Beurton, R. Falk, H-J. Rheinberger (Editores), *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives* (pp. 3-25). Cambridge: Cambridge University Press.
- Franklin, A. (1986). *The Neglect of Experiment*. Cambridge: Cambridge University Press. 290 páginas.
- Franklin, A. (1990). *Experiment, right or wrong*. Cambridge: Cambridge University Press. 232 páginas.
- Franklin, R., Gosling, R. G. (1953). Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate. *Nature* **171**: 740-741.
- Freeman, S., Quillin, K., Allison, L., Black, M., Podgorski, G., Taylor, E., Carmichel, J. (2019). *Fundamentos de Biología*. UNED, Madrid. 7ª Edición. 452 páginas.
- Futuyma, D. J. (2017). Evolutionary biology today and the call for an extended synthesis. *Interface Focus* **7**: 20160145.
- Galilei, G. (1632). *Dialogo sopra i due massimi sistemi del mondo Tolemaico, e Copernicano*. Edición en español: *Diálogo sobre los dos máximos sistemas del mundo ptolemaico y copernicano*. Traducción de Antonio Beltran Marí. Madrid: Alianza Editorial, 2011. 512 páginas.
- Galison, P. (1987). *How Experiments End*. Chicago: University of Chicago Press. 342 páginas.
- Galison, P. (1997). *Image and Logic. A material Culture of Microphysics*. Chicago: University of Chicago Press. 977 páginas.
- Galton, F. (1865). Hereditary talent and character. *Macmillan's Magazine* **12**: 157-163.
- Gallori, E. (2005). *Atlante Illustrato de Genetica*. Florencia: Giunte Editore. Edición en español: *Atlas Ilustrado Genética*. Madrid: Susaeta Ediciones, 2005. 240 páginas.
- Gamow, G. (1954). Possible relationship between deoxyribonucleic acid and protein structures. *Nature* **173**: 318.
- García-Sancho, M. (2010). A new insight into Sanger's development of sequencing: From proteins to DNA, 1943-1977. *Journal of the History of Biology* **43**: 265-223.
- García-Sancho, M. (2012). *Biology, computing, and history of molecular sequencing*. Nueva York: Palgrave Mcmillan. 242 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gärtner C. F. (1849) Versuchen und Beobachtungen über die Bastarderzeugung im Pflanzenreich. Stuttgart: Hering & Comp.
- Garrod, A. (1902). Inborn errors of metabolism. *Lancet* **2**: 1616-1620.
- Gayon J., Wunenburger J. J. (1996). *Le paradigme de la filiation*. Paris: Editions L' Harmattan. 446 páginas.
- Germain, P. L., Ratti, E., Boem, F. (2014). Junk or Functional DNA? ENCODE and the Function Controversy. *Biology and Philosophy* **29**: 807-831.
- Gerstein, M. B., Can, B., Rozwosky, J. S., Zheng, D., Du, J., Korb, J. O., Emanuelsson, O., Zhang, Z. D., Weissman, S., Snyder, M. (2007). What is a gene, post-ENCODE? *Genome Research* **17**: 669-681.
- Gilbert, W. (1978). Why genes in pieces. *Nature* **271**: 501-501.
- Gilbert, W. (1986). Origin of life: the RNA world. *Nature* **319**: 618-618.
- Gingeras, T. R. (2007). Origin of phenotypes: Genes and transcripts. *Genome Research* **17**: 682-690.
- Ginsburg, S., Jablonka, E. (2015). The teleological transitions in evolution: A Gántian view. *Journal of Theoretical Biology* **381**: 55-60.
- Glass, Z., Lee, M., Li, Y., Xu, Q. (2018). Engineering the Delivery System for CRISPR-Based Genome Editing. *Trends in Biology* **36**: 173-185.
- Glock, H.J. (2008). *What is Analytic Philosophy*. Cambridge: Cambridge Press. Edición en español: *¿Qué es la Filosofía Analítica?* Madrid: Tecnos, 2012. 352 páginas.
- Goldschmidt, R. B. (1938b). The theory of the gene. *Scientific Monthly* **46**: 268-273.
- González Osorio, M. F. (2015). *La observación científica en la Hacking. Una cualidad diversa y autónoma de la teoría*. Madrid: Editorial Académica Española. 86 páginas.
- Gonçalves G. A. R., Paiva, R. M. A. (2017) Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)* **15**: 369-375.
- Gould, S. J. (1981). *The Mismeasure of Man*. Nueva York: Norton & Co. Edición en español: *La falsa medida del hombre*. Buenos Aires: Ediciones Orbis, 1988. 366 páginas.
- Gregory, T. R., Nicol, J. A., Tamn, J., Kullman, A., Greilhuber, J., Bennet, M.D. (2007). Eukaryotic genome size databases. *Nucleic Acids Research* **35**: D332-D338.

## BIBLIOGRAFÍA

- Griffiths, F. (1928). The significance of pneumococcal type. *Journal of Hygiene* **27**: 113-159.
- Griffiths, P., Stotz, K. (2006). Genes in the postgenomic era. *Theory in Medicine Biotechnology* **27**: 499-521.
- Griffiths, P., Stotz, K. (2013). *Genetics and Philosophy. An Introduction*. Cambridge: Cambridge University Press. 270 páginas.
- Griffiths, A. J. F., Wessler, S. R., Lewontin, R. C., Carroll, S. B. (2008). *Introduction to Genetics Analysis*. Nueva York: McGraw-Hill. Edición en español: *Genética*. Madrid: McGraw-Hill, 2008. 841 páginas.
- Grotewold, E., Chappel, J., Kellog, E. E. (2015). *Plant Genes, Genomes and Genetics*. Oxford: Wiley Blackwell. 235 páginas.
- Guerrero Pino, G. (2012). Datos, fenómenos y teorías. *Estudios Filosóficos* **45**: 9-32.
- Hacking, I. (1981a). *Scientific Revolutions*. Oxford: Oxford University Press. Edición en español: *Revoluciones Científicas*. México: Fondo de Cultura Económica, 1985. 337 páginas.
- Hacking, I. (1981b). Do We See Through a Microscope? *Pacific Philosophical Quarterly* **63**: 305-322.
- Hacking, I. (1982). Experimentation and Scientific Realism. *Philosophical Topics*, **13**: 71-87.
- Hacking, I. (1983). *Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*. Cambridge: Cambridge University Press. Edición en español: *Representar e intervenir*. México: Paidós, 1996. 321 páginas.
- Hacking, I. (1988a). Philosophers of experiment. *Philosophy of Science Association* **2**: 147-156.
- Hacking, I. (1988b). On the stability of the laboratory sciences. *The Journal of Philosophy*, **10**, 507-514.
- Hacking, I. (1990). *The taming of chance*. Cambridge: Syndicate of the Press of the University of Cambridge. Edición en español: *La domesticación del azar. La erosión del determinismo y el nacimiento de las ciencias del caos*. Barcelona: Gedisa, 2006. 363 páginas.
- Hacking, I. (1991). Traditions of natural kinds. *Studies in History and Philosophy of Science Part A* **23**: 1-20.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hacking, I. (1992a). The Self-Vindication of the Laboratory Sciences. En: A. Pickering (Editor), *Science as Practice and Culture* (pp. 29-64). Chicago: University of Chicago Press.
- Hacking, I. (1992b). 'Style' for historians and philosophers. *Studies in History and Philosophy of Science Part A* **23**: 1-20.
- Hacking, I. (1992c). Statistical language, statistical truth and statistickak reason: the self authentication of a style of scientific reasoning. En: E. McMukllin (Editor), *The social dimension of science* (pp. 130-157). Paris: University of Notredame Press.
- Hacking, I. (1992d). Do Thought experiments have a live of their own? *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association* **2**: 302-308.
- Hacking, I. (1992e). The disunified sciences. En: R. Q. Elvee (Editor), *The end of sciences?* (pp. 109-124). Nueva York: University Press of America.
- Hacking, I. (1996). The disunities of the sciences. En: P. Galison, D. J. Stump (Eds.), *The disunity of science: Boundaries, contexts, and power* (pp. 37-74). Stanford: Stanford University Press.
- Hacking, I. (1999). *The Social Construction of What?* Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press. Edición en español: *¿La construcción social de qué?* Barcelona: Paidós, 2001. 270 páginas.
- Hacking, I. (2002). *Historical Ontology*. Cambridg: Harvard University Press. 279 páginas.
- Hacking, I. (2012). Preliminar assay. En: *The Structure of Scientific Revolutions*. 4ª Edición. Chicago: The University of Chicago Press (pp. 9-52). Edición en español: *La Estructura de las Revoluciones Científicas*. Madrid: Fondo de Cultura Económica de España, 2017.
- Hales, C. N., Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* **60**: 5-20.
- Hall, B. K. (2001). The gene is not dead, merely orphaned and seeking a home. *Evolutionary Development* **3**: 225-228.
- Hansen, K. D., Brenner, S. E., Dudoit, S. (2010). Biases in Illumina transcriptome sequencing caused by random hexamer priming. *Nucleic Acids Research* **38**: e131.
- Hanson, G., Collier, J. (2018). Codon optimality, bias and usage in translation and mRNA decay. *Nature Review Molecular Cell Biology* **19**: 20-30.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harmel, R., Fiedler, D. (2018). Features and regulation of non-enzymatic post-translational modifications. *Nature Chemical Biology* **14**: 244-252.
- Harrow, J., Frankish, A., González, J., Tapparini, E., y col., (2012). GENCODE: The human genome annotation for the ENCODE project. *Genome Research* **22**: 1760-1774.
- Haurwitz, R., Jinek, M., Wiedenheft, B., Zhou, K., Doudna, J. A. (2010) Sequence- and structure-specific RNA processing by a CRISPR endonuclease. *Science* **329**: 1355-1358.
- Hayward, M. D., Bosemark, N. O., Romagosa, I. (1993). *Plant Breeding. Principles and Prospects*. Berlin: Springer. 450 páginas.
- Henderson, M. (2008). *50 genetic ideas you really need to know*. Londres: Quercus. Edición en español: *50 cosas que hay que saber sobre Genética*. Barcelona: Planeta, 2010. 219 páginas.
- Hernández Yago, J. (2004). La revolución en biología: Repercusión del estudio del genoma. En: W.J. González (Editor), *Análisis de Thomas Kuhn: Las revoluciones científicas* (pp. 319-336). Madrid: Trotta.
- Hershey, A. D., Chase, M. (1952). Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology* **36**: 39-56.
- Hill, J. R. (2014). Incidence of abnormal offspring from cloning and other assisted reproductive technologies. *Annual Review of Animal Bioscience* **2**: 307-321.
- Holliday, R. (1987). The inheritance of epigenetic defects. *Science* **238**: 163-70.
- Huang, S. (2000). The practical problems of post-genomic biology. *Nature Biotechnology* **18**: 471-472.
- Hull, D. (1972). Reduction in genetics-biology or philosophy? *Philosophy of Science* **39**: 491-499.
- Hull, D. (1974). *Philosophy of Biological Science*. Nueva York: Prentice-Hall. 148 páginas.
- Hyman, M. (2004). Facing a shift in paradigm at the bedside? *International Journal of Clinical Medicine* **4**: 35-40.
- Iglesias de Castro, M. (2003). *Intervención y Efectos en la Hacking*. Tesis Doctoral Universidad Complutense de Madrid. 303 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- International Human Epigenetic Consortium (2018). Sharing epigenomes globally. *Nature Methods* **15**: 151-151.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860-921.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* **431**: 931-945.
- Irion, U., Krauss, J., Nüsslein-Volhard, C. (2014). Precise and efficient genome editing in zebrafish using the CRISPR/Cas9 system. *Development* **141**: 4827-4830.
- Jablonka, E. (2012). Epigenetic variations in heredity and evolution. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **92**: 683-688.
- Jablonka, E., Lachmann, M., Lamb, M. J. (1992). Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characters. *Journal of Theory of Biology* **158**: 245-68.
- Jablonka, E., Lamb, M. J. (2005). *Evolution in four dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioural, and Symbolic variation in the History for life*. Cmbridge, EE.UU.: MIT Press. 325 páginas.
- Jablonka, E., Lamb, M. J. (2007). The expanded evolutionary synthesis-a response to Godfrey-Smith, Haig and West-Eberhard. *Biology and Philosophy* **22**: 453-472.
- Jablonka, E., Lamb, M. J. (2008). Soft inheritance: challenging the modern synthesis. *Genetics and Molecular Biology* **3**: 389-395.
- Jablonka, E., Raz, G. (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanism, and implication for study of heredity and evolution. *Quarter Review of Biology* **84**: 131-176.
- Jablonka, E. (2017). The evolutionary implications of epigenetic inheritance. *Interface Focus* **7**: 20160135.
- Jablonka, E. (2019). Lamarckian realities: the CRISPR-Cas system and beyond. *Biology & Philosophy* **34**: 14.
- Jackson, D.A., Symons, R. H., Berg, P. (1972). Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: Circular SV40 DNA moleculae containing Lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proccedings of the National Academy of Sciences* **69**: 2904-2909.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jacob, F., Monod, J. (1959). Genes of structure and genes of regulation in the biosynthesis of proteins. *CR Hebd Seances Academy of Sciences* **249**: 1727-1729.
- Jacob, F., Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology* **3**: 318-356.
- Jacquier, A. (2009). The complex eukaryotic transcriptome: unexpected pervasive transcription and novel small RNAs. *Nature Review* **10**: 833-844.
- Jarvis, K., Robertson, M. (2011). The noncoding universe. *BMC Biology* **9**: 52.
- Jiang, C., Mithani, A., Belfield, E.J., Mott, R., Hurst, L.D., Harberd, N.P. (2014). Environmentally responsive genome-wide accumulation of de novo *Arabidopsis thaliana* mutations and epimutations. *Genome Research* **24**: 1821-1829.
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., Charpentier, E. (2012) A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* **337**: 816-821.
- Johannsen, W. (1909) *Elemente der exakten Erblchkeitslehre*. Jena: Gustav Fischer.
- Jones, S., Van Loon, B. (1993). *Genetics for Beginners*. Cambridge: Icon Books. Edición en español: *Genética para todos*. Barcelona: Paidós, 2005. 176 páginas.
- Jordanova, L. J. (1984). *Lamarck*. Oxford: Oxford University Press. Edición en español: *Lamarck*. México: Fondo de Cultura Económica, 1990, reeditado en 2018. 162 páginas.
- Kaati, G., Bygren, L. O., Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics* **10**: 682-488.
- Kahl, G. (2015). *The Dictionary of Genomics, Transcriptomics and Proteomics*. Weinheim Alemania): Wiley-VCH. 4 Volúmenes. 2640 páginas.
- Kampourakis, K. (2013). Mendel and the Path to Genetics: Portraying Science as a Social Process. *Science & Education* **22**: 293-324.
- Kaparanov, P., Willingham, A., Gingeras, R. T. (2007). Genome-wide transcription and the implications for genomic organization. *Nature Review Genetic* **8**: 413-423.
- Karavani, E., Zuk, O., Zeevi, D., Barzilai, N., Stefanis, N. C., Atzmon, G., Lam, M., Lencz, T., Carmi, S. (2019). Screening human embryos for polygenic traits has limited utility. *Cell* **179**: 1424-1435.

## BIBLIOGRAFÍA

- Karki, R., Pandya, D., Elston, R.C., Ferlini, C. (2015). Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics* **8**: 37.
- Keller, E. F. (2000). *The Century of the Gene*. Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press. 192 páginas.
- Keller, E. F. (2005). The century beyond the gene. *Journal of Biosciences* **30**: 2-10.
- Keller, E. F., Harel, D. (2007). Beyond the gene. *PloS One* **2**: e1231.
- Kellis, M., Wold, B., Snyder, M. P., Bernstein, B. E., Kundaje, A., Marinov, G. K., Ward, L.D. (2014). Defining functional DNA elements in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **111**: 6131-6138.
- Kim, S. H., Suddath, F. I., Quigley, G. J. (1974). Three-dimensional tertiary structure of yeast phenylalanine transfer. *Science* **185**: 435-440.
- Kiselev, V. Y., Yiu, A., Hemberg, M. (2018). scmap: projection of single-cell RNA-seq data across data sets. *Nature Methods* **15**: 359-362.
- Kitcher P. S. (1984). 1953 and All That: A Tale of Two sciences. *Philosophical Review* **93**: 335-373.
- Kitcher P. S. (1992). Gene: Current Usages. En: E. Keller, L. Lloyd (Editores), *Keywords in Evolutionary Biology* (pp. 128-131). Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press.
- Kitcher, P. S. (2003). *In Mendel's Mirror. Philosophical reflections on biology*. Oxford: Oxford University Press. 410 páginas.
- Klosin, A., Casas, E., Hidalgo-Carcedo, C., Vavouri, T., Lehner, B. (2017). Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*. *Science* **356**: 320-323.
- Klug, W.S., Cummings, M.R., Spencer, C.A. (2006). *Concepts of Genetics*. Nueva York: Pearson-Prentice Hall. Edición en español: *Conceptos de Genética*. Madrid: Pearson Educación, 2008. 884 páginas.
- Knight, R. (2007). Reports of the death of the gene are greatly exaggerated. *Biology and Philosophy* **22**: 293-306.
- Kölreuter, J. G. (1766) Vorläufige Nachricht von einigen das Geschlecht der Pflanzen betreffenden. Versuchen und Beobachtungen, nebst Fortsetzungen 1-3. Leipzig: Wilhelm Engelmann.
- Koonin, E.V. (2015). Why the Central Dogma: on the nature of the great biological exclusion principle. *Biology Direct* **10**: 52.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kornberg, A. (1957). Enzymatic synthesis of DNA. *Hervey Lectures* **53**: 83-112.
- Kossel, A., Neumann, A. (1893). Ber das thymin, ein spaltungsprodukt der nukleinsure. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **26**: 2753-2756.
- Kuhn, T. S. (1962). *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago: The University of Chicago Press. 2<sup>nd</sup> Edición en 1970. Edición en español 50 aniversario de la primera edición: *La estructura de las revoluciones científicas*. Madrid: Fondo de Cultura Económica de España S.L, 2012, reeditado en 2017. 404 páginas.
- Larador, D. (2019). La evolución de la biología y la biología evolucionista: especie y finalidad. *Revista de Humanidades de Valparaiso* **14**: 395-426.
- Laland, K. N., Uller, T., Feldman, M. W., Sterelny K., Müller, G. B., Jablonka, E., Oding-Smee, J., Wray, G. A.; Hoekstra H., Futuyma, D. J., Lenski, R. E., Mackay, T., Schluter, D., Strassmann, J. A. (2014). Does evolutionary theory need a rethink? *Nature* **514**: 415-428.
- Laland, K. N., Uller, T., Feldman, M. W., Müller, G. B., Jablonka, E., Oding-Smee, J. (2015). The extended evolutionary synthesis: its structure, assumptions and predictions. *Proceedings of the Royal Society B* **282**: 20151019.
- Lamarck, J. B. (1809). *Philosophie zoologique, ou Expositions des considerations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. Paris: Dentu. Edición en inglés: *Zoological philosophy: an exposition with regard to the natural histroy of animals*. Londres: Macmillan, 1984. 445 páginas.
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., Ambros, V. (1993). The C-elegans heterochronic gene Lin-4 encode small RNAs with antisense complementary to Lin-14. *Cell* **75**: 843-854.
- Lee, Y. S., Wong, A. K., Tadych, A., Hartman, B., Park, C. Y., Troyanskaya, O. G. (2018). Interpretation of an individual functional genomics experiment guided by massive public data. *Nature Methods*, **15**, 1049-1052.
- Leigel, J. F., Speyer, J. F., Ochoa, S. (1962). Synthetic polynucleotides and the amino acid code. *Proccedings of the National Academy of Sciences* **47**: 1936-1942.
- Leung, Y. Y., Kuksa, P. P., Amlie-Wolf, A., Valladares, O., Ungar, L. H., Kannan, S., Gregory, B. D., Wang, L. S. (2016). DASHR: database of small human noncoding RNAs. *Nucleic Acids Research* **44**: D216-22.
- Lewontin, R. C., Rose, S, Kamin, L. (1984). *Not in our Genes. Biology, ideology and human nature*. Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press. Edición en español:

## BIBLIOGRAFÍA

- No está en los genes. Racismo, Genética e ideología.* Barcelona: Editorial Gedisa, 1987. 221 páginas.
- Lewontin, R. C. (1993). *Biology as Ideology: The Doctrine of DNA.* Cambridge, EE.UU.: Harper Perennial. 145 páginas.
- Lewontin, R. C. (1998). *Gene, Organism, and Environment.* Cambridge, EE.UU.: Harvard University Press. Edición en español: *Genes, organismo y ambiente: las relaciones de causa y efecto en biología.* Barcelona: Editorial Gedisa, 2013, reeditado en 2015. 121 páginas.
- Li, X., Xiong, X., Yi, C. (2017). Epitranscriptome sequencing technologies: decoding RNA modifications. *Nature Methods* **14**: 23-31.
- Lieberman, Y., Rokach, L., Shay T. (2018). CaSTLe - Classification of single cells by transfer learning: Harnessing the power of publicly available single cell RNA sequencing experiments to annotate new experiments. *PLoS One* **13**: e0205499.
- Liu, N., Dai, Q., Zheng, G., He, C., Parisien, C. (2015). N6-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. *Nature* **518**: 560-564.
- Loison, M., Gayon, J., Burian, R. M. (2017). The Contributions - and Collapse - of Lamarckian Heredity in Pasteurian Molecular Biology: 1. Lysogeny, 1900-1960. *Journal of the History of Biology* **50**: 5-52.
- Lolle, S. J., Victor, J. L., Young, J. M., Pruitt, R. E. (2005). Genome-wide non-Mendelian inheritance of extra-genomic information in *Arabidopsis*. *Nature* **434**: 505-509.
- López, R., Regier, J., Cole, M., Jordan, M., Yosej, N. (2018). Deep generative modeling for single-cell transcriptomics. *Nature Methods* **15**: 1053-1058.
- Lorenzano, P. (1998). Hacia una reconstrucción estructural de la genética clásica y de sus relaciones con el mendelismo. *Epistema* **3**: 89-117.
- Lorenzano, P. (2000). The logical structure of classical genetics. *Journal of General Philosophy* **31**: 243-266.
- Lorenzano, P. (2005). Ejemplares, modelos y principios en la genética clásica. *Scientiae Studia* **3**: 185-203.
- Lorenzano, P. (2008). Inconmensurabilidad teórica y comparabilidad empírica: El caso de la genética clásica. *Análisis Filosófico* **28**: 239-279.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lorenzano, P. (2012a). Modelos, ejemplares, representaciones y leyes en la genética clásica. *Stoa* 3: 137-157.
- Lorenzano, P. (2012b). Estructuras y aplicaciones intencionales: Inconmensurabilidad teórica y comparabilidad empírica en la historia de la genética clásica. En: P Lorenzano, O. Nudlern (Editores), *El camino desde Kuhn. La inconmensurabilidad hoy* (pp. 289-350). Madrid: Biblioteca Nueva.
- Luque, J., Herráez, A. (2006). *Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. Madrid: Elsevier. 469 páginas.
- Madrid-Casado, C. M. (2006). El Nuevo Experimentalismo en España: entre Ian Hacking y Gustavo Bueno. *Contrastes* 11: 153-169.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: the case of the missing heritability. *Nature News* 456: 18-21.
- Maienschein, J. (2017). Epigenesis and Preformation. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2016 Edition), E. N. Zalta (Editor) <<https://plato.stanford.edu/archives/win2016/entries/epigenesis/>> [consultado 10-02-2019].
- Manica, M., Mathis, R., Rodriguez-Martinez, M. (2018). INTERACT: Interaction Network Inference from Vector Representations of Words. *arXiv preprint*, arXiv, 1801.03011.
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cos, N. J., Goldstein, D.B. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 747-753.
- Margulis, L. (1970). *Origin of Eukaryotic Cells. Evidence and research implications for a theory of the origin and evolution of microbial, plant, and animal cells on the Precambrian earth*. Yale: Yale University Press. 349 páginas.
- Martínez, M. L. (2005). El realismo científico de Ian Hacking: De los electrones a las enfermedades mentales. *Redes* 11: 153-176.
- Martínez-Gómez, P., Sánchez-Pérez, R., Rubio, M. (2012). Clarifying omics concepts, challenges and opportunities for *Prunus* breeding in the Postgenomic Era. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 16: 268-283.
- Martínez-Gómez, P., Cuevas-Badallo, A., Cerezo, M. (2015). Análisis de la teoría genética a la luz de la estructura de las revoluciones científicas. *Revista de Humanidades de Valparaíso* 6: 29-48.
- Martínez-Gómez, P., Cuevas-Badallo, A., Cerezo, M. (2018). Crisis, refinamiento o cambio del paradigma Genético en la era *Postgenómica*. En: A. Cuevas-Badallo, O.

## BIBLIOGRAFÍA

- Torres, R. López-Orellana, D. Labrador (Editores), *Cultura científica y cultura tecnológica* (pp. 510-516). Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca.
- Mauron, A. (2002). Genomic Metaphysics. *Journal of Molecular Biology* **319**: 957-962.
- Maxam, A. M., Gilbert, W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **74**: 560-564.
- Mayo, D. (1994). The New Experimentalism, Topical Hypotheses, and Learning from Error. *Phylosophy of Science Association* **1**: 270-279.
- Mayo, D. (1996). *Error and the Growth of Experimental Knowledge*. Chicago: University of Chicago Press. 355 páginas
- Mayr, E. (1985). *The growth of biological thought: Diversity, Evolution and Inheritance*. Cambridge, EE.UU.: The Belknap Press. 992 páginas.
- McClellan, J., King, M.-C. (2010). Genetic heterogeneity in human disease. *Cell* **141**: 210-17.
- McClintock, B. (1948). Mutable loci in maize. *Carnegie Inst Wash Year Book* **47**: 155-169.
- McClintock, B. (1951). Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **16**: 13-47.
- Mediavilla, D. (2013). El 'secreto de la vida' cumple 60 años. *Materia* **25/04/201**. <http://esmateria.com/2013/04/25/el-secreto-de-la-vida-cumple-60-anos/>
- Mejía Rivera, O. (2009). El Proyecto genoma humano y el genocentrismo. Nueva Ciencia, Viejas ideologías. *Revista Universidad de Antioquía* **295**: 22-33.
- Mendel, G. (1866). Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines, Abhandlungen, Brünn*, 4, 3-37. Edición traducida al español: Experimentos sobre híbridos en plantas. *Revista Argentina de Agronomía*, 1934, **1**: 1-108.
- Mercier, R., Jolivet, S., Vignard, J., y col. (2008). Outcrossing as an explanation of the apparent unconventional genetic behavior of *Arabidopsis thaliana* hth mutants. *Genetics* **180**: 2295-2297.
- Meselson, M., Stahl, F.W. (1958). The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **44**: 671-682.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mesuer, B., Van der Jeugt, F., Willems, T., Naessens, T., Devreese, B., Martens, L., Dawyndt, P. (2018). High-throughput metaproteomics data analysis with Unipept: A tutorial. *Journal of Proteomics* **171**: 11-22.
- Meunier, R. (2016). The many lives of experiments: Wilhelm Johannsen, selection, hybridization, and the complex relations of genes and characters. *History of Philosophy of Life Sciences* **38**: 42-64.
- Michal, G., Schomburg, D. (2012). *Biochemical Pathways. An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology*. New Jersey: John Wiley & Sons. 397 páginas.
- Miescher, F. (1971). Über die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Hoppe-Seyler's Medizinisch-Chemischen Untersuchungen* **4**: 441-460.
- Miret, S. (2019). *Biología cuántica*. Madrid: Editorial CSIC. 141 páginas.
- Mohanta, T. K., Khan, A. L., Hashem, A., Abd-Allah, A., Yadav, D., Al-Harrasi, A. (2019) Genomic and evolutionary aspects of chloroplast tRNA in monocot plants. *BMC Plant Biology* **19**: 39.
- Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., Soria, E. Juez G. (2000) Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Molecular Microbiology* **36**: 244-246.
- Monod, J. (1970). *Le hasard et la nécessité (Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne)*. Paris: Éditions du Seuil. Edición en español: *El azar y la necesidad. Ensayo sobre filosofía natural de la biología moderna*). Barcelona: Tusquets Editores, 1985. 181 páginas.
- Morange, M. (2006). Post-genomics between reduction and emergence. *Synthesis* **151**: 355-360.
- Morange, M. (2008a). What history tells us XIII. Fifty years of the Central Dogma. *Journal of Bioscience* **33**: 171-175.
- Morange, M. (2008b). The Death of Molecular Biology? *History and Philosophy of Life Science* **30**: 31-42.
- Moreno, J. C. (2006). Realidad y razón práctica de la ciencia. *Universitas Philosophica* **46**: 99--128.
- Moreno, A. (2017). ¿Qué significa hoy la idea de autonomía para la Biología? *Metatheoria* **8**: 157-168.

## BIBLIOGRAFÍA

- Moreno, A., Suárez, J. (2020). Plurality of Explanatory Strategies in Biology: Mechanisms and Networks. En: W.J. González (Editor), *Methodological prospects to scientific research. From pragmatism to pluralism* (pp. 141-165). Heidelberg: Editorial Springer.
- Morgan, T. H. (1910). Chromosomes and heredity. *American Naturalist* **44**: 449.
- Morgan, T. H., Sturtevant, A. H., Müller, H. J., Bridges, C. B. (1915). *The Mechanism of Mendelian Heredity*. New Haven: Yale University Press. 220 páginas.
- Morgan, T. H. (1919). *The Physical Basis of Heredity*. New Haven: Yale University Press. 251 páginas.
- Morgan-Allman, J. (1999). *Envolving Brain*. Nueva York: Scientific American Library. Edición en español: *El cerebro en evolución*. Barcelona: Ariel, 2003. 244 páginas.
- Moss, L. (2001). Deconstructing the gene and reconstructing molecular developmental systems. En: S. Oyama, R. D. Gray, P. E. Griffiths (Editores), *Cycles of contingency: developmental systems and evolution*. Cambridge, EE.UU.: The MIT Press.
- Moss, L. (2003). One, two (too?), many genes? *Quarter Review on Biology* **78**: 57-67.
- Mou, B., Scorza, R. (2011) *Transgenic horticultural crops: Challenges and Oportunitis*. Nueva York: CRC Press. 345 páginas.
- Moulines, C.U. (2011). Cuatro tipos de desarrollo teórico en las ciencias empíricas. *Metatheoria* **1**: 11-27.
- Mount, D. W. (2004). *Bioinformatics. Sequence and genome analysis*, Nueva York: Cold Spring Harbord. 692 páginas.
- Müller, H. J. (1916). The mechanism of crossing over. *American Naturalist* **50**: 193-221
- Müller-Wille S., Rheinberger H. J. (2007). *Heredity Produced: At the Crossroads of Biology, Politics, and Culture, 1500-1870*. Cambridge, EE.UU.: MIT Press. 456 páginas.
- Mullis, K., Falcona, F. (1987). Specific synthesis of DNA *in vitro* via polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymology* **155**: 335-350.
- Mukherjee, S. (2016). *The Gene*. Nueva York: Penguin Random House. Edición en español: *El gen. Una historia personal*. Barcelona: Penguin Random House, 2017. 696 páginas.
- Nadeau, J.H., Topol, F.J. (2006). The Genetics of health. *Nature Genetics* **38**: 1095-1098.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nagel E. (1961). *The structure of Science: Problems in the Logic of Scientific Explanation*. Londres: Routledge and Kegan Paul. 315 páginas.
- Nägeli von, C. (1898/1884). A mechanico-physiological theory of organic evolution. Chicago: The Open Court Publishing Co. 158 páginas.
- Naito, K., Zhang, F., Tsukiyama, T., Saito, H., Hancock, C. N., Richardson, A. O., Okumoto, Y., Tanisaka, T., Wessler, S. R. (2009). Unexpected consequences of a sudden and massive transposon amplification on rice gene expression. *Nature* **461**: 1130-1134.
- Nelson, D.L., Cox, M.M. (2013). *Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition*. Nueva York: W.H. Freeman and Company. Edición en español: *Lehninger Principios de Bioquímica. Sexta Edición*. Barcelona: Ediciones Omega S.L., 2015. 1196 páginas.
- Neumann-Held, E. (2001). Let's Talk about Genes: The process Molecular Gene Concept and Its Context (pp. 145-182). En S. Oyama, P.E. Griffiths and R. D. Gray (Eds.), *Cycles of Contingency: Developmental Systems and Evolution*. Cambridge, EE.UU.: MIT Press.
- Nickles, T. (2017). Scientific Revolutions, *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2017 Edition), E. N. Zalta (Editor) <<https://plato.stanford.edu/archives/win2017/entries/scientific-revolutions/>> [consultado 27-09-2019].
- Nirenberg, M. W., Matthei, J. H. (1961). The dependence of cell-free protein synthesis in *Escherichia coli* upon naturally occurring synthetic polyribonucleotides. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **47**: 1588-1602.
- Nishimura, D. S., Jones, D. S., Khorana, H. G. (1965). The *in vitro* synthesis of a copolypeptide containing two aminoacids in altering sequence dependent upon a DNA-like polymer containing two aminoacids in altering sequence. *Journal of Molecular Biology* **13**: 1588-1602.
- Noble, I. (2003). Human genome finally complete. *BBC News*. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/2940601.stm>.
- Nogales, E. (2016) Breve historia de la criomicroscopía electrónica. *Investigación y Ciencia*, mayo de 2016: 62-69.
- Noller, H.F. (2011). Evolution of Protein Synthesis from a RNA world. En: J. Atkins, R. F. Gesteland, T. R. Cech (Editores), *RNA Worlds: From life 's to diversity in gene regulation* (pp. 141-154). Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nowotny, P., Kwon, J. N., Goate, A. N. (2001). SNP analysis to dissect human traits. *Current Opinion in Neurobiology* **11**: 637-641.
- Nuño-Cabanes, C., Ugidos, M., Tarazona, S., Martín-Expósito, M., Ferrer, A., Conesa, A. (2020). A multi-omics dataset of heatshock response in the yeast RNA binding protein Mip6. *Scientific data* **7**: 69.
- Oguchi, Y., Ozaki, Y., Abdelmoex, M., Shintaku, H. (2021). NanoSINC-seq dissects the isoform diversity in subcellular compartments of single cells. *Science Advances* **7**: eabe0317.
- Olby, R. C. (1966). *Origins of Mendelism*. Nueva York: Schocken Books. 204 páginas.
- Oliver, S. G. (2006). From genomes to systems: the path with yeast. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **361**: 477-482.
- O'Malley, M.A., Maureen, A., Dupré, J. (2005). Fundamental issues in systems biology. *Bioessays* **27**: 1270-1276.
- O'Malley, M. A., Ellito, K. C., Burian, R. M. (2010). From genetic to genomic regulation: iterativity in microRNA research. *Studies on History and Philosophy of Biology and Biomedecine Sciences* **41**: 407-417.
- Orel V. (1996). Heredity before Mendel. <http://www.mendelweb.org>.
- Papini, G. (1911). *Pragmatismo*. Edición en español: *Pragmatismo*. Buenos Aires: Cactus, 2011. 158 páginas.
- Perkins, T. J., Swain, P. S. (2009). Strategies for cellular decision-making. *Molecular Systems Biology* **5**: 326.
- Peterson, V. M., Zhang, K. X., Kumar, N., Klappenbach, J. A. (2017). Multiplexed quantification of proteins and transcripts in single cells. *Nature Biotechnology* **35**: 936-939.
- Petronis, A. (2010). Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature* **465**: 721-27.
- Pigliucci, M. (2010). Genotype-phenotype mapping and the end of the 'genes as blueprint' metaphor. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **365**: 557-566.
- Pickering, A. (1984). *Constructing Quarks*. Chicago: University of Chicago Press. 475 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pilegaard, H., Keller, C., Steensberg, A., Helge, J., Pedersen, B. K., Saltin, B., Neufer, P. D. (2002). Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *Journal of Physiology* **15**: 261-271.
- Piro, R. M. (2011). Are all genes regulatory genes? *Biology and Philosophy* **26**: 595-602.
- Plomin, R. (2019). *Blueprint. How DNA makes us who we are*. Londres: Penguin Random House. 280 páginas.
- Pomp, D., Alla, M. F., Wesolowski, S. R. (2004). Quantitative genomics: exploring the genetic architecture of complex trait predisposition. *Journal of Animal Science* **82**: E300-312.
- Ponomarenko, E. A., Poverennaya, E. V., Ilgisonis, E. V., Pyatnitsky, M. A., Kopylov, V. Z. Archakov, A. (2016). The Size of the Human Proteome: The Width and Depth. *International Journal of Annal of Chemistry* **2016**: 743649.
- Popper, K. R. (1935). *Logik der Forschung*, Vienna: Julius Springer Verlag. 1ª Edición inglesa en 1959. Edición en español: *La lógica de la investigación científica*. Madrid: Tecnos, 1973. 447 páginas.
- Portin, P. (1993). The Concept of the Gene: Short History and Present Status. *The Quarterly Review of Biology* **68**: 173-223.
- Portin, P. (2009). The elusive concept of the gene. *Hereditas* **146**: 112-117.
- Portin, P. (2014). The birth and development of the DNA theory of inheritance: 60 years since the discovery of the structure of DNA. *Journal of Genetics* **3**: 293-302.
- Portin, P. (2015). The Development of Genetics in the Light of Thomas Kuhn's Theory of Scientific Revolutions. *Recent Advances in DNA y Gene Sequences* **9**: 1-12.
- Portin, P., Wilkins, A. S. (2017). The Evolving Definition of the Term Gene. *Genetics* **205**: 1353-1364.
- Portin, P. (2019). The significance of Mendel's work for the theory of evolution; specifically birth and development of the Mendelian paradigm of genetics: a review. *Annales of Botanici Fenici* **56**: 285-293.
- Powel, A., Dupré, J. (2009). From molecules to systems: the importance of looking both ways. *Studies on History of the Philosophy of Biology and Biomedecine Sciences* **40**: 54-64.

## BIBLIOGRAFÍA

- Poccai, P., Santiago-Blay, J. A., Sekerák, J., Szabó, A. T. (2021). How political repression stifled the nascent foundations of heredity research before Mendel in Central European Sheep Breeding Societies. *Philosophies* **6**: 41.
- Purroy, J. (2001). *La era del genoma: Claves para orientarse en un mundo transformado por la genética*. Barcelona: Salvat. 256 páginas
- Ran, F. A., Hsu, P. D., Wright, J., Agarwala, V., Scott, D. A., Zhang, F. (2013). Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nature Protocols* **8**: 2281-2308.
- Rancati, G., Moffat, J., Typas, A., Pavelka, N. (2018). Emerging and evolving concepts in gene essentiality. *Nature Reviews* **19**: 34-49.
- Rassoulzadegan, M., Grandjean, V., Gounon, P., Vincent, S., Gillot, I. (2006). RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* **441**: 469-74.
- Ratcliff M. J. (2007). Ducheshe's strawberries: between growers Practices and Academic knowledge. En: S. Müller-Wille, H.-J. Reinberger (Editores), *Heredity Produced. At the Crossroads of Biology, Politics, and Culture, 1500-1870* (pp. 205-225). Cambridge, EE.UU.: MIT Press.
- Reid, J. B., Ross, J. J. (2011). Mendel's genes: Toward a Full Molecular Characterization. *Genetics* **189**: 3-10.
- Resnik, D. B. (1994). Hacking's Experimental Realism. *Canadian Journal of Philosophy* **24**: 395-412.
- Rheinberger H. J., Müller-Wile, S., Meunier, R. (2015). Gene. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2015 Edition), E. N. Zalta (Editor) <<https://plato.stanford.edu/archives/spr2015/entries/gene/>> [consultado 27-11-2019].
- Ribas de Pouplana, L. (2020). The mitochondrial tRNA conundrum. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. doi: 10.1038/s41580-020-0220-5
- Rice, W. R. (2014). The synthesis paradigm in Genetics. *Genetics* **9**: 372-404.
- Richards, J. E. (2006). Inherited epigenetic variation-revisiting soft inheritance. *Nature Review Genetics* **7**: 395-401.
- Riddihough, G., Zahn, L. M. (2010). What is epigenetics? *Science* **330**: 611.
- Riley, M., Pardee, A. B., Jacob, F., Monod, J. (1960). Expression of a structural gene. *Journal of Molecular Biology* **2**: 261-225.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rio, D. C., Ares, M., Hannon, G. J., Nielsen, T. W. (2011). *RNA: a laboratory manual*. Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 586 páginas.
- Rios Insuna, D., Gómez-Ullate, D. (2019). *Big data. Conceptos, tecnologías y aplicaciones*. Madrid: Editorial CSIC. 134 páginas.
- Risso, D., Schwartz, K., Scherlock, G, Dudoit, S. (2011). GC-content normalization for RNA-Seq. *BMC Bioinformatics* **12**: 480.
- Roberts, A., Trapnell, C., Donaghey, J., Rinn, J. L., Pachter, L. (2011). Improving RNA-Seq expression estimates by correcting for fragment bias. *Genome Biology* **12**: R22.
- Robertson, M. P., Joyce, G. E. (2011). The Origins of the RNA world. En: J. F. Atkins, R. F. Gesteland, R.F., T. R. Cech (Editores), *RNA Worlds: From life 's to diversity in gene regulation* (pp. 141-154). Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Rodero, S. (2013). El método experimental en el siglo XVII. *ArtefaCToS* **6**: 163-180.
- Ronaghi, M., Karamohamed, S., Petterson, B., Uhlen, M., Nyren, P. (1996). Real-Time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Analytical Biochemistry* **242**: 84-89.
- Rose, S. (1983). *The history and social relations of genetics*. Londres: The open University. Edición en español: *Historia y relaciones sociales de la genética*. Barcelona: Ed. Fontalba, 1983. 180 páginas.
- Rosenberg, A. (1985). *The Structure of Biological Science*. Chicago: University of Chicago Press. 296 páginas.
- Rosenberg, A. (1994). *Instrumental Biology or the Disunity of Science*. Chicago: University of Chicago Press. 204 páginas.
- Rosenberg, A. (2006). Is epigenetic inheritance a counterexample to the Central Dogma? *History of Philosophy of the Life Science* **28**: 549-565.
- Rosenberg A., McShea D. W. (2008). *Philosophy of Biology: A Contemporary Introduction*. Nueva York: Taylor & Francis. 423 páginas.
- Rosenthal, N., Brown, S. (2007). The Mouse Ascending: Perspectives for Human-Disease Models. *Nature Cell Biology* **9**: 993-999.
- Rozenblatt-Rosen, O., Stubbington, J. T., Regev, A., Teichman, S. A. (2017). The Human Cell Atlas: from vision to reality. *Nature* **550**: 451-453.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruphy S. (2011). From Hacking's plurality of styles of scientific reasoning to "foliated pluralism": a philosophically robust form of ontological-methodological pluralism. *Philosophy of Science* **78**: 1212-1222.
- Saletore, Y., Meyer, K., Korlach, J., Vilfan, I. D., Jaffrey, S., Mason, C. (2012). The birth of the epitranscriptome: deciphering the function of RNA modifications. *Genome Biology* **13**: 175.
- Sanger, F., Coulson, A. R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primer synthesis with DNA polymerase. *Journal of Molecular Biology* **94**: 441-448.
- Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A. R. (1977a). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **74**: 5463-5467.
- Sanger, F., Air, G. M., Barrell, N. L., Brown, A. R., Coulson, A. R., Fides, C. A. (1977b). Nucleotide sequence of bacteriophage phiX 174 DNA. *Nature* **265**: 687-695.
- Sarkar, S. (1998). *Genetics and Reductionism*. Cambridge: Cambridge University Press. 260 páginas.
- Saze, H. (2008). Epigenetic memory transmission through mitosis and meiosis in plants. *Seminars in Cell & Developmental Biology* **19**: 527-536.
- Schaffner, K. H. (1967). Approaches to Reduction. *Philosophy of Science* **34**: 137-147.
- Schaffner, K. H. (1969). The Watson -Crick model and reductionism. *British Journal for the Philosophy of Science* **20**: 325-348.
- Scherrer, K., Jost, J. (2007). Gene and genon concept: coding vs. regulation. A conceptual and information-theoretic analysis of genetic storage and expression in the light of modern molecular biology. *Theory in Bioscience* **126**: 65-113.
- Schilitt, T., Brazma, A. (2006). Modelling in molecular biology: describing transcription regulatory networks at different scales. *Philosophical Transactions of the Royal Society* **361**: 483-494.
- Schnek, A., Massarini, A. (2008). *Curtis. Biología*. Editorial Panamericana. México. 1160 páginas.
- Schrödinger, E. (1944). *What is life? The physical aspect of the living cell*. Edición en español: *¿Qué es la vida? El aspecto físico de la célula viva*. Barcelona: Orbis, 1985. 123 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz, S. (2000). The differential concept of the gene. En: P. J. Beurton (Editor), *The concept of the gene in development and evolution* (pp. 26-39). Cambridge: Cambridge University Press.
- Schweet, R., Heintz, R. (1966). Protein Synthesis. *Annual Review of Biochemistry* **35**: 723-758.
- Selzer, P. M., Marhöfer, R. J., Koch, O. (2018). *Applied Bioinformatics*. Berlin: Springer. 183 páginas.
- Serres, M. (1989). *Eléments d'histoire des Sciences*. Edición en español: *Historia de las ciencias*. Madrid: Cátedra, 1989. 888 páginas.
- Sgaramella, V., Astolfi, P. A. (2010). Somatic genome variations interact with environment, genome and epigenome in the determination of the phenotype: A paradigm shift in genomics. *DNA repair* **9**: 470-473.
- Shapiro, J. A. (2009). Revisiting the central dogma in the 21st century. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1178**: 6-28.
- Singer, M., Berg, P. (1991). *Genes & Genomes. A changing perspective*. Nueva York: University Sciences Book. Edición en español: *Genes y Genomas. Una perspectiva cambiante*. Barcelona: Tusquets Editores, 1993. 256 páginas.
- Skinner, M. K. (2015). Environmental Epigenetics and a Unified Theory of the Molecular Aspects of Evolution: A Neo-Lamarckian Concept that Facilitates Neo-Darwinian Evolution. *Genome Biology and Evolution* **7**: 1296-1302.
- Smith, H. L. (2002). *The Regulation of Science and Technology*. Nueva York: Ed. Palgrave MacMillan. 410 páginas.
- Snyder, M., Gerstein, M. (2003). Defining genes in the genomics era. *Science* **300**: 258-260.
- Sober, E, Lewontin, R. C. (1982). Artific, Cause and Genic Selection. *Philosophy of Science* **49**: 157-180.
- Soneson, C., Robinson, M. D. (2018). Bias, robustness and scalability in single-cell differential expression analysis. *Nature Methods* **15**: 255-261.
- Soubry, A. (2015). Epigenetic inheritance and evolution: A paternal perspective on dietary influences. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **118**: 79-85.

## BIBLIOGRAFÍA

- Spencer, G. (2005). New Genome Comparison Finds Chimps, Humans Very Similar at the DNA Level. <https://www.genome.gov/15515096/2005-release-new-genome-comparison-finds-chimps-humans-very-similar-at-dna-level/>.
- Srb, A. M., Horowitz, N. H. (1944). The ornithine cycle in *Neurospora* and its genetic control. *Journal of Biology and Chemistry* **154**: 129-139.
- St. Laurent, G., Wahlestedt, C., Kapranov, P. (2015). The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genetics* **31**: 239-251.
- Stapley, J., Reger, J., Feulner, P. C. D., Smadja, C., Ball, A. D., Beckerman, A. P. Slate, J. (2010). Adaptation genomics: the next generation. *Trends in Ecology and Evolution* **25**: 705-712.
- Stewart, I. (2011). *Mathematics of life*. Londres: Joat Enterprises. Edición en español: *Las matemáticas de la Vida*. Barcelona: Crítica, 2011. 427 páginas.
- Stotz, K. C. (2006a). Epigenesis: Distributed specificity as a break in the Central Dogma. *History and Philosophy of Life Science* **28**: 533-548.
- Stotz, K. C. (2006b). With 'Genes' Like That, Who Needs an Environment? Postgenomics's Argument for the 'Ontogeny of Information. *Philosophy of Science* **73**: 905-917.
- Stotz, K. C. (2008). The Ingredients for a postgenomic synthesis of nature and nurture. *Philosophical Psychology* **21**: 359-381.
- Stotz, K. C., Bostanci, A., Griffiths, P. E. (2006). Tracking the shift to 'postgenomics'. *Community Genetics* **9**: 190-196.
- Stotz, K. C., Griffiths, P. E. (2016). A niche for the genome. *Biology and Philosophy* **31**: 143-157.
- Strohman, R. C. (1997). The coming kuhnian revolution in biology. *Nature Biotechnology* **15**: 194-200.
- Sturtevant, A. H. (1913). The linear arrangement of the sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *Journal of Experimental Zoology* **14**: 43-59.
- Suárez, M. (2012). *Hacking Kuhn: Los límites de la inconmensurabilidad*. En: P Lorenzano, O. Nudlern (Editores). *El camino desde Kuhn. La inconmensurabilidad hoy* (pp. 399-433). Madrid: Biblioteca Nueva.
- Sutton, W. S. (1903). The chromosomes in heredity. *Biology Bullentin* **4**: 231-251.

## BIBLIOGRAFÍA

- Svensson, V., Natarajan, K. N., Ly, L. H., Mitagia, R. J., Labalette, C., Maucaulay, I. C., Cvejic, A., Teichmann, S. A. (2017). Power analysis of single-cell RNA-sequencing experiments. *Nature Methods* **14**: 381-387.
- Svensson, V., Teichmann, S.A., Stegle, O. (2018). SpatialDE: identification of spatially variable genes. *Nature Methods* **15**: 343-473.
- Taton, R. (1960). *Histoire générale des Sciences*. Paris: Presses Universitaires de France. Edición en español: *Historia general de las ciencias*. Madrid: Destino, 1973. 880 páginas.
- Taylor, P., Lewontin, R. C. (2017). The Genotype/Phenotype Distinction. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2017 Edition), E. N. Zalta (Editor) <<https://plato.stanford.edu/archives/sum2017/entries/genotype-phenotype/>> [consultado 27-09-2019]
- Thagard, P. (1992). *Conceptual revolutions*. Princeton: Princeton University Press. 285 páginas.
- Thagard, P., Findlay, S. (2011). Conceptual change in medicine: Explaining mental illness. En: W. J. González (Editor), *Conceptual revolutions: From Cognitive Science to Medicine* (pp. 157-180). La Coruña: Netbiblo.
- The 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis, G. R., Auton, A., Brooks, L. D., DePristo, M. A., Durbin, R. M., Handsaker, R. E., Kang, H. M., Marth, G. T., McVean, G. A. y 692 colaboradores (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* **491**: 56-65.
- Thieffry, D., Sakar, S. (1998). Forty years under the central dogma. *Trends in Biochemical Sciences* **23**: 312-316.
- Thul, P. J., Lindskog, C. (2018). The human protein atlas: A spatial map of the human proteome. *Protein Science* **27**: 233-244.
- Todorovic, V. (2017). Single-Cell RNA-Seq-Now with Protein. *Nature Methods* **14**: 1029.
- Trewavas, A. (2006). A brief history of Systems Biology. *Plant Cell* **18**: 2420-2430.
- Tschermak, E. (1900). Über künstliche kreuzung bei *Pisum sativum*. *Biologisches Centralblatt* **20**: 593-595.
- Turkheimer, E. (2011). Still missing. *Research of Human Development* **8**: 227-241.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tuzun, E., Sharp, A. J., Bailey, J. A., Kaul, R., Morrison, A., Pertz, L. M., Haugen, E., Hayden, H., Albertson, D., Pinkel, D., Olson, M. V., Eichler, E. E. (2005). Fine-scale structural variation of the human genome. *Nature Genetics* **37**: 727-732.
- Vagero, D., Rajaleid, K. (2017). Does childhood trauma influence offspring's birth characteristics? *International Journal of Epidemiology* **46**: 219-229.
- Van Fraassen, B. C. (1980). *The scientific image*. Oxford: Oxford University Press. Edición en español: *La imagen científica*. México: UNAM México, 1996. 235 páginas.
- Vance, R. E. (1996). Heroic antireductionism and genetics: a tale of one science. *Philosophy of Science* **63**: S36-S45.
- Vargas, B., Varela, M. (2013). Facing a shift in paradigm at the bedside? *International Journal of Clinical Medicine* **4**: 35-40.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G. y 242 colaboradores (2001). The sequence of the human genome. *Science* **291**: 1304-1351.
- Vu, T.M., Nguyen, H.N., Calza, S., Kalari, K.R., Wang, L., Pawitan, Y. (2019). Cell-level somatic mutation detection from single-cell RNA sequencing. *Bioinformatics* **35**: 4679-4687.
- Walsh, C. T., Garneau-Tsodikova, S., Gatto, G. C. (2005). Protein posttranslational modifications: The chemistry of proteome diversifications. *Angewandte Chemie International Edition in English* **44**: 7342-7372.
- Wang, X., Song, X., Glass, C. K., Rosenfeld, G. (2011). The Long Noncoding RNAs: roles as sensors regulating gene transcriptional programs. En: J. F. Atkins, R. F. Gesteland, T. R. Cech (Editores), *RNA Worlds: From life's to diversity in gene regulation* (pp. 279-292). Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Wang, S. C., Muscat, G. E. (2013). Nuclear receptors and epigenetic signaling: novel regulators of glycogen metabolism in skeletal muscle. *IUBM life* **65**: 657-664.
- Wang, D., Zhang, C., Wang, B., Li, B., Wang, Q., Liu, D., Wang, H., Zhou, Y., Shi, L., Lan, F., Wang, W. (2019). Optimized CRISPR guide RNA design for two high-fidelity Cas9 variants by deep learning. *Nature Communications* **10**: 4284.
- Wanger, D. E., Klein, A. M. (2017). Genetic screening enters the single era. *Nature Methods* **14**: 237-238.
- Wartofsky, M. (1968) *Conceptual Foundations of Scientific Thought: An Introduction to the Philosophy of Science*. Edición en español: *Introducción a la filosofía*. Alianza Editorial: Madrid, 1973. 677 páginas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Waters, C. K. (1994). Genes Made Molecular. *Philosophy of Science* **61**: 163-85.
- Waters, C. K. (2004). What was classical genetics? *Studies History and Philosophy of Science* **35**: 783-809.
- Waters, C. K. (2006). A pluralist interpretation of gene-centered biology. *Minnesota Studies in the Philosophy of Science Series* **19**: 190-214.
- Waters, C. K. (2008). Beyond theoretical reduction and layer-cake antireduction: how DNA retooled genetics and transformed biological practice. En: M. Ruse (Editor), *The Oxford handbook of philosophy of biology* (pp. 255-285). Oxford: Oxford University Press.
- Waters, C. K. (2013). Molecular Genetics. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Fall 2013 Edition) E. N. Zalta (Editor) <<https://plato.stanford.edu/archives/fall2013/entries/molecular-genetics/>> [consultado 27-10-2019].
- Watson, J. D. (1968). *The Double Helix*. Londres: Weidenfeld & Nicholson Press. Edición en español: *La Doble Hélice*. Madrid: Alianza Editorial, 2007. 206 páginas.
- Watson, J. D. (2003). *DNA. The secret of life*. Nueva York: Knopf. Edición en español: *ADN. El secreto de la vida*. Madrid: Taurus, 2006. 474 páginas.
- Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**: 737-738.
- Watson, J. D., Gann, A., Baker, T. A., Levine, M., Bell, S. P., Harrison, S. C. (2014). *Molecular Biology of the gene*. Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 872 páginas.
- Watson, P. (2000). *A terrible Beauty. A History of the people and ideas that shaped the Modern Mind*. Simon & Schuster Ltd. Londres, Reino Unido. Edición en español: *Historia Intelectual del Siglo XX*. Barcelona: Critica, 2017. 965 páginas.
- Watson, P. (2016). *Covergence: The Deepest Idea in the Universe*. Simon & Schuster Ltd. Londres, Reino Unido. Edición en español: *Convergencias: El orden subyacente en el corazón de la ciencia*. Barcelona: Critica, 2017. 542 páginas.
- Weber, M. (2005). *Philosophy of experimental biology*. Cambridge: Cambridge University Press. 358 páginas.
- Weismann, A. (1892). *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*. Jena: Gustav Fischer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Weitzman, J. Weitzman, M. (2017). *30 Second Genetics*. Brighton: Metro. Edición en español: *50 descubrimientos de la genética para entender nuestros orígenes*. Barcelona: Blume, 2018. 160 páginas.
- Whitehouse, H. L. K. (1973). *Towards an understanding of the mechanism of heredity*. Londres: Hodder & Stoughton Ltd. 544 páginas
- Whitham, T. G., Slobodchikoff, C. N. (1981). Evolution by individuals, plant-herbivore interactions, and mosaics of genetic variability: The adaptive significance of somatic mutations in plants. *Oecologia* **49**: 287-292.
- Wilkins, A. S. (2007). Between “design” and “bricolage”: Genetic networks, levels of selection, and adaptive evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **27**: 499-506.
- Wilkins, M. H. F., Stokes, A. R., Wilson, H. R. (1953). Molecular Structure of Nucleic Acids: Molecular Structure of Deoxyribose Nucleic Acids. *Nature* **171**: 738-740.
- Will, C. L., Lührmann, R. (2011). Spliceosome Structure and Function. En: J. F. Atkins, R. F. Gesteland, T. R. Cech (Editores), *RNA Worlds: From life's to diversity in gene regulation* (pp. 181-203). Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Wittmann, H. G., Wittmann-Liebold, B. (1966). Protein chemical studies of two RNA viruses and their mutants. *Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology* **31**: 163-172.
- Wood R. J., Vitezslav, O. (2005). *Genetic Prehistory in Selective Breeding. A prelude*. Oxford: Oxford University Press. 269 páginas.
- Wright, L. (1994). *Molecular politics: Developing American and British Regulatory Policy for Genetic Engineering, 1972-1982*. Chicago: The University of Chicago Press. 360 páginas.
- Wu, Y., Liang, D., Wang, Y., Bai, M., Tang, W., Bai, S., Tan, Z., Dangsheng, L., Jinsong, L. (2013). Correction of a Genetic Disease in Mouse via Use of CRISPR-Cas9. *Cell Stem Cell* **6**: 659-662.
- Yanofsky, C., Ito J., Horn, V. (1966). Amino acid replacements and the genetic code. *Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology* **31**, 151-162.
- Yang, H., Wang, H., Jaenisch, R. (2014). Generating genetically modified mice using CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Nature Protocol* **9**: 1956-1968.

## BIBLIOGRAFÍA

- Yang, J., Bakshi, A., Zhu, G. (2015). Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nature Review* **47**: 1114-1120.
- Yang, A., Cho, K., Park, H. S. (2018). Chemical biology approaches for studying posttranslational modifications. *RNA Biology* **15**: 427-440.
- Yuxian, Z. (2016). The post-genomics era of cotton. *Science China-Life Sciences* **59**: 109-111.
- Zaccara, S., Ries, S. A., Jaffrey, S. R. (2019). Reading, writing and erasing mRNA methylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **20**: 608-624.
- Zeraati, M., Langley, D. B., Schofield, P., Moye, A. L., Rouet, R., Hughes, W. E., Bryan, T. C., Dinger, M., Chirist, D. (2018). I-motif DNA structures are formed in the nuclei of human cells. *Nature Chemistry* **10**: 631-637.
- Zheng, S. C., Breeze, C. E., Beck, S., Tescherdoff, A. (2018). Identification of differentially methylated cell types in epigenome-wide association studies. *Nature Methods* **15**: 1059-1066.
- Zimmerman, S. B., Little, J. W., Oshinsky, C. K., Gellert, M. (1967). Enzymatic joining of DNA strands: A novel reaction of diphosphopyridine nucleotide. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **57**: 1841-1848.
- Zubiri, X. (1962). *Sobre la Esencia*. Madrid: Alianza Editorial. 608 páginas.