

LA CUESTIÓN DE LAS SECUENCIAS REGULADORAS EN EL PROBLEMA DEL GEN. ANÁLISIS DE LAS POSICIONES DE CARLSON Y GRIFFITHS & NEUMANN-HELD

BUDEGUER A.¹, BUDEGUER C.J.²



¹ Facultad de Filosofía y Letras, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.

² Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.



Palabras clave: Gen; Genética; Definición; Información; Pluralismo.

Keywords: Gene; Genetics; Definition; Information; Pluralism.



RESUMEN

El concepto de gen ha sido abordado por diversos autores desde principios del siglo XX hasta la actualidad, sin alcanzarse una definición única que integre de manera satisfactoria los distintos campos de la biología. Diversos autores han propuesto definiciones ajustadas a sus respectivos campos de estudio, en un marco plural de aproximaciones conceptuales. Lejos de estar concluida la "cuestión del gen", se ha complejizado a la luz de descubrimientos como los intrones, el empalme alternativo, la edición del ARN mensajero, los elementos reguladores distantes y los genes solapados. En el presente trabajo se analizan dos posturas que afectan al concepto de gen: la definición exclusiva de Carlson, y la inclusiva de Griffiths y Neumann-Held, según incluyan únicamente secuencias codificantes o también elementos reguladores dentro del concepto de gen. Se sostiene que la pluralidad del concepto de gen constituye una consecuencia inevitable de la complejidad del fenómeno biológico que se pretende explicar.

ABSTRACT

The concept of the gene has been addressed by various authors from the beginning of the twentieth century to the present, without reaching a single definition capable of satisfactorily integrating the different fields of biology. Various authors have proposed definitions tailored to their respective fields of study, within a plural framework of conceptual approaches. Far from being settled, the "gene question" has become more complex in light of discoveries such as introns, alternative splicing, messenger RNA editing, distant regulatory elements, and overlapping genes. This paper analyzes

two positions that bear on the concept of the gene: Carlson's exclusive definition and the inclusive definition proposed by Griffiths and Neumann-Held, depending on whether the concept of gene includes only coding sequences or also regulatory elements. It is argued that the plurality of the concept of the gene constitutes an inevitable consequence of the complexity of the biological phenomenon it seeks to explain.

INTRODUCCIÓN Y PROPÓSITOS DEL TRABAJO

El concepto de gen ocupa un lugar central en la biología contemporánea, sin embargo, está lejos de constituir una noción teóricamente estable (cf. El-Hani, 2007; Falk, 1986; Portin, 2002, 2009). Desde su introducción a comienzos del siglo XX, el término ha experimentado una notable deriva conceptual y semántica (Stent, 1977) junto con los cambios en los marcos experimentales y conceptuales de la genética. Esta inestabilidad no es solo una cuestión terminológica, sino que refleja un problema teórico de fondo; a saber, la dificultad de articular, bajo una misma definición, las exigencias explicativas de la genética clásica, la biología molecular, la biología del desarrollo y la teoría evolutiva (cf. Beurton, 2008; Corella & Ordovas, 2017; Depew & Weber, 1986; Oyama, 2001). A este conjunto de tensiones se le ha denominado, de modo ya canónico, el *problema del gen*.

En sus primeras formulaciones, el gen funcionó como una entidad teórica destinada a dar cuenta de regularidades en la herencia, sin que existiera un compromiso ontológico fuerte con su naturaleza material (cf. Gasper, 1992). Desde los factores hereditarios de Gregor Mendel hasta la acuñación del término por Wilhelm Johannsen (Allen, 2003; Churchill, 1974), el gen operó como una hipótesis instrumental que permitía describir y predecir la transmisión de caracteres hereditarios. Este estatuto cambió progresivamente con la consolidación de la genética cromosómica (Rushton, 2014) y, más tarde, con el surgimiento de la biología molecular, que introdujo una identificación cada vez más estrecha entre genes, secuencias de ADN y productos moleculares específicos (Waters, 1994). La célebre metáfora de las *cuentas en un collar*, asociada al programa experimental de Thomas H. Morgan cristaliza bien esta transformación hacia una concepción más material del gen (Allen, 2003; Graubard, 1935; Manier, 1969).

