

SÒNIA MARTÍN MARSÀ

SOBRE GENES Y METÁFORAS CIENTÍFICAS

1. *Introducción.*

Desde mediados de los '50 se han sucedido una serie de descubrimientos en el ámbito de la genética que la han ido consolidando como una ciencia madura. Desde los media, en general, y desde la prensa científica, en particular, se ha hecho eco de sus éxitos y quizás por ello resulte tan sorprendente que a día de hoy el concepto de gen permanezca en gran parte indeterminado, sin una definición clara y unívoca. Buena prueba de ello son los resultados de algunos estudios recientes¹, que confirman cómo los distintos especialistas en las áreas de las ciencias de la vida –biólogos, químicos, farmacéuticos y médicos entre otros– manejan definiciones de gen no coincidentes. Esta falta de unanimidad, sin embargo, no debe interpretarse como un síntoma de arbitrariedad, dado que cada subdisciplina tiende a adherirse a una definición más o menos concreta.

¿Cómo se explica, desde la filosofía de la ciencia, la existencia de múltiples definiciones de gen? La idea básica señalada por algunos autores (Brigandt, 2004) es que el concepto de gen ha ido evolucionando y progresando a lo largo de los años. Esta consideración, sin embargo, logra explicar el cambio, pero no la coexistencia en la actualidad de las distintas definiciones. De hecho, lo que ha sucedido es que el concepto se ha ido expandiendo –y quizás por ello desdibujando– hasta tal punto que hoy en día corre el riesgo de “morir de éxito”. El concepto de gen se ha introducido en las distintas subdisciplinas biológicas y ha conquistado nuevos terrenos de las ciencias de la vida, pero cada nueva reconceptualización no ha implicado la eliminación de las anteriores.

Una de las preguntas que desde la filosofía se han intentado responder es precisamente a qué se debe el éxito cultivado por este concepto, ¿por qué se le ha

¹ Especialmente interesante es el proyecto “Representing Genes” realizado por la Universidad de Pittsburg (Dupré, 2005) y el estudio llevado a cabo por Stotz (2004) en la Universidad de Sydney.

llegado a considerar como la *molécula de la vida*? ¿Son realmente los genes los que dirigen el desarrollo? ¿Son las verdaderas unidades de selección de la evolución biológica? ¿En qué consisten esas propiedades que los han elevado a entidades omnipotentes? ¿Es cierto que los organismos multicelulares son meras máquinas de supervivencia que los genes han construido para saltar de una generación a la siguiente? El objetivo del presente artículo es ofrecer una respuesta a estos interrogantes. En la primera parte se muestra cómo ha ido evolucionando el concepto de gen y se presentan algunas de las metáforas científicas que han suscitado un mayor interés desde el punto de vista filosófico; en la segunda se analizan cuáles son las características y propiedades que se le han ido atribuyendo y que le han concedido el status de *agente autónomo*; por último, en la tercera, se exponen los motivos por los que, a la luz de los diversos descubrimientos científicos más recientes, dicha autonomía puede ser discutida y extensamente criticada.

2. El gen: evolución de un concepto y metáforas científicas asociadas.

Del gen clásico al gen molecular. El interés que los genes han suscitado en el ámbito filosófico ha llevado a numerosas reflexiones acerca de la relación entre el concepto de gen clásico y el de gen molecular y, por lo general, se ha asumido que cada uno de ellos debe enmarcarse en un paradigma completamente distinto. Desde la filosofía se ha intentado dar respuesta a tres preguntas distintas: ¿Es posible reducir la genética mendeliana a las teorías de la genética molecular? ¿Cuál es su rol conceptual? ¿Es progresivo el cambio del gen mendeliano al molecular? Podemos constatar que los roles conceptuales del gen mendeliano y del molecular son completamente diferentes. Se identifica el contenido conceptual del gen con el conjunto de inferencias soportadas por dicho concepto o, lo que es lo mismo, con su potencial inferencial. Siguiendo a Brigandt (2004) se considera que la noción de rol conceptual incluye no sólo el papel inferencial, sino también el cometido explicativo del concepto. Mientras el rol conceptual del gen mendeliano es la predicción de patrones de herencia y la explicación de las diferencias fenotípicas por medio de las diferencias genotípicas, el del gen molecular es explicar la producción de sustancias moleculares importantes para la maquinaria celular tales como el ARN y los polipéptidos, es decir, explicar los detalles sobre los efectos moleculares, fisiológicos y de desarrollo. El paso del primero al segundo es progresivo porque la investigación en biología molecular ha producido respuestas no logradas por la genética clásica acerca del contenido de un gen, de los mecanismos de replicación, de sus funciones o del modo en que ciertas diferencias en genes dan lugar a diferencias fenotípicas (Medina, 2009).

Cuatro modelos históricos de gen. Aunque por lo general se asume que la historia de este concepto es una progresión desde una entidad puramente teórica (la causa hipotética de las diferencias heredadas por los fenotipos) a una estructura perfectamente descrita (parte de la molécula de ADN) Dupré (2005, p. 197) ha

defendido que los famosos resultados de Watson y Crick, lejos de representar la culminación del proyecto de la genética clásica, indican más bien el principio de su fin. Desde la filosofía se asume la existencia de un único cambio de paradigma², pero algunos autores (Gericke, 2007) han preferido presentar la evolución del concepto a través de una serie de modelos históricos que permiten explicar mejor los cambios experimentados. Se pueden distinguir cuatro etapas que podríamos llamar: mendeliana, bioquímica, molecular y genómica. Inicialmente, no existe distinción clara entre genotipo y fenotipo y, de hecho, el primero se puede considerar una especie de fenotipo “en miniatura”. La genética se mueve aún a un nivel puramente simbólico y el gen no es más que un ente hipotético que se elige como unidad de transmisión (siguiendo las leyes de *Mendel*) y función. En la etapa siguiente, éste ya se concibe como una partícula *bioquímica* (cuyo material aún se desconoce) que no sólo es unidad de transmisión, sino también de mutación y recombinación. Situados en el nivel celular, nos hallamos frente a un gen cuya función específica es la producción de un enzima³ y la posterior determinación de un rasgo. Pero deberemos esperar hasta mediados de los '50, con el descubrimiento del ADN y el nacimiento del gen *molecular*, para que el gen pase a considerarse un segmento de ADN, de modo que su estructura termine por identificarse con su función⁴. De hecho, el gen de la biología molecular es algo así como la imagen del producto génico en el ADN (Griffiths & Stotz, 2006). Esta visión simplista del gen cambiará cuando unas décadas más tarde se empiece a vislumbrar la complejidad del *genoma* y el gen se identifique con un conjunto de segmentos de ADN que participa en el proceso del desarrollo, que depende fuertemente del contexto y que puede estar activo o inactivo (hasta el punto de que éste parece existir únicamente cuando actúa). Observaremos que, a medida que la noción del gen como entidad prefijada se va desdibujando, la innovadora idea del gen como proceso empieza a cobrar fuerza.

Metáforas asociadas a los genes. Es común en el ámbito científico –y especialmente en el de la divulgación– el uso de metáforas que contribuyen a ilustrar qué es o cómo funciona un determinado objeto o sistema. En relación a los genes se ha dicho, por ejemplo, que son la *materialización de un código*, que funcionan como *depósitos de información*, que proporcionan una especie de plano o *programa para el desarrollo* del organismo o que se pueden equiparar a una “*receta*” *para fabricar futuros organismos* (Dupré, 2005, p. 194). Al pensar la naturaleza es difícil prescindir del empleo de metáforas y a menudo se corre el riesgo de confundir la metáfora con la realidad; cuando esto sucede, las propiedades que atribuimos al objeto que nos interesa y las preguntas que nos hacemos sobre él terminan por reforzar la imagen metafórica

² El paso del gen clásico al gen molecular.

³ Cuando en 1941 se anuncia la hipótesis “un gen-un enzima” se realiza una primera asociación entre bioquímica y genética.

⁴ Un gen es un molde que servirá para la producción de un polipéptido.

originaria, de suerte que aquellos aspectos del sistema que no entran en el enfoque metafórico adoptado terminan por desaparecer (Lewontin, 2000, p.12).

El gen molecular se concibe como una molécula de ADN *auto-replicante* en la que estructura y función se identifican. Los biólogos moleculares introducen una terminología basada en el concepto de información⁵: en el ADN se *replica* en la división celular, se *transcribe* de ADN a ARN y se *traduce* de ARN a proteínas. Pero ¿qué hay detrás de la metáfora informacional? El éxito de la terminología empleada ha llevado a un equívoco notable, pues no es lo mismo hablar de la información asociada al código genético (que simplemente asocia tripletes de nucleótidos a aminoácidos) que afirmar que los genes contienen la información necesaria para construir un organismo⁶.

Un buen modo de deshacer el equívoco es diferenciar entre dos conceptos: la información causal y la información semántica (o intencional). Las concepciones causales de información derivan de la teoría matemática de Shannon (en la que la información se entiende como la cantidad de orden de un determinado sistema), teoría que nada nos dice sobre el contenido de la información⁷. La información intencional o semántica, en cambio, pretende representar cómo son las cosas y precisamente por eso (y a diferencia de la primera) este tipo de información es susceptible de ser verdadera o falsa. Stotz (2004) sostiene que la noción más popular de gen en la amplia comunidad científica es la concepción informacional (un gen es un paquete de información del desarrollo, o una “instrucción” para el desarrollo). A pesar de ello, indica que la noción de información empleada en este concepto de gen es poco más que una metáfora, una expresión que lejos de contribuir a las posibles explicaciones en biología molecular tiende a oscurecerlas. Las instrucciones para el desarrollo no están almacenadas en el código genético literalmente, porque la relación formal entre ADN y proteínas especifica *únicamente* la estructura primaria de éstas.

Evidentemente, la noción de información genética invocada por Watson y Crick no era literal sino metafórica, pero era extremadamente poderosa al autorizar la expectativa de que la información biológica no aumentara en el transcurso del desarrollo por estar ésta plenamente contenida en el genoma. Este hecho, junto a la asociación de información con la noción de programa e instrucción, fortaleció enormemente el concepto de la “acción de los genes” (Keller, 2000, p. 36), que llegaron a considerarse entidades prácticamente omnipotentes, verdaderos agentes

⁵ Aunque Watson y Crick fueron los primeros en usar el término “información” en el contexto de las discusiones del código genético, fueron los genetistas franceses Jacob y Monod los que más contribuyeron a asentar el “lenguaje de la información”.

⁶ En este segundo caso se interpretaría la información como “instrucción”.

⁷ Este tipo de información se puede medir, pero no se puede asociar con ningún valor de verdad determinado.

autónomos y responsables últimos tanto del desarrollo del organismo como de la evolución de las especies.

3. *La autonomía del gen.*

El gen en las distintas disciplinas biológicas. Basándonos en la caracterización que las distintas disciplinas hacen de los genes, podemos distinguir, por lo menos, cinco modos de concebirlo: el gen como rasgo, estructura informacional, actor, regulador o marcador evolutivo (Flodin, 2009). En el ámbito de estudio de lo que hoy en día se conoce como Transmisión Genética encontramos el gen como *rasgo*. El gen –entendido aquí como sinónimo de alelo– se asocia a un rasgo y tiene un lugar (o *locus*) en el cromosoma de un individuo. Según la Genética de Poblaciones, el gen es una especie de *marcador*. Éste puede ser fijado o añadido, existe en ciertas frecuencias y está desligado del individuo. Su secuencia de ADN nos interesa en tanto que nos marca el tiempo y el cambio evolutivo. La Genética de Poblaciones, núcleo matemático de la síntesis moderna, pudo postular la existencia de genes que se correspondían con diferencias fenotípicas y llevar los efectos de la selección en estas variantes fenotípicas al nivel genético (Griffiths, 2001). De hecho, el propio Williams (1966, p. 24) llega a definir el gen como “eso que se segrega y recombina con frecuencia apreciable”. Lo característico del gen evolutivo no es codificar una proteína, sino ser una unidad de recombinación. La Biología Molecular, en cambio, concibe los genes como *estructuras informacionales*. La secuencia de nucleótidos contiene un mensaje que es transcrito, expresado, regulado y controlado. Todos los organismos –desde las bacterias hasta los seres humanos– utilizan el ADN para almacenar la información que les permitirá construir sus proteínas y el código utilizado para traducir dicha información es universal, es decir, la correspondencia entre tripletes de nucleótidos y aminoácidos es la misma para todas las especies conocidas (Casacuberta, 2008, p.20). La Biología del Desarrollo diferencia entre genes estructurales y *reguladores*. Estos últimos son fragmentos de ADN que controlan, dirigen, determinan y definen un patrón modular. Evidentemente un único gen no puede causar desarrollo, pero la idea es que las GRNs⁸ sí pueden hacerlo. Hace tiempo que embriólogos y biólogos celulares empezaron a interesarse por la morfogénesis global de los seres vivos. Buscaban en la naturaleza las informaciones que dictan los tejidos, los órganos, los miembros, así como sus posiciones respectivas en el espacio y sus dimensiones. Este campo de investigación se ha beneficiado de sorprendentes descubrimientos y una nueva categoría de genes ha sido identificada, son los llamados genes “arquitectos”. Algunos de estos genes particulares determinan

⁸ Las GNR (Gene Regulatory Networks) son redes formadas por entidades modulares o subcircuitos y cada una de ellas tiene una determinada tarea.

el número y la polaridad de los segmentos, mientras otros (los genes homeóticos) definen su porvenir⁹. Por último, la reciente ciencia Genómica nos está presentando una imagen de gen bien distinta a las formuladas anteriormente, apareciendo ahora como *actor*. Se trata de un gen flexible, que actúa o interactúa, que puede moverse, desvanecerse o incluso duplicarse dentro del propio genoma.

La división conceptual de Benzer y el dogma central. El primero en poner en evidencia la multifuncionalidad asociada al concepto de gen es Benzer (1957), quien además sugiere emplear tres nuevos términos para referirse a cada rol: mutón, recón, cistrón¹⁰. La intención es que el papel inferencial y explicativo del concepto *gen* sea fraccionado en tres roles conceptuales y, de ese modo, desaparezca cualquier tipo de ambigüedad o contradicción interna. Sin embargo, en lugar de desaparecer el término gen, éste simplemente se empezará a identificar con el de cistrón y las otras unidades genéticas propuestas dejarán de tenerse en cuenta¹¹. Lo interesante de esta fragmentación conceptual es que ayuda a entender cómo cambia el concepto de gen en un momento determinado de la Historia: los segmentos de cromosoma que se comportan como *factores mendelianos*¹² no se corresponden necesariamente con los genes (cistrones) en la nueva concepción, ya que éstos se relacionan no con la recombinación sino con la heterocatálisis¹³.

El verdadero punto de inflexión dentro de la Historia de la genética se produce cuando en 1958 Francis Crick formula el principio clave de la biología molecular, el llamado “Dogma Central”. Su aspecto más importante es la insistencia en la causalidad unidireccional (desde el ADN hasta las proteínas) y el rechazo explícito de una posible influencia sustantiva sobre los genes, ya sea por parte del medio ambiente externo, del intracelular o del intercelular. En vez de una retroalimentación circular, lo que se postula es un proceso lineal de influencia causal, desde la “oficina central” del ADN hasta las subsidiarias y distantes fábricas de proteínas. Crick escribe: «Una vez que la información entró en las proteínas ya no puede volver a salir». También Monod (2000, p.116) escribirá: «el mecanismo de la traducción es estrictamente

⁹ En general, el curso de la embriogénesis es normal debido a que estos genes homeóticos se “comunican” entre sí y se instaura un equilibrio preciso en su funcionamiento.

¹⁰ Estos tres términos más específicos (mutón, recón y cistrón) denotarán las unidades de mutación, recombinación y función genética respectivamente.

¹¹ La razón de este hecho es que, después del descubrimiento de Watson y Crick, se considera que la unidad de mutación y recombinación es el nucleótido individual, mientras que el cistrón se corresponde con una serie de nucleótidos involucrados en la síntesis de un único producto génico a través de correspondencias lineales entre ADN y ARN y entre ARN y proteínas.

¹² *Factores* es el nombre que reciben los genes en la obra de Mendel.

¹³ Proceso por el cual una secuencia de nucleótidos de ADN es *transcrita* a ARN y más adelante *traducida* a una proteína particular. Se identifica con la famosa doctrina “un gen-un enzima”.

irreversible. Ni se ha observado, ni es concebible que la información sea jamás transferida en el sentido inverso, es decir, de la proteína al ADN». Lo que subyace a la afirmación del dogma central es precisamente su capacidad de emitir órdenes. Los biólogos moleculares se habían apropiado del término cibernético de información aunque, eso sí, usándolo en un sentido más coloquial que técnico.

Sobre genes egoístas. Una de las discusiones perennes en el ámbito de la genética es la de si el gen es una unidad material o informacional. Por un lado, tenemos quienes elevan los genes al nivel inmaterial¹⁴ y afirman que un gen es una unidad cibernética, un fragmento de información. Lo que se conserva en la naturaleza, según estos autores, no es la materia, no es el organismo, no es el “ser somático”, ni tan siquiera los fragmentos de ADN, lo que se conserva es el mensaje que puede ser preservado si y sólo si es distribuido y diseminado (Moss, 2006). Por otro lado, hay también quien lo define como un segmento de cromosoma que regularmente se recombina con otros segmentos durante la meiosis y el cual es suficientemente corto como para sobrevivir a suficientes episodios de meiosis, de tal manera que la selección pueda actuar sobre él como una unidad (Dawkins, 1982, pp.86-91). Sea que el gen se considere una entidad material, sea que se considere una entidad informacional, la visión de los ultradarwinistas es que, si acaso hay una meta fundamental en la evolución biótica, ésta es la supervivencia y la expansión de piezas de material genético (Aranda, 1997).

El divulgador científico más influyente de la corriente ultradarwinista actual es Richard Dawkins, quien en *El gen egoísta* argumenta que sólo los genes individuales deben ser vistos como unidades de selección en los procesos evolutivos dentro de poblaciones sexuales. La razón de esta elección es que los otros candidatos –los organismos y los grupos– no se “replican”. Al decir que sólo el replicador¹⁵ puede considerarse como una unidad de selección, Dawkins está extendiendo una concepción de selección natural iniciada por G. C. Williams (Godfrey, 2000). En la visión de Dawkins, el papel central lo tiene el replicador y los vehículos parecen estar subordinados a ellos. Un vehículo puede verse entonces como una máquina programada para preservar y propagar los replicadores (que la “conducen desde dentro”). La idea es que los genes son, por lo menos en parte, responsables de su propia supervivencia en el futuro, que depende de la eficiencia de los cuerpos en que habitan y los cuales ayudaron a construir (Dawkins, 2007), siendo los efectos fenotípicos de un gen las herramientas con las que se catapulta a sí mismo hasta la siguiente generación. Evidentemente, Dawkins asume que los replicadores no se

¹⁴ Entre los defensores de esta tesis encontramos Williams, Maynard Smith y Rolston.

¹⁵ Dawkins divide el universo biológico en dos grandes categorías: los replicadores (entidades capaces de hacer copias idénticas de sí mismo) y los vehículos (encargados de transportar los replicadores). Dawkins identifica los genes con los replicadores y los organismos y especies con los vehículos.

comportan de un modo u otro, no perciben el mundo, no capturan presas ni huyen de ante los depredadores, pero según el autor sí *construyen* vehículos que hacen todas esas cosas. Los vehículos, por lo tanto, no se replican a sí mismos, sino que trabajan para propagar sus replicadores. El gen parece ser la respuesta a una pregunta que Dawkins se ha formulado desde el inicio ¿cuál es la unidad práctica de la selección natural? Lo primero que hace el autor es identificar las propiedades que debe de poseer una unidad de selección natural efectiva y decide que estos atributos son la longevidad, la fecundidad y la fidelidad en la copia. Acto seguido se limitará a definir el “gen” como la unidad más grande que, al menos potencialmente, posee dichas propiedades.

La omnipotencia del gen. Con todo lo expuesto hasta el momento queda claro que el gen se ha considerado durante mucho tiempo una entidad con propiedades extraordinarias: capacidad para auto-replicarse, fabricar proteínas, mutar, determinar uno o más rasgos de un organismo, contener instrucciones sobre el desarrollo del individuo –al que guía y controla desde dentro– y saltar inalterado de una generación a la siguiente debido a su alta estabilidad¹⁶. El interés creciente por los genes conduce a una noción de biología centrada únicamente en éstos, que se convierten en determinantes todo-poderosos de la estructura organizativa. Prueba de ello son las propiedades casi mágicas de las que se les ha dotado, tales como la capacidad de auto-replicarse y, en la misma línea, la creencia de que son los únicos responsables de esa miscelánea de productos génicos (las proteínas) que se encuentran en las células y que crecen y proliferan –siempre por extraordinarias razones genéticas– hasta conformar un organismo dotado de una estructura y comportamiento complejos (Aranda, 1997). Como es bien sabido, la costosa secuenciación de los nucleótidos que constituyen el genoma humano fue justificada en base a la idea de que conocer el genoma nos daba las claves para conocer el organismo.

4. *El rey destronado.*

Hasta ahora se han presentado las principales razones que han contribuido a forjar una imagen de los genes como entidades con propiedades fascinantes. A continuación se explicitarán y desarrollarán algunos de los temas que explican por qué muchas de esas propiedades atribuidas a los genes no se ajustan a la realidad: 1) la paradoja del código genético y la caída del dogma central, 2) el ADN no es una molécula estable, 3) los genes no se auto-replican y no son las principales unidades de selección, 4) los factores epigenéticos y el entorno son importantes para la ontogenia, 5) la metáfora de la información es inadecuada

¹⁶ Se asume además que la estabilidad fenotípica observada es consecuencia de dicha estabilidad genotípica.

La paradoja del código genético y la caída del dogma central. Se ha hablado de la importancia del código genético, puente entre los ácidos nucleicos y las proteínas, pero lo cierto es que dicho código no tiene sentido alguno si no puede ser traducido. Eigen (1971) se preguntó por el origen de la información genética codificada en el ADN y encontró que la replicación fiel del ADN requería la presencia de enzimas altamente evolucionados y complejos, mientras que la existencia de éstos requería la presencia de cadenas de ADN suficientemente largas para permitir su codificación. Hoy en día sabemos que la máquina traductora de la célula moderna comporta unos cincuenta constituyentes macromoleculares que están codificados en el ADN, lo cual significa que el código sólo puede ser traducido –como ya apuntó Eigen– por los productos de su traducción (Monod, 2000, p.147). Pero si la enzima requiere al gen y éste requiere a la enzima entonces ¿cuál es la entidad primaria: el ADN o las proteínas? Esta paradoja se ha resuelto parcialmente al invocar un contexto de orden superior en el cual surgieron tanto el ADN como las proteínas, el llamado “mundo del ARN” (Andrade, 2006). Se interpreta el ADN como una molécula que no sólo contiene los “secretos de la vida”, sino que además ejecuta sus crípticas instrucciones. La teoría de Crick defiende que el ADN determina el ARN, el ARN determina las proteínas y las proteínas determinan el organismo. Se excluye, de ese modo, la posibilidad de un flujo reversible de información. Pero hoy en día sabemos que los secretos de la vida son efectivamente mucho más complejos y más confusos de lo que se podía imaginar hace sólo unas décadas. La primera grieta en el edificio del dogma central se produce en 1959, cuando Jacob y Monod introducen la distinción entre “genes estructurales” y “genes reguladores”. Además, existen una serie de mecanismos que permiten que un gen pueda utilizarse para construir distintas proteínas¹⁷. De hecho, la expresión “un gen-muchas proteínas” en sustitución a “un gen-un enzima” ha empezado a ser común en la literatura científica. Resulta evidente que con la caída del dogma central el gen pierde buena parte de su especificidad y de su agencia. ¿Qué proteína debería “hacer” un gen, y bajo qué circunstancias? ¿Cómo lo elige? La responsabilidad de esta decisión recae sobre la compleja dinámica reguladora de *la célula como un todo*. Es desde esta dinámica reguladora y no desde el

¹⁷ A partir de un solo gen se pueden fabricar diferentes versiones porque muchos genes permiten distintas lecturas alternativas. Los genes pueden contener distintas versiones de trozos de la misma proteína y, en el momento de sintetizarla se elige, por ejemplo, entre una proteína que realizará su función rápidamente pero que será poco estable o una que necesitará más tiempo para realizar su función, pero que se mantendrá activa durante más tiempo. Es decir, dentro de un mismo gen hay distintas versiones que permiten sintetizar proteínas bien adaptadas a distintas situaciones. Este mecanismo, que permite elegir entre las distintas versiones de una proteína, se conoce como procesamiento diferencial (*splicing* en inglés). El procesamiento diferencial no existe en bacterias ni levaduras, pero es muy importante en los organismos superiores.

propio gen que la señal determina el modelo específico (Keller, 2002, p.60). La diferenciación entre el gen y el entorno se diluye desde el momento en el que aquello que algunos denominan “entorno” co-especifica el producto genético.

Estabilidad genética y sus consecuencias sobre el fenotipo. Otra noción que se tiende a asociar con el ADN es la de estabilidad. Por un lado, cuando se afirma que se trata de una molécula que sufre poquísimas mutaciones o errores de copia y, por otro lado, cuando se defiende que dicha estabilidad genética es la que garantiza la estabilidad fenotípica en la ontogenia¹⁸. En primer lugar, sorprende descubrir que el ADN no es intrínsecamente estable: su integridad se mantiene gracias a un conjunto de proteínas involucradas en la eliminación o reparación de errores de copia, de rupturas espontáneas y de otros tipos de daños implicados en el proceso de replicación. Sin este elaborado sistema de monitorización y reparación, la replicación podría proceder pero lo haría acumulando demasiados errores para ser consistente con la estabilidad observada en los fenómenos hereditarios¹⁹. El ADN crece, se abre, se cierra, se acopla y desacopla y está extremadamente comunicado. No se trata, en definitiva, de mero material inerte. De hecho, la estabilidad de la estructura genética no parece ser un *punto de partida*, sino más bien un *producto final*, el resultado de un proceso dinámico orquestado que requiere la amplia participación de un gran número de enzimas organizados en redes metabólicas complejas que regulan (y aseguran) la estabilidad de la molécula de ADN y su fidelidad en la replicación. Esto significa que hoy en día la estabilidad de los genes no se relaciona con temas de inmovilidad o invariabilidad molecular de la estructura del ADN, sino que se concibe como una cuestión de dinámica bioquímica. En segundo lugar, teniendo en cuenta que puede llegarse a un fenotipo por distintas trayectorias moleculares y de desarrollo, la estabilidad fenotípica debe exceder la estabilidad genotípica. La dinámica del desarrollo tiene la capacidad de resistir no sólo a la variación intracelular e intercelular, sino también al grado de variación genética de un tipo que es compensado durante el curso del desarrollo y, por lo tanto, normalmente expresado. Si un gen importante es eliminado del ADN animal, otros genes pueden sustituir al “jugador” que ya no está. Todo parece indicar que se usan diferentes circuitos en tiempos distintos durante el desarrollo y el organismo puede ir eligiendo. Dados los múltiples errores que se dan en la creación de un organismo, la *redundancia*²⁰ en la construcción genética es seguramente esencial para sobrevivir (Keller, 2002, p.112).

¹⁸ La ontogenia –también llamada morfogénesis u ontogénesis– describe el desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado hasta su forma adulta.

¹⁹ Las estimaciones actuales indican que una de cada cien bases sería copiada erróneamente. Con la ayuda del sistema reparatorio la frecuencia de errores se reduce a una entre diez billones.

²⁰ La redundancia funcional se ha convertido en un rasgo prominente de la organización del desarrollo en los organismos complejos, y su emergencia ha estado generando consternación

Replicadores, vehículos y unidades de selección. El ADN se copia en células vivas con una fidelidad que raya lo milagroso. Pero, en contra de las expectativas, la estructura del ADN proporciona sólo el comienzo de una explicación para esta alta fidelidad. De hecho, la replicación de ADN no es posible en ausencia de determinadas enzimas esenciales a la hora de llevar a cabo el proceso. Esto significa, en primer lugar, que los genes no se auto-repican. Éstos no se pueden “hacer a ellos mismos” del mismo modo que no pueden “hacer” una proteína. Lo que existe, eso sí, es una compleja maquinaria de proteínas que los usa como modelos para hacer otros genes. Por lo tanto, cuando nos referimos a los genes como auto-replicantes, los estamos dotando de unos poderes misteriosos y autónomos que parecen situarlos por encima del material ordinario del cuerpo (Godfrey, 2000) y que no se adecuan a la realidad. Más allá del hecho que podamos considerar los genes como verdaderos replicadores autónomos sigue en pie la cuestión de si es esa una cualidad suficiente que garantice su status de unidad de selección. Lewontin, en su famoso artículo de 1970 argumentó que la selección natural a cualquier nivel requiere tres propiedades fundamentales: variación, herencia²¹ y aptitud diferencial, pero autores como Gould (2004) exigirán una cuarta característica: que exista una interacción directa entre las unidades y el entorno que las selecciona. El problema de considerar el gen como unidad de selección es que éste no puede hacer demasiado en ausencia de un fenotipo, ya que el entorno no es capaz de *ver* genes, sólo interacciona con organismos enteros y, en realidad, son éstos los seleccionados o no por el medio. Por último, no debemos olvidar que los replicadores ultra-darwinianos no explican la emergencia de la complejidad y que, de hecho, cuando se ha experimentado con la evolución *in vitro* se ha observado que un replicador aislado (en ausencia de fenotipo) tiende a la simplicidad. Si los organismos realmente son meros vehículos ¿cómo se explica la formación de los multicelulares? ¿Por qué el mundo biológico no se limita a una colección de organismos unicelulares mucho más eficientes? Es en esta línea de pensamiento que algunos autores como Aranda (1997) optan por la imagen en la que el gen, más que el *conductor* del vehículo, es simplemente uno de los muchos pasajeros.

Cuando las condiciones de contorno se convierten en causas del desarrollo. A mediados del siglo pasado, muchos genetistas transformaron la pregunta de los embriólogos

en la literatura científica durante algunos años. Una de las principales lecciones que se extrae de la teoría de la información (en 1950) es que la fidelidad en la transmisión de información requiere redundancia

²¹ Nótese que Lewontin no habla de replicación, sino de herencia. Algunos autores, como Griesemer, abogarán por el concepto de reproducción más que por el de replicación, poniendo así de manifiesto que lo esencial no es la similitud sino la existencia de un solapamiento de cierta cantidad de material (en la reproducción parte del material que compone la generación parental se convierte en parte del material de la descendencia).

¿cómo se construye un organismo? en una diferente ¿cómo producen los genes sus efectos? Es evidente que una vez que el problema del desarrollo se convierte en la cuestión de cómo producen sus efectos los genes, la tarea se simplifica de inmediato. El siguiente paso hacia la simplificación se produce cuando los biólogos moleculares afirman que el estudio de organismos unicelulares –que brindan una mejor oportunidad de estudiar “cadenas de reacciones” – es suficiente para comprender el resto de seres vivos. Las cuestiones, los métodos y, en definitiva, la propia disciplina de la embriología quedan a la sombra. Tras décadas de ocultación, el tema de la embriogénesis ha vuelto a la biología, el discurso de la “acción de los genes” poco a poco se ha visto desplazado por un lenguaje más adecuado de “activación de genes” y, finalmente, se hecho justicia con la complejidad y el poder del cuerpo orgánico (Keller, 2000, p. 16). Existe una amplia serie de pruebas que demuestran que la ontogenia de un organismo es la consecuencia de una interacción única entre sus genes, de la influencia de los ambientes externos con los que el organismo entra en contacto en su vida y de las interacciones moleculares casuales de las células individuales. Son estas interacciones lo que se tiene en cuenta para explicar cómo se forma un organismo. Esto significa que el organismo no está específicamente determinado por sus genes, sino que es el producto único de un proceso ontogénico vinculado con la secuencia de ambientes en los que se realiza el proceso (Lewontin, 2000, p. 24). No debemos olvidar que existen otras unidades (más allá de los genes) que pasan de una generación a la siguiente: el óvulo, las mitocondrias²², los elementos estructurales del citoesqueleto (microtúbulos y microfilamentos), el ARNm, las proteínas, los precursores y los enzimas, muchos de los cuales son productos genéticos maternos. Estos constituyentes celulares y productos génicos son esenciales y tienen que estar presentes para que se inicie una nueva generación (Hall, 2003, p. 222). Eso nos conduce a una pregunta fundamental ¿Cuál es la relación entre las células y el genoma? Con muy pocas excepciones, todas las células de un individuo contienen el entero genoma. Poseer todos los genes como secuencias de ADN, no obstante, no es lo mismo que afirmar que todos ellos están activados en todas las células. Las propiedades y procesos celulares son los que regulan selectivamente la activación y represión del genoma. Los partidarios de la DST²³ argumentan que debemos definir la herencia de tal modo que algo sea heredado sólo si ese algo pasa de una generación a la siguiente y lo hace de tal modo que la evolución pueda actuar sobre sus formas variantes. Por lo tanto: cada elemento de la matriz del desarrollo que es fidedignamente replicado en cada generación (y que juega un papel importante en la producción del ciclo de vida evolutivo del organismo) cuenta como algo heredado (Griffiths, 2001). La ontogenia de la

²² En el caso de los vegetales también los cloroplastos.

²³ Siglas con las que se conoce la Developmental Systems Theory (Teoría de los Sistemas del Desarrollo).

información es un tema altamente complejo debido a que existen un sinnúmero de mecanismos y factores que intervienen en ella, factores que pueden estar relacionados con la *selección de información* (como el procesamiento diferencial de exones o los genes que se solapan), con la *creación de información nucleotídica* (debido a fenómenos de inserción, deleción o sustitución de uno o más nucleótidos en el ARN), con la *red regulatoria de genes* (que en el caso de los eucariotas incluye ARN no codificante) y con la *influencia del ambiente* (entorno intra o extracelular y factores epigenéticos). La misma secuencia de ADN potencialmente conduce a un amplio número de productos génicos diferentes y la necesidad de un producto extraño exige el montaje de nuevas secuencias de ARNm. Por lo tanto, la información para un producto no está simplemente codificada en la secuencia de ADN, sino que debe ser leída en esa secuencia por mecanismos que van más allá de la propia secuencia (Griffiths, 2006). Los mecanismos de regulación determinan no sólo si una secuencia se transcribe, sino dónde empieza y dónde termina la transcripción, cuántas veces será transcrita esa misma secuencia, qué regiones codificantes y no codificantes serán cortadas y empalmadas, qué nucleótidos serán sustituidos, eliminados o inseridos. Los factores que interactúan para regular la expresión genómica están muy lejos de ser meras *condiciones de contorno* o un *entorno* de apoyo; más bien debemos considerarlos en pie de igualdad con la información genética, desde el momento en el que éstos co-especifican la secuencia lineal de del producto génico junto a la secuencia de ADN. Los ultra-darwinistas consideraban los procesos ontogenéticos y epigenéticos como la expresión de un programa escrito en el ADN, como si el desarrollo fuera una simple cuestión de estructura de proteínas, a pesar de que los procesos de auto-organización de la membrana celular, el pliegue de las proteínas o la morfogénesis celular, no tengan relación con la información codificada en el ADN (Aranda, 2007). Pero en la era postgenómica ya no se habla de un flujo de información que se mueve de la secuencia de ADN a su producto y ahora la información se entiende como algo creado *por* y distribuido *a través del* entero sistema de desarrollo. El hecho de que la identidad estructural del gen sea creada por los mecanismos de regulación genómica y sus condiciones ambientales hace que sea muy difícil dibujar una frontera nítida entre lo que es el gen y lo que es el entorno.

La información genética: una metáfora inadecuada. ¿Qué tipo de información es la que está contenida en el genoma? Tal y como apuntábamos anteriormente existe un sentido técnico de “información” que interpreta ésta como el inverso de la incertidumbre. Se dice entonces que una fuente da información sobre un objeto si el conocimiento de la fuente reduce nuestra incertidumbre sobre el estado del objeto. En este sentido, el genoma es, sin lugar a dudas, muy rico en información. El único problema es que si adoptamos esta interpretación del concepto información entonces el genoma no es más portador de información de lo que es cualquier otra fuente necesaria para el desarrollo. Como ya se ha señalado, el ADN no puede hacer nada sin la maquinaria celular, necesaria para su transcripción y traducción. Esta maquinaria es tan rica en información como lo es el propio ADN. Parece ser que la

metáfora de la información, tan arraigada en el seno de la biología molecular, ha empezado a desmoronarse. A pesar de que la terminología informacional sea ubicua en el ámbito de la embriología molecular y del desarrollo, la visión predominante en los trabajos filosóficos recientes ha sido que las expresiones “información genética” solo tienen un significado preciso en el contexto de la relación entre la secuencia de ADN, secuencia de ARN y estructura proteica. Si bien es cierto que se han interpretado los genes como la *fente* de información, el ciclo vital del organismo como la *señal* y el resto de recursos necesarios para el despliegue del ciclo vital como las *condiciones de canal*, también lo es que una de las propiedades fundamentales de la teoría de la información es la posibilidad de intercambiar el papel de la fuente y el de las condiciones de contorno²⁴. Como se creía que el ADN funcionaba como un código lineal, el uso de esta noción de la información en genética parecía natural. Pero ya en 1952 los genetistas reconocieron que la definición técnica de información no podía servir para la información biológica. ¿Por qué? Porque asignaría la misma cantidad de información al ADN de un organismo en funcionamiento que a una forma mutante, por discapacitante que fuera la mutación (Keller, 2000, p. 35).

Hoy en día aún se sigue hablando de “programas”, pero lo cierto es que el significado de este término ha cambiado mucho (tanto en el campo de la biología como en el de la informática) y en ambos campos los programas han empezado a entenderse como multi-estructurados y distribuidos. Esto no significa que la información contenida en el ADN no se continúe considerando esencial (sin ella ni el desarrollo ni la vida misma podría proceder), pero las investigaciones actuales en un gran número de disciplinas obligan a los biólogos a reconceptualizar el programa de desarrollo como algo considerablemente más complejo que un conjunto de instrucciones “escritas en el alfabeto de los nucleótidos”.

5. Conclusiones

A lo largo del artículo se han expuesto los principales motivos por los que los genes llegaron a considerarse una especie de agentes autónomos que guiaban tanto el desarrollo individual como el curso de la evolución; también se han discutido muchas de esas razones, bien sea para rechazarlas, bien para precisarlas o enmarcarlas en un contexto explicativo más amplio. El éxito del modelo mecánico ha producido una visión simplificada de las relaciones entre las causas y sus efectos, lo cual ha conducido a un reduccionismo ingenuo y un análisis simplista. La razón hay que buscarla, por lo menos en parte, en la naturaleza oportunista del trabajo científico. Y es que la ciencia, tal y como la practicamos hoy, resuelve los problemas para los

²⁴ La distinción fuente/canal la impone el observador. Una fuente es simplemente una condición de canal del que se está investigando el estado actual de la señal.

cuales sus métodos y sus instrumentos son adecuados, y algunos científicos pronto aprenden a plantearse *solo* las cuestiones que pueden ser resueltas (Lewontin, 2000, p.85), hasta el punto que los límites metodológicos de los experimentos se confunden con las explicaciones correctas de los fenómenos. La tesis que muchos sostenían, según la cual eran los genes los que determinaban las características de los organismos, nació de la facilidad con que podían producirse importantes modificaciones genéticas en el curso de los experimentos y también de las dimensiones de los efectos que estas modificaciones producían en los objetos de estudio. No obstante, es innegable que el estudio de los genes ha inspirado innumerables y sorprendentes avances en nuestro modo de entender los seres vivos. Ellos mismos nos han llevado hasta el límite de una nueva era en biología, una era que promete avances aún más sorprendentes. Pero estos mismos avances necesitarán la introducción de otros conceptos, otros términos, y otros modos de pensar acerca de la organización biológica.

Transición: de la genética a la genómica. Los científicos han aprendido que los genes representan una pequeñísima parte del genoma de los organismos superiores y que muchas de las regiones libres de genes de ese ADN se expresan más de lo que anteriormente se pensó, pudiendo hacerlo en formas que nada tienen que ver con la fabricación de proteínas. Nuestro modo de concebir el genoma ha cambiado por completo y lo que antes se consideraba como un conjunto de genes separados por tramos de "ADN basura"²⁵ ahora se ha convertido en una riquísima colección de exones, intrones, transposones, pseudogenes, etc. que se encuentran altamente conectados entre ellos y que dependen fuertemente del entorno. En realidad, muchos científicos dan por concluida la era de la genética (en la que los genes eran los protagonistas) y defienden que la biología ha entrado de lleno en la era de la genómica, lo cual significa que el objeto de estudio ha dejado de ser el gen individual para empezar a ser el genoma en toda su complejidad.

Cómo explicar la complejidad propia de los eucariotas. En las últimas décadas se ha constatado que la complejidad de un organismo no depende del número de genes contenidos en su genoma, es decir, no existe correlación directa entre la complejidad organizativa y el número de secuencias codificantes²⁶. La mayor parte del ADN eucariota no se transforma en proteínas aunque es necesaria una gran cantidad de ADN no codificante para llevar a cabo una replicación eficiente y la expresión de secuencias codificantes. De hecho, la secuencia lineal de un producto génico en eucariotas raramente es especificada o determinada sólo por la secuencia de ADN y,

²⁵ Nombre con el que hasta hace algunos años se denominaba el ADN que no codificaba proteínas.

²⁶ Sin embargo, el ADN que no codifica proteínas sí aumenta con la complejidad del organismo.

en cambio está muy influenciada por la capacidad de procesamiento diferencial²⁷. Las grandes diferencias de complejidad entre organismos parecen estar más relacionadas con las diferencias en la regulación de los genes (es decir, en la información que determina cuándo y dónde tiene que activarse un gen) que no con las diferencias de los mismos genes. El efecto final de una proteína depende tanto de su naturaleza como del momento, el lugar y la cantidad en la que ésta se produce. Es por esto que aunque las células de un organismo tienen la misma información genética, cada tipo de células, cada tejido o cada órgano, sólo utiliza una parte de esta información y fabrica en cada momento un grupo específico de proteínas en una cantidad precisa (Casacuberta, 2008, p.31-32).

La célula. Hoy en días sabemos que la síntesis de proteínas requiere regulación celular y que la cuestión de qué clase de proteínas son sintetizadas es, en parte, respondida por el *tipo* y el *estado* de la célula en la que se encuentra el ADN. En organismos superiores, las secuencias de ADN no son automáticamente traducidas en una secuencia de aminoácidos, es decir: conocer esta secuencia no es suficiente para saber qué proteínas se producirán en cada célula dada o en cada estadio del desarrollo. Este trabajo está distribuido entre los muchos jugadores involucrados en la regulación de la transcripción y lo mismo puede decirse del proceso de traducción. La metáfora del ADN como programa no se ajusta bien a la realidad y puede ser sustituida con otra más acertada: la del ADN como “almacén de datos”, pues el almacenamiento nos sugiere inmediatamente la idea de estabilidad²⁸. Podemos concebir, por lo tanto, el genoma como el principal dispositivo de la célula para almacenar información, una especie de “disco duro” que almacena parte de un programa pero que no lo ejecuta. Para ello es necesario un sistema capaz de implementarlo y ese sistema es, sin lugar a dudas, la propia célula. ¿Dónde se encuentra entonces el programa? En estos momentos lo que predomina es una concepción dinámica en la que el programa está distribuido por toda la célula y en la cual todos los componentes (ADN, ARN, proteínas) funcionan alternativamente como instrucciones y como datos.

Cómo se construye un organismo. Hemos visto que no existe un único elemento que controle el desarrollo orgánico o que prefigure sus resultados. La metáfora del programa genético es claramente engañosa, no solo porque no tiene en cuenta los fenómenos de la epigénesis, sino también porque es profundamente determinista. Existen muy pocas razones para pensar que el desarrollo es un proceso determinista, lo cual no quiere decir que sea un proceso variable o poco fidedigno. Más bien lo contrario: el proceso es tan fidedigno como resultado que no puede ser modelado

²⁷ En general, disponer de distintas versiones de una proteína permite regular de una manera mucho más precisa un proceso.

²⁸ Cuando alguien almacena algo, generalmente espera encontrarlo en condiciones bastante similares a las que se encontraba cuando lo puso allí.

como una serie de pasos predeterminados. En los organismos multicelulares el desarrollo puede entenderse como una dinámica auto-perpetuante, resultado del acoplamiento de la síntesis molecular, la activación génica, el patrón espacial de sustancias, las interacciones celulares, las diferenciaciones celulares y los movimientos morfogénicas (Aranda, 2007). Se concluye, por lo tanto, los mecanismos genéricos son tan importantes como los mecanismos genéticos a la hora de determinar la forma orgánica.

Hacia una definición de gen. El estudio detallado de las distintas regiones genómicas ha modificado nuestro concepto de gen (Mestres, 2007), el cual ya no se identifica como una unidad estable de información genómica. La biología molecular clásica definía el gen como un tramo de ADN que expresaba un polipéptido particular a través de la transcripción y la traducción, pero los conocimientos actuales sobre las múltiples funciones de muchos genes hacen difícil si no imposible dicha equiparación y sugieren la identificación de una secuencia de ADN con una única norma de reacción de productos genéticos a través de los contextos celulares. La propuesta básicamente es identificar un gen específico con *una secuencia de ADN más el contexto necesario para determinar un producto genético particular* (Griffiths, 2001). En la misma línea de pensamiento, autores como Stotz y Bostanci (2006) afirmarían que lo que es un gen depende del genoma que lo contiene y de sus interacciones con el entorno. A la luz de los avances de la ciencia contemporánea, los genes ya no se definen simplemente como entidades estructurales, sino que más bien se identifican con “cosas que un organismo puede hacer con su genoma”, aludiendo a los distintos modos en los que las células utilizan los recursos disponibles para crear biomoléculas que son necesarias en un lugar y un momento determinado. A pesar de que en muchos ámbitos de la biología y de la medicina el concepto de gen clásico y de gen molecular siguen siendo válidos y útiles para la investigación, existen otros ámbitos – la biología del desarrollo sería uno de ellos – en los que la noción de gen como entidad estructural que se comporta como un agente autónomo debe ser abandonada para dejar paso a una visión innovadora, en la que los atributos principales del gen sean su dependencia contextual, su flexibilidad y la capacidad de interacción con el resto de elementos celulares. Se trata, por lo tanto, de asumir la naturaleza dual del concepto *gen*: en ocasiones un objeto, en otras muchas un proceso.