

## ¿Existe el gen-clásico?

Julián D. Bobórquez-Carvajal<sup>†</sup>  
Reinaldo J. Bernal-Velásquez<sup>‡</sup>

### Resumen

Sostenemos que el gen-clásico continúa siendo una entidad instrumental, en el sentido en que no se corresponde con ninguna estructura descrita por la biología molecular contemporánea. En esta última se han propuesto varias definiciones de “gen”, pero ninguna refiere a algo que pueda identificarse con el gen-clásico. Señalamos, además, que aún si pudiera realizarse esta identificación, persiste el problema de que todas estas definiciones se han revelado insatisfactorias por diferentes razones.

### Introducción

**E**n este texto argumentamos que el *gen*, entendido en términos de su concepto clásico —“*gen-clásico*”—, sigue siendo en la actualidad una *entidad instrumental* en la medida en que ninguna de las definiciones de “gen” que han sido propuestas por la biología molecular —“*gen-molecular*”— refiere a estructuras que puedan identificarse con el gen-clásico.<sup>1</sup> Además, señalamos que aún si bajo alguna de estas definiciones de “gen-molecular”

.....  
<sup>†</sup> Facultad de Filosofía, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia) - Grupo de Investigación “Problemas de Filosofía”. Para contactar al autor, por favor escribir a [bohorquez.julian@javeriana.edu.co](mailto:bohorquez.julian@javeriana.edu.co).

<sup>‡</sup> Facultad de Filosofía, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia) - Grupo de Investigación “Problemas de Filosofía”. Para contactar al autor, por favor escribir a [reinaldo-bernalv@javeriana.edu.co](mailto:reinaldo-bernalv@javeriana.edu.co).

<sup>1</sup> Para algunos autores, identificar entidades propuestas por distintas teorías constituye una *reducción* (es el caso, por ejemplo, de los defensores de la *teoría de la identidad de tipos* en filosofía de la mente). Sin embargo, la reducción se entiende generalmente como algo que va mucho más allá de la mera identificación de entidades o fenómenos (por ejemplo, la *reducción interteórica*). En este trabajo no nos proponemos examinar si la genética clásica puede *reducirse* a la genética molecular, de acuerdo con algún modelo de reducción. Nuestro objetivo es mostrar que una entidad propuesta por la genética clásica (i.e. el gen-clásico) no existe a la luz de la biología molecular contemporánea; en otras palabras, que no se puede identificar al gen-clásico con el gen-molecular. No obstante, no descartamos que se puedan establecer relaciones más complejas entre la genética clásica y la genética molecular, que vayan más allá de la cuestión de establecer relaciones entre entidades propuestas por las dos teorías, y que deriven en realizar una reducción exitosa.

fuera posible realizar dicha identificación, persistiría el problema de que todas estas definiciones resultan fragmentarias o insatisfactorias.

En este texto llamamos “entidad instrumental”, específica y exclusivamente, a una entidad que (i) se define, en el seno de una teoría, a partir de un conjunto de propiedades que pueden ser de diferente tipo (intrínsecas; relacionales; funcionales, disposicionales, etc.), y que responde a fines explicativos y predictivos de la teoría, y (ii) cuya existencia es hipotética en la medida en que no se ha encontrado experimentalmente una entidad o estructura que instancie las propiedades que definen a la entidad instrumental.<sup>2</sup>

Dado que a medida que la ciencia se desarrolla los métodos experimentales ganan, en lo que a la identificación de entidades y estructuras se refiere, cada vez más alcance, la condición de ser “instrumental” de una entidad determinada puede cambiar. Puede suceder que dicha entidad se consiga identificar satisfactoriamente, o que no se identifique a pesar de que debía haberse identificado dado que caería bajo el alcance de los métodos experimentales disponibles.<sup>3</sup> El primer caso supone que la otrora entidad instrumental en efecto existe. En el segundo caso, si bien no se puede descartar la existencia de la entidad instrumental, se obtienen buenas razones para dudar de ella. Las bacterias ofrecen un buen ejemplo del primer caso. Nuestro conocimiento de ellas ha evolucionado desde la noción de *materia pútrida* presentada por Ignaz Semmelweis a mediados del siglo XIX, seguida por la *teoría del germen* de Louis Pasteur, hasta llegar a la microbiología contemporánea (López-Cerezo, 2008). Hoy, a pesar de su pequeño tamaño —entre 0,2 y 10 micras, aproximadamente— las bacterias pueden identificarse a través de un microscopio, son fácilmente diferenciables de otras partículas de dimensión similar y su definición proviene de un amplio acuerdo entre la comunidad científica (Hobot, 2015).<sup>4</sup> Un ejemplo del segundo caso es el del hipotético éter. En 1887 se realizó el célebre experimento de Michelson y Morley con el propósito detectarlo. El resultado fue negativo, y si bien no lle-

.....  
<sup>2</sup> La expresión “entidad instrumental” no debe confundirse con la expresión “entidad teórica” (establecida por el positivismo lógico en el marco de la distinción entre “lenguaje teórico” y “lenguaje observacional”), aunque pueda haber similitudes entre ellas.

<sup>3</sup> No siempre la identificación experimental de una entidad consiste en la observación (sea directa o mediada por instrumentos como el microscopio) de la misma. En ocasiones, ciertas entidades se identifican experimentalmente de manera indirecta y valiéndose de análisis estadísticos. Un ejemplo de este caso es el hallazgo del *quark top* postulado por el Modelo Estándar de partículas: en 1995 se identificó el *quark top* cuando el análisis estadístico de los datos obtenidos de un acelerador de partículas mostró que se había superado un umbral crítico (Staley, 2004).

<sup>4</sup> De acuerdo con Ian Hacking (1981) podemos decir que si bien, por ejemplo, un microscopio óptico se vale de fenómenos físicos distintos a los implicados en la visión a ojo desnudo (emplea no solo la transmisión de la luz, sino su difracción, además de la manipulación del espécimen utilizando distintas tinciones), nuestra confianza en este método se soporta en que los hallazgos obtenidos a través de él se confirman cuando la misma muestra es sometida a microscopía electrónica, o de fluorescencia, o de luz polarizada, procesos todos que, desde el punto de vista técnico, se valen de conocimientos provenientes de distintas ramas de la física. Por otra parte, las células vistas bajo el microscopio pueden manipularse, como cuando se someten a una microinyección. Además, un observador competente puede identificar distintas estructuras sin necesidad de conocer los principios físicos que hacen posible el funcionamiento del instrumento, e incluso ignorando las teorías sobre los objetos que tiene a la vista, lo que permite colegir que sus observaciones no son víctima de una carga teórica importante.

vó a descartar la existencia del éter, sí incrementó las dudas al respecto y favoreció el desarrollo de la teoría de la relatividad de Einstein, en la cual la hipótesis del éter se abandonó por completo. En este texto argumentamos que el gen-clásico es una entidad instrumental que se encuentra en la actualidad bajo el segundo caso: fue postulado, en el seno de la genética clásica, para fines explicativos y predictivos, y si bien los métodos de investigación en genética molecular ya se encuentran en condiciones de haber identificado una entidad o estructura que le correspondiera, no lo han conseguido. Ninguna de las definiciones de “gen-molecular” que han sido propuestas en el seno de esta disciplina refiere a algo que pueda identificarse con el gen-clásico. No descartamos por completo, sin embargo, que en un momento dado pudiera proponerse una nueva definición de “gen-molecular” que sí permitiera la identificación. La otra posibilidad, que nos parece más probable, es que se descarte la posibilidad de alcanzar dicha identificación.

En la primera sección de este texto, dividimos la historia del concepto de gen en dos etapas. La primera corresponde a la noción clásica (gen-clásico), alrededor de la cual surgieron discusiones sobre el carácter real o instrumental de los genes. La segunda, corresponde a la noción de gen-molecular, a propósito de la cual pierde relevancia la pregunta sobre su carácter real o instrumental pues se identifica al gen con una estructura molecular determinada.<sup>5</sup> En la segunda sección, sostenemos que no hay una correspondencia entre el concepto de gen-clásico (primera etapa) y su contraparte en la genética molecular contemporánea (segunda etapa), a pesar de que, generalmente, los biólogos y los libros de texto de biología y genética consideran estas nociones como intercambiables. Si bien contamos en la actualidad con diferentes definiciones de “gen-molecular”, ninguna refiere a algo que pueda asimilarse a lo que sería la otrora entidad instrumental. Además, mostramos que aún si pudiera identificarse al gen-clásico con el gen-molecular, entendido este último bajo alguna de las definiciones existentes, esta identificación no sería satisfactoria dado que dichas definiciones son fragmentarias o inadecuadas. Nos apoyamos en dos hallazgos experimentales: los *mecanismos de regulación genética*, y el fenómeno de *corte y empalme de segmentos de ácido desoxirribonucleico* (ADN).

## De los factores mendelianos al ADN

En esta sección presentaremos una breve historia del concepto de gen dividiéndola en dos etapas: un primer periodo, en el que surge el concepto que llamamos “gen-clásico”, y un segundo periodo, en el que aparece el concepto que llamamos “gen-molecular”.

.....

<sup>5</sup> Por mor de la claridad, no nos ocuparemos de otras teorías sobre la herencia que tienen una menor relevancia histórica, como es el caso de la *teoría cromosómica de la herencia*. Tampoco discutiremos respecto de otras aproximaciones no moleculares a la definición de “gen”, como es el caso de aquella desarrollada en el marco de la *genética de poblaciones*.

### El gen-clásico

Esta primera etapa inicia con los trabajos de Gregor Mendel, quien cruzó distintas variedades de guisantes de la especie *Pisum sativum*. Estudió la presencia o ausencia de ciertas características físicas de la *generación parental* de guisantes en su descendencia —las *generaciones filiales*— e identificó patrones que permitían explicar el comportamiento de las características bajo estudio en la progenie (Mendel, 1866). De acuerdo con Mendel, no existe “mezcla” ni “dilución” de los rasgos hereditarios transmitidos a la prole por los progenitores, sino que cada uno se trasfiere de manera independiente. Las unidades detrás de dichos rasgos —que Mendel denominó “*factores*”<sup>6</sup>— serían las responsables de la transmisión de las características hereditarias entre generaciones (Sturtevant, 1965). El comportamiento de los factores podía predecirse a través de un método que calculaba la proporción en que los rasgos de la primera generación estaban presentes en las generaciones siguientes.

A comienzos del siglo xx, Wilhelm Johannsen acuñó la palabra “gen” para designar estos “factores mendelianos”: las partículas discretas que se presumía subyacían al fenómeno de la herencia.<sup>7</sup> A partir de entonces, la comunidad científica atribuyó una importancia capital a la investigación en la llamada *genética de la transmisión* (que estudiaba la proporción en que los genes pasaban de una generación a otra) y restó importancia a la *genética del desarrollo* (que pretendía examinar en detalle los procesos embrionarios a través de los cuales los genes ejercen sus efectos) (Keller, 2000). La dinámica de funcionamiento interno de los genes se introdujo así en una *caja negra*.<sup>8</sup> Es en el marco de esa genética de la transmisión que los biólogos del siglo pasado empezaron a hablar de entidades como “el gen de los ojos azules” o el “gen para el cáncer de estómago”.

También Johannsen bautiza lo que un organismo hereda de sus padres como “*genotipo*” —que hoy definimos como un “listado” de “instrucciones” transmitidas por los genes<sup>9</sup>— y como “*fenotipo*” a la expresión de esas instrucciones: el conjunto de características físicas de un organismo, desde su maquinaria molecular hasta los rasgos de su cara (Roll-Hansen, 2009). En virtud de esta distinción, el gen-clásico se definió también como “cada componente del genotipo”.

Este primer concepto de gen-clásico refería a lo que entendemos como una entidad instrumental: una entidad que no se había identificado experimentalmente (en el sentido precisado), pero cuya existencia se infería, con fines explicativos y predictivos, de la pre-

<sup>6</sup> El término en alemán usado por Mendel es “*Elemente*”, que podríamos traducir como “elementos”. No obstante, la gran mayoría de la literatura en español traduce dicho término como “factores”, por lo cual será esta la denominación que adoptaremos en este texto.

<sup>7</sup> Vale la pena señalar que, en opinión de varios historiadores, la noción de “factor” propuesta por Mendel no coincide con la noción de “gen” que fue postulada posteriormente por la genética clásica, disciplina que se desarrolló a partir de los trabajos de Johannsen y, especialmente, de Thomas Hunt Morgan (Lorenzano, 1998 y 2008).

<sup>8</sup> Un modelo de caja negra es uno “que ignora la composición y estructura internas, es superficial, ya que representa solo las entradas y salidas observables” (Bunge & Manher, 2000, p. 101).

<sup>9</sup> En rigor, la definición del material genético como un conjunto de “instrucciones” es posterior a los trabajos de Johannsen, cuya definición de “genotipo” es relativamente vaga.

sencia o ausencia de cierto rasgo —e.g. el color de los ojos o la aparición de una enfermedad heredada— en las distintas generaciones de sujetos de estudio.<sup>10</sup> Del gen-clásico se desconocían su localización y propiedades químicas (si bien la mayoría de genetistas de la época estaban de acuerdo en que los genes se alojaban en los *cromosomas*, que son los filamentos en los que se empaqueta el ADN en el interior del núcleo celular), pero se le invocaba como la entidad responsable de la transmisión hereditaria de las características en estudio.<sup>11</sup>

Algunos investigadores creían en la “realidad” de los genes-clásicos mientras que, para otros, eran solo “entidades instrumentales” y no partículas de las que se pudiera predecir la realidad física. El mismo Johannsen nunca fue explícito en calificar a los genes como “parte del mobiliario del mundo”, y se resistió a presentar hipótesis sobre el estatus físico de estas partículas de la herencia (Kakuk, 2008).

La primera mitad del siglo pasado presencié debates que giraban en torno a una pregunta capital: ¿son los genes entidades reales o un mero artificio teórico para “salvar los fenómenos”? En su discurso de aceptación del premio Nobel en 1934, Thomas Hunt Morgan, uno de los primeros en considerar que los cromosomas estaban ligados al fenómeno de la herencia, declaraba:

No hay un consenso respecto de qué son los genes, sobre si son reales o puramente ficticios —dado que al nivel en el que se encuentran los experimentos genéticos, no hace la menor diferencia si el gen es una unidad hipotética o si es una partícula material. (Morgan, 1965, p. 315)<sup>12</sup>

### *El gen-molecular*

La segunda etapa en la historia del concepto de gen, que deriva en las diferentes definiciones de “gen-molecular”, inicia con los trabajos de Knapp y Schreiber en 1939. Ellos fueron los primeros en presentar evidencia a favor de la hipótesis de que una molécula, más tarde conocida como ADN, era la responsable de la transmisión de la “información genética” (Portin, 1993). Pero el hito decisivo a favor de esta hipótesis ocurrió en 1953, cuando James Watson y Francis Crick (basados, en parte, en los trabajos de Rosalind Franklin) descubren la estructura de lo que conocemos como cadenas de ADN, las cuales están compuestas por una secuencia de *bases nitrogenadas*. Crick y Watson concluyeron:

.....

<sup>10</sup> Es importante aclarar que la genética clásica no postulaba la existencia de genes para todos los rasgos de un organismo. La existencia de un gen-clásico solo se postulaba cuando las predicciones de la teoría para un gen dado coincidían con la distribución de rasgos observada a través de las generaciones de individuos (i.e. cuando el rasgo “se heredaba mendelianamente”).

<sup>11</sup> En palabras de Paul Griffiths y Karola Stotz, “la genética clásica puede definirse como el uso de un ingenio teórico y experimental para mostrar que aún aquellos patrones de herencia aparentemente más inconsistentes con las predicciones mendelianas, pueden ser explicados por una conveniente combinación de factores mendelianos” (2013, p. 24. En inglés en el original. Traducción propia).

<sup>12</sup> En inglés en el original. Traducción propia.

“parece probable que la secuencia precisa de las bases sea el código que transporta la información genética” (1953, p. 966).<sup>13</sup>

Tras este descubrimiento, se creyó entonces que el factor —que transmitía determinada característica física a través de las generaciones de individuos— correspondía a un segmento particular de ADN. La comunidad científica definió al gen-molecular, inicialmente, como una porción *discreta* (i.e. contigua y claramente delimitada) de ADN que cumple una cierta función, es decir, que codifica determinada proteína, i.e., un producto específico del fenotipo (Mukherjee, 2017).<sup>14</sup> Este gen-molecular se identificó entonces con el gen-clásico y, en consecuencia, este último dejó de ser considerado una entidad instrumental.

## El gen-clásico y el gen-molecular

En esta sección mostraremos que, en realidad, no hay una correspondencia entre el gen-clásico y el gen-molecular bajo ninguna de las definiciones propuestas por la genética molecular contemporánea, a pesar de que estas nociones de gen generalmente se consideran intercambiables. Además, sostendremos que ninguna de dichas definiciones resulta satisfactoria. En consecuencia, concluiremos que el gen-clásico sigue siendo en la actualidad una entidad instrumental. Nuestros argumentos se servirán de dos hallazgos de la biología contemporánea: los mecanismos de regulación genética, y el fenómeno de corte y empalme de segmentos de ADN. Presentaremos diversas definiciones de “gen-molecular” y mostraremos su inadecuación a la luz de dichos hallazgos, al tiempo que señalaremos que ninguna de ellas puede identificarse con el gen-clásico.

### *Mecanismos de regulación genética*

Como hemos señalado, tras el descubrimiento de la estructura molecular del ADN se propuso una definición de “gen-molecular” (definición que permite identificarlo con el gen-clásico) que puede presentarse como sigue:

**Gen-molecular1:** un gen-molecular es un segmento discreto de ADN que codifica una proteína determinada.<sup>15</sup>

.....

<sup>13</sup> En inglés en el original. Traducción propia.

<sup>14</sup> Las proteínas son, en su conjunto, las que constituyen las características físicas de un organismo. Se sintetizan a partir de la información contenida en el ADN. Para hacerlo, la cadena de ADN debe copiarse primero en una estructura conocida como ácido ribonucleico (ARN). Con frecuencia, las proteínas son llamadas también “*polipéptidos*”, si bien, en rigor, puede haber polipéptidos de pequeño tamaño que no se consideran proteínas.

<sup>15</sup> Esta definición coincide con la definición de “gen” que adoptó la comunidad científica hacia mediados del siglo xx. Por ejemplo, en 1967, Francis Crick afirmaba: “El papel principal de los genes es dirigir la síntesis de proteínas, de tal forma que cada gen es responsable de la síntesis de una proteína dada” (Crick, citado

Esta definición resulta insatisfactoria en virtud de la existencia de los llamados “mecanismos de regulación genética”. Debemos a François Jacob y Jacques Monod (1961) la primera noticia de la existencia de elementos de regulación en la célula, que modifican la expresión de los genes-moleculares. Monod, posteriormente, propuso ampliar el concepto de *código genético* “para incluir no solamente las nociones relativas a la estructura química del material hereditario y de la información de la que es portador, sino también los mecanismos moleculares de expresión, morfogénica y fisiológica, de esta información” (Monod, 1986, p. 12).

Hoy sabemos que menos del 10% de nuestro ADN tiene una *función estructural*, es decir, codifica productos fenotípicos específicos (i.e. proteínas). El resto del material genético es *no codificante* y está encargado, en muchos casos, de regular el funcionamiento de aquellos genes con función estructural (i.e. participa en los mecanismos de regulación genética).<sup>16</sup>

El proyecto ENCODE (por las siglas en inglés para *Enciclopedia de elementos del ADN*), iniciado en 2003, se propuso identificar los segmentos funcionales del *genoma*, que se define como el conjunto del material genético de un organismo. ENCODE descubrió que más del 80% del genoma humano tiene al menos una función relacionada con la regulación de otros genes (the ENCODE project consortium, 2007).

En este orden de ideas, es claro que el gen-molecular<sup>1</sup> no puede identificarse con el gen-clásico. Ahora bien, se podría argumentar que los genes-clásicos corresponden a un subtipo de gen-molecular (subtipo compuesto por aquellos genes que tienen exclusivamente una función estructural) y que, en consecuencia, sí es posible realizar una identificación entre ambas entidades. Sin embargo, como mostraremos en los apartados siguientes, las distintas definiciones disponibles de “gen-molecular” son insatisfactorias por diversos motivos. En esta medida, no se puede concluir que los genes-clásicos son “un subtipo de gen-molecular” puesto que no existe una definición/caracterización adecuada de este último. Exploraremos distintas definiciones de “gen-molecular” y mostraremos por qué todas ellas resultan inadecuadas.

Para tomar en cuenta la existencia de las secuencias genéticas no codificantes que cumplen funciones de regulación, se puede ajustar la definición de gen-molecular de la siguiente manera:

.....

por Kakuk, 2008, p. 361. En inglés en el original. Traducción propia). En palabras de Garland Allen, “tras la elucidación de la estructura molecular del ADN en 1953, la visión básica del gen como una unidad atomística, en una ubicación física específica en un cromosoma y asociado con un rasgo fenotípico particular, era la imagen predominante con la que la mayoría de los biólogos y el público estaban familiarizados” (2014, p. 9. En inglés en el original. Traducción propia).

<sup>16</sup> Los genes con función estructural se denominan “genes estructurales”, y aquellos que tienen una función de regulación se denominan “genes reguladores”.

**Gen-molecular2:** un gen-molecular es un segmento discreto de ADN que codifica una proteína determinada o cumple un papel regulador específico sobre al menos un fragmento de ADN con función estructural.<sup>17</sup>

Esta nueva definición, sin embargo, también es problemática por dos motivos. En primer lugar, tampoco permite identificar al gen-molecular con el gen-clásico puesto que este último, como hemos señalado, se define como la partícula discreta que subyace a la transmisión de cierto rasgo físico a través de las distintas generaciones de individuos, y no como una entidad que además puede encargarse de regular la función de otros genes. En segundo lugar, aún si consideramos al gen-clásico como un subtipo del gen-molecular, o si enmendamos la definición del primero para atribuirle dicho papel de regulación, la definición “*gen-molecular2*” sigue resultando insatisfactoria en virtud de la existencia de un fenómeno conocido como “corte y empalme de segmentos de ADN” (en adelante “corte y empalme”), que presentamos a continuación.

### *Corte y empalme*

Para comprender en qué consiste el fenómeno de corte y empalme debemos recordar que las “instrucciones” de los genes-moleculares no se “leen” directamente a la hora de sintetizar las proteínas. Primero, el ADN se copia en una cadena de ácido ribonucleico (ARN), —en particular en un subtipo de ARN llamado *mensajero* (ARNm)—, proceso conocido como “*transcripción*”. Es este ARNm el que participa en la síntesis de las proteínas: es transportado hasta una de las organelas de la célula, el *ribosoma*, donde las proteínas se sintetizan mediante un proceso llamado “*traslación*” (Krebs et al., 2018).

Ahora bien, antes de que se produzca el ARNm, a partir del ADN se genera una cadena precursora, conocida como *pre-ARN mensajero* (pre-ARNm): una copia fiel del ADN original que luego es “recortada” para producir el ARNm e iniciar el proceso de síntesis de proteínas.<sup>18</sup> Los genes-moleculares son entonces más “grandes” que su equivalente después de la transcripción. Ello se debe a que un gen-molecular puede incluir fragmentos que “interrumpen” su versión final o “funcional”, y que son removidos en el paso de ADN a ARNm. Así, una cadena de ADN se divide en *exones*, que son los fragmentos que permanecerán en el ARNm, e *intrones*, que son los pedazos que serán eliminados (Flavell y Jeffreys, 1977). El proceso que permite remover los intrones y “re ensamblar” los exones se conoce como “corte y empalme” —en inglés *splicing*— (Siegfried, 2018).

.....

<sup>17</sup> Esta definición coincide con aquellas que se plantearon después de que se descubrió la existencia de los genes reguladores. Por ejemplo, Esther Siegfried define “gen estructural” del siguiente modo: “Un gen es una secuencia de ADN que codifica un ARN y, en el caso de los genes estructurales (que codifican una proteína), este ARN a su vez codifica un polipéptido” (2018, p. 3. En inglés en el original. Traducción propia). Por su parte, Antonio Diéguez recoge la definición vigente de “gen regulador” como un “fragmento de ADN que regula la expresión de otros genes” (2012, p. 342).

<sup>18</sup> Aunque es más frecuente en *eucariotas* (organismos cuyas células tienen núcleo), este fenómeno también se ha descrito en *procariotas* (organismos cuyas células no tienen núcleo) e incluso en algunos virus.



Debido a la existencia del corte y empalme, no resulta entonces adecuado definir “gen-molecular” como un segmento *discreto* de ADN, pues las porciones funcionales de los genes (los exones) están separadas entre sí por los intrones. En consecuencia, la definición “*gen-molecular2*” tampoco es satisfactoria.

Se podría objetar la afirmación de que el fenómeno de corte y empalme representa una amenaza para la definición “*gen-molecular2*”, señalando que dicho fenómeno es la excepción y no la regla en lo que a la composición de los genes-moleculares se refiere. Sin embargo, este no es el caso pues la cantidad de genes-moleculares “interrumpidos” —los que están formados por intrones y exones alternados— es muy elevada, y aumenta entre más “complejo” es el organismo: e.g. en los mamíferos, cerca del 95% de los genes-moleculares presentan esta característica. Además, el tamaño total de un gen-molecular, medido en kilobases (kb), no depende del número de secuencias codificantes (exones) sino de su número de intrones (Nahora y Deacon, 1982).

Con el propósito de tomar en cuenta el fenómeno de corte y empalme, es posible ajustar la definición de “gen-molecular” del siguiente modo:

**Gen-molecular3:** un gen-molecular es un segmento de ADN, excluidos los intrones, que codifica una proteína determinada o cumple un papel regulador específico sobre al menos un fragmento de ADN con función estructural.<sup>19</sup>

Obsérvese que esta definición ya no considera un gen-molecular como un segmento discreto de ADN, puesto que dicho segmento suele estar “interrumpido” por los intrones. Además, dado que dichos intrones se eliminan del ARNm y por lo tanto no participan en la síntesis de las proteínas, la definición “*gen-molecular3*” los excluye.

Esta nueva definición también es problemática por dos razones. En primer lugar, vemos que ocurre algo análogo a lo que sucede con la definición “*gen-molecular2*”, y es que la definición “*gen-molecular3*” no permite identificar al gen-molecular con el gen-clásico, puesto que este último no se define como una entidad que puede regular la función de otros genes. Adicionalmente, como examinamos en la sección 1.1, el gen-clásico se define como una partícula discreta, y no como una entidad compuesta por elementos “funcionales” (que serían los exones) y “no funcionales” (que serían los intrones). En segundo lugar, como veremos a continuación, aún si modificamos la definición de “gen-clásico” para incluir estos aspectos, o si lo concebimos como un subtipo de gen-molecular, hay buenas razones por las que esta nueva definición también resulta insatisfactoria. Se basan en la existencia de dos variantes del fenómeno de corte y empalme conocidas como “*empalme alternativo*” y “*empalme trans*”.

.....  
<sup>19</sup> Esta definición coincide con la propuesta de autores como Crick (1979) y Richard Dawkins (2017), quienes han planteado redefinir “gen” como una porción “no discreta” de ADN, excluyendo los intrones por tratarse de secuencias no codificantes (i.e. que no están presentes en el ARNm).

*Empalme alternativo y empalme trans*

La primera variante del fenómeno de corte y empalme es el empalme alternativo. Este consiste en que un exón de la misma secuencia de ADN puede ser incluido en un ARNm dado y excluido de otro, en dos momentos diferentes (Krebs et al., 2018).

Dado este fenómeno, ya no podemos definir un gen-molecular como un segmento de ADN que cumple un papel regulador determinado o codifica una proteína específica. Esto se debe a que, gracias al empalme alternativo, una misma región del ADN puede codificar varias proteínas distintas entre sí (o cumplir alternativamente distintos papeles de regulación sobre otros genes), pues se cortan y pegan exones diferentes cada vez. Así, a partir de un mismo segmento de ADN puede obtenerse una gran variedad de rasgos fenotípicos. También es posible que, a partir de dos cadenas de ADN estructuralmente distintas entre sí, se generen dos moléculas idénticas de ARNm que, por consiguiente, codificarán el mismo producto final (i.e. la misma proteína), o cumplirán el mismo papel regulador (Griffiths y Stotz, 2013). En este orden de ideas, es claro que la definición “*gen-molecular3*” aún resulta inadecuada.

Es importante mencionar que el empalme alternativo también es un fenómeno bastante frecuente. En los seres humanos, se estima que al rededor del 90% de los genes-moleculares exhibe formas alternativas de expresión (Jiang y Cheng, 2021; Sorek et al., 2004). Además, un mismo gen-molecular puede presentar un gran número de variantes, producto del empalme alternativo. Por ejemplo, el gen *slowpoke* tiene 576 variedades conocidas (Krebs et al., 2018).

La segunda variante del fenómeno de corte y empalme se denomina “empalme trans”. En el empalme trans se fusionan exones que pueden estar localizados en diferentes partes de un cromosoma. También pueden reunirse fragmentos provenientes de cromosomas distintos, para formar una cadena de ARNm con “información genética” proveniente de porciones de ADN muy distantes entre sí (Bostani et al., 2006).<sup>20</sup> En consecuencia, no es adecuado definir “gen-molecular” como “segmento de ADN”, aún si concedemos que dicho segmento no necesita ser “discreto”. Esto constituye una segunda razón para rechazar la definición “*gen-molecular3*”.

Respecto de los intrones (i.e. los fragmentos de ADN eliminados en el proceso de fabricación del ARNm) que, como hemos visto, suelen considerarse “irrelevantes” para la síntesis de las proteínas, Diéguez observa que “las señales para que se produzcan los empalmes alternativos implican también a los intrones. Una mutación en un intrón puede modificar el patrón de empalmes e incluso volver no funcional al gen” (2012, p. 262). Dado que los intrones sí cumplen un papel importante, pudiendo alterar el producto final de la transcripción genética, tenemos entonces una tercera razón para rechazar la definición “*gen-molecular3*”, que los excluye.

.....  
<sup>20</sup> El empalme trans también suele ser *alternativo*, por lo cual no siempre se ensamblan los mismos segmentos de ADN (Horiuchi y Aigaki, 2006; Benabdellah et al., 2007).

Finalmente, una cuarta razón por la cual la definición “*gen-molecular3*” es inadecuada estriba en que los genes con función estructural (i.e. que codifican proteínas) no pueden ejecutar su tarea por sí solos. Esto se debe, en primer lugar, a que necesitan de la participación de otros genes que regulan su función (genes que mencionamos en el apartado 2.1), y que modifican sensiblemente el carácter de la proteína que será codificada. Algunos de estos genes reguladores están en el mismo segmento de ADN cuya función controlan, pero existen otros que no pertenecen al mismo segmento (denominados *factores de acción trans*) pero se unen a él alterando la expresión del gen-molecular en el fenotipo. En segundo lugar, los genes con función estructural no pueden ejecutar su tarea por sí solos porque los genes de un organismo interactúan entre sí modificando mutuamente sus productos fenotípicos, fenómeno conocido como *epistasis* (Wray, 2010). De lo anterior podemos concluir no solo que la definición “*gen-molecular3*” es insatisfactoria, sino que toda definición de “gen-molecular” como “un segmento de ADN con una función específica” es problemática, puesto que la función de los genes está dada no solo por su estructura molecular sino también por los mecanismos de regulación genética y los fenómenos de epistasis.

En virtud de la existencia de los mecanismos de regulación y de la epistasis, un organismo puede tener el “gen-molecular para” determinada característica y no exhibirla, y viceversa. Esto soporta la aseveración de Frederik Nijhout según la cual los genes-moleculares no son los “artífices de la herencia” sino “fuentes pasivas de materiales a los que la célula puede recurrir”(Nijhout, 1990, p. 443).<sup>21</sup>

El gen-molecular no puede definirse entonces como una entidad capaz de sintetizar una proteína específica. Por el contrario, es una estructura que la maquinaria celular puede “usar” de maneras diferentes para generar resultados fenotípicos distintos. Cuando los científicos hablan del “gen de” o “para” determinada característica física, están atribuyendo una regularidad observable a una entidad instrumental que no tiene un correlato preciso en el nivel molecular.

## Conclusión

El gen-clásico continúa siendo, como en tiempos de la genética clásica, una entidad instrumental en el sentido precisado. Dicha entidad no se corresponde con ninguna estructura molecular descrita por la genética contemporánea. Hemos examinado diversas definiciones de gen-molecular y mostrado, en primer lugar, que ninguna de ellas puede identificarse con el gen-clásico y, en segundo lugar, que todas estas definiciones resultan insatisfactorias en virtud de la existencia de fenómenos moleculares como el corte y empalme de segmentos de ADN, y los mecanismos de regulación de genética.

.....  
<sup>21</sup> En inglés en el original. Traducción propia.

## Bibliografía

- Allen, G. E. (2014). Origins of the classical gene concept, 1900-1950: Genetics, mechanistic, philosophy, and the capitalization of agriculture. *Perspectives in Biology and Medicine*, 57(1), 8-39. <https://doi.org/10.1353/pbm.2014.0003>
- Benabdellah, K., González-Rey, E., & González, A. (2007). Alternative trans-splicing of the Trypanosoma cruzi LYT1 gene transcript results in compartmental and functional switch for the encoded protein. *Molecular Microbiology*, 65(6), 1559-1567. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05892.x>
- Bostani, A., Griffiths, P., & Stotz, K. (2006). Tracking the shift to 'post-genomics'. *Journal of Community Genetics*, 9(3), 190-196. <https://doi.org/10.1159/000092656>
- Bunge, M., & Manher, M. (2000). *Fundamentos de Biofilosofía* (M. Moldes, Trad.). Siglo XXI.
- Crick, F. (1979). Split genes and RNA splicing. *Science*, 204(4390); 264-271. <https://doi.org/10.1126/science.373120>
- Crick, F., & Watson, J. (1953). Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. *Nature*, 171(4361), 964-967. <https://doi.org/10.1038/171964b0>
- Dawkins, R. (2017). *El fenotipo extendido. El largo alcance del gen* (P. Pacheco González, Trad.). Capitán Swing.
- Diéguez, A. (2012). *La vida bajo escrutinio. Una introducción a la filosofía de la biología*. Biblioteca Buridán.
- Flavell, R., & Jeffreys, A. (1977). The Rabbit  $\beta$  Globin Gene Contains a Large Insert in the Coding Sequence. *Cell*, 12(4), 1097-1108. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(77\)90172-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(77)90172-6)
- Griffiths, P., & Stotz, K. (2013). *Genetics and Philosophy. An Introduction*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511744082>
- Hacking, I. (1981). Do we see through a microscope? *Pacific Philosophical Quarterly*, 62(4), 305-322. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0114.1981.tb00070.x>
- Hobot, J. (2015). Bacterial Ultrastructure. En Y. Tang, N. Sussman, D. Liu, I. Poxton, & J. Schwartzman (Eds.), *Molecular Medical Microbiology 2 ed* (pp. 7-32). Elsevier.
- Horiuchi, T., & Aigaki, T. (2006). Alternative trans-splicing: a novel mode of pre-mRNA processing. *Biology of the Cell*, 98(2), 135-140. <https://doi.org/10.1042/BC20050002>
- Jacob, F., & Monod, J. (1961). Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. *Journal of Molecular Biology*, 3(3), 318-356. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80072-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80072-7)
- Jiang, W., & Cheng, L. (2021). Alternative splicing: Human disease and quantitative analysis from high-throughput sequencing. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 183-195. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.12.009>
- Kakuk, P. (2008). Gene Concepts and Genetics: Beyond Exceptionalism. *Science and Engineering Ethics*, 14(3), 357-375. <https://doi.org/10.1007/s11948-008-9056-7>
- Keller, E. F. (2000). *Metáforas de la Biología en el Siglo xx* (H. Pons, Trad.). Manantial.
- Krebs, J., Goldstein, E., & Kilpatrick, S. (2018). RNA Splicing and Processing. En E. Goldstein, J. Krebs, & S. Kilpatrick (Eds.), *Lewin's Genes XII* (pp. 503-542). Jones & Bartlett.
- López-Cerezo, J. (2008). *El triunfo de la antiseptia. Un ensayo en filosofía naturalista de la ciencia*. Fondo de Cultura Económica.

- Lorenzano, P. (1998). Hacia una reconstrucción estructural de la genética clásica y de sus relaciones con el mendelismo. *Episteme*, 3(5), 89-117.
- Lorenzano, P. (2008). Inconmensurabilidad teórica y comparabilidad empírica: el caso de la genética clásica. *Análisis Filosófico*, 28(2), 239-279. <https://doi.org/10.36446/af.2008.160>
- Mendel, G. (1866). Versuche über Pflanzhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn* 4 (1865), 3-47.
- Monod, J. (1986). *El Azar y la Necesidad* (F. Ferrer Lerín, Trad.). Orbis.
- Morgan, T. H. (1965). The relation of genetics to physiology and medicine. Nobel Lecture, June 4, 1934. En *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941* (pp. 313-328). Elsevier.
- Mukherjee, S. (2017). *El gen. Una historia personal* (J. Chamorro Mielke, Trad.). Penguin Random House.
- Nahora, H., & Deacon, N. (1982). Relationship between the total size of exons and introns in protein-coding genes of higher eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(20), 6196-6200. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.20.6196>
- Nijhout, H. (1990). Metaphors and the Role of Genes in Development. *Bioessays*, 12(9), 441-446. <https://doi.org/10.1002/bies.950120908>
- Portin, P. (1993). The concept of the gene: short history and present status. *The quarterly Review of Biology*, 68(2), 173-223. <https://doi.org/10.1086/418039>
- Roll-Hansen, N. (2009). Sources of Wilhelm Johannsen's Genotype Theory. *Journal of the History of Biology*, 42(3), 457-493. <https://doi.org/10.1007/s10739-008-9166-8>
- Siegfried, E. (2018). Genes and Chromosomes. En E. Goldstein, J. Krebs, & S. Kilpatrick (Eds.), *Lewin's Genes XII* (pp. 2-226). Jones & Bartlett.
- Sorek, R., Shamir, R., & Ast, G. (2004). How prevalent is functional alternative splicing in the human genome? *Trends in Genetics*, 20(2), 68-71. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2003.12.004>
- Staley, K. W. (2004). *The Evidence for the Top Quark: Objectivity and Bias in Collaborative Experimentation*. Cambridge University Press.
- Sturtevant, A. H. (1965). *A History of Genetics*. Cold Spring Harbor.
- The ENCODE Project Consortium. (2007). Identification and analysis of functional elements of the Human Genome by the ENCODE pilot Project. *Nature*, 447(7146), 799-816. <https://doi.org/10.1038/nature05874>
- Wray, G. (2010). Integrating Genomics into Evolutionary Theory. En M. Pigliucci & G. Müller (Eds.), *Evolution: The Extended Synthesis* (pp. 97-116). MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9780262513678.003.0005>