No obstante, el desarrollo ulterior de la biología molecular puso en crisis esa imagen relativamente simple (Barton et al., 1995; Morange & Morange, 2000, p. 167). El descubrimiento de intrones, el empalme alternativo, la edición del ARN mensajero, los

elementos reguladores distantes y los genes solapados erosionó la idea de que el gen pudiera identificarse sin inconvenientes con un segmento continuo de ADN que codifica un único producto funcional estable. En este contexto, se hizo patente que las definiciones clásicas o neoclásicas del gen –centradas en unidades discretas de información genética– no logran capturar adecuadamente la complejidad de los procesos moleculares que median entre genotipo y fenotipo.

El gen dejó de ser una entidad estructural relativamente estable para convertirse en un nodo problemático dentro de una red de procesos dinámicos, contextuales y dependientes del sistema de desarrollo. Para Portin (2002), aunque nuestra comprensión de la estructura del material genético ha aumentado enormemente, el concepto de gen se ha vuelto más abstracto. Esto se debe, entre otros muchos factores, a que ya no es posible identificar al gen con una estructura física fija en el cromosoma. El autor apoya una definición que incluya no solo la unidad de transcripción, sino también las secuencias reguladoras, ya que son necesarias para su función específica y responden positivamente a pruebas genéticas como el test cis-trans. Asimismo, manifiesta que a la luz de los descubrimientos de la biología molecular, el concepto de gen debe ser “[...] abstracto, general y abierto” (Portin, 2002, p. 274).

El presente trabajo examina críticamente dos propuestas contemporáneas que intentan responder a esta crisis conceptual desde estrategias opuestas. Por un lado, se analiza la definición exclusiva del gen defendida por Elof Axel Carlson (Carlson, 1991), la cual busca preservar un núcleo informacional del concepto, distinguiéndolo de los elementos regulatorios y del contexto celular. Por otro lado, se estudia la definición inclusiva propuesta por Paul E. Griffiths y Eva Neumann-Held (Griffiths & Neumann-Held, 1999), quienes conciben el gen como un proceso molecular que integra tanto las secuencias codificantes como los elementos reguladores y el entorno celular. La comparación entre ambas posturas pone de relieve tanto sus respectivas fortalezas explicativas como los compromisos ontológicos y epistemológicos que cada una asume frente a la complejidad real de los sistemas biológicos

DEFINICIÓN EXCLUSIVA DE CARLSON

En “Defining the Gene”, Carlson defiende una concepción del gen centrada en su dimensión informacional, distinguiéndolo claramente de los elementos que permiten su expresión. Su propuesta busca preservar la integridad del gen informacional (Carlson, 1991, p. 476) considerando, a su vez, que elementos como


no deberían formar parte de la definición. De allí que su concepción pueda ser llamada exclusiva, en el sentido en que entiende que existe un concepto nuclear o fundamental –el del gen informacional– que debe ser resguardado frente a las crecientes complejidades de otros procesos moleculares.

Parte de la argumentación de Carlson se apoya en una reconstrucción histórica destinada a mostrar cómo los sucesivos avances en la historia de la genética fueron complicando progresivamente una noción que, en sus orígenes, resultaba relativamente simple. De acuerdo con la concepción mendeliana clásica, el gen es un fragmento de cromosoma que se asocia con una diferencia fenotípica específica (Griffiths & Neumann-Held, 1999, p. 660). Carlson traza la genealogía del término desde Darwin y su teoría de la pangénesis –de acuerdo con la cual cada célula del cuerpo producía pequeñas partículas llamadas gémulas que permitían la transmisión de los caracteres– hasta la acuñación del término en 1909 por Johannsen. Siguiendo a De Vries, Johannsen “[...] tuvo la sabiduría de dejar el gen sin definir y de solicitar que su término reemplazara todos aquellos otros términos que implicaban alguna estructura o función específica” (Carlson, 1991, p. 475).

La evolución posterior del término, sobre todo durante la primera mitad del siglo XX, fue problemática. El gen fue conceptualizado como una entidad física. Para Eyster (cf. Eyster, 1924) el gen era un saco que contenía genómeros bajo la suposición errónea de que “[...] un gran número de unidades idénticas actuaban como un gen” (Carlson, 1991, p. 475). Este modelo fue rápidamente reemplazado en los años siguientes debido a múltiples inconsistencias. Antes del inicio de la década del cincuenta, la visión de Schrödinger (cf. Schrödinger, 1992) de los genes como cristales aperiódicos con códigos que actuaban como guiones para indicar las distintas acciones en las células se popularizó y fue, durante algún tiempo, la más aceptada.

La irrupción de la biología molecular en la década de los cincuenta parecía prometer, en sus inicios, una definición operacional rigurosa, sobre todo por el descubrimiento de la estructura del ADN (Watson & Crick, 1953). Carlson dedica una atención significativa al intento de Benzer (1955) de reemplazar el término gen por un léxico operacional. Los genes se convertían en cistrones, recones y mutones. Esto indicaba que “[...] las unidades de función, recombinación y mutación utilizadas para definir o detectar la existencia de un gen no compartían un tamaño común” (Carlson, 1991, p. 476).

De los conceptos mencionados, el cistrón fue el más influyente, permitiendo equiparar un gen a la secuencia de



ADN que complementa funcionalmente a otra. Además, “[...] era un concepto con sentido molecular. El número de sitios dentro de él correspondía aproximadamente al número de nucleótidos inferidos por su producto” (Carlson, 1991, p. 477). Sin embargo, Carlson argumenta que, aunque el cistrón resultó conceptualmente útil para describir el metabolismo de ácidos nucleicos en células procariotas, fracasó al enfrentarse a la genética en organismos eucariotas. En palabras del propio Carlson, el cistrón ha caído en desuso porque “[...] los genes eucariotas tienen una organización más compleja de secuencias informativas e intervinientes que no pueden acomodar las simples suposiciones de función y estructura asociadas al término cistrón” (Carlson, 1991, p. 477).

Dos descubrimientos en biología molecular replantearon esta visión simplificada según la cual el gen (ADN), su mensaje (ARN) y su producto (proteína) podían comprenderse como entidades colineales (Yanofsky *et al.*, 1964); a saber: 1) el modelo del operón de Jacob y Monod, que introdujo el concepto de secuencias de ADN que no codifican proteínas, sino que regulan la expresión de ciertos genes (Jacob & Monod, 1961); y 2) el descubrimiento de los intrones y exones en 1977 (*cf.* Breathnach *et al.*, 1977). Con estos aportes, la transcripción en eucariotas y la formación de ARNm se volvía mucho más compleja, pues había secuencias informativas o exones, y secuencias intermedias o intrones, de modo que no podía seguirse afirmando la colinealidad que Yanofsky introdujo unos pocos años atrás.

Estos hallazgos desencadenaron una crisis conceptual que, hasta ese momento, parecía relativamente simple en términos generales. Si este debía definirse en base a la transcripción, entonces los intrones debían incluirse; si se lo define por la traducción, los intrones no deberían formar parte del concepto. Asimismo, siguiendo los aportes de Jacob y Monod, si decidimos optar por una definición funcional, las secuencias reguladoras o *enhancers* debían considerarse. Según Carlson, “[...] Cuando a esta búsqueda de una definición integral del gen se suman genes aún más complejos, como los que intervienen en la formación de anticuerpos del sistema inmunitario, la búsqueda se vuelve quijotesca” (Carlson, 1991, p. 478).

Después de trazar este panorama, Carlson propone una solución. Considera que, incluso las definiciones que incluyen secuencias que no codifican proteínas, “[...] no destruyen la verdad esencial del dogma central [de la biología molecular]” (Carlson, 1991, p. 478). A pesar de estos nuevos descubrimientos –entre los cuales destaca la transcriptasa inversa, con la cual algunos virus pueden iniciar un flujo de ARN a ADN (Baltimore, 1970)– en verdad, afirma Carlson, el dogma central permanece inalterado. Sobre esta base y esta defensa del concepto

de información biológica es que el autor introduce el concepto de gen informacional (*informational gene*), término que se asemeja al de cistrón, pero “[...] no requiere la integridad física de la secuencia de la que carece el ADN eucariota” (Carlson, 1991, p. 478). Es decir, Carlson no entiende al gen informacional como un *segmento físico* contiguo e ininterrumpido de ADN, sino como una unidad de información definida por su producto final (proteína).

Habiendo introducido este concepto, Carlson propone eliminar del concepto de gen algunas de las dificultades con las cuales se ha topado desde comienzos de la década del sesenta. En primer lugar, propone dejar de lado los intrones. Si definimos el gen en base a la información biológica, tal y como lo hace Carlson, entonces los intrones no deberían considerarse. Es por ello por lo que Carlson afirma que “[...] los intrones no plantean ningún problema para la definición del gen, porque no son parte del gen informacional” (Carlson, 1991, p. 478). Si bien las mutaciones en los intrones pueden afectar gravemente el *splicing* y destruir la función de la proteína codificada, “[...] El gen no necesita ser definido por la patología de sus mutaciones” (Carlson, 1991, p. 479).

En segundo lugar, Carlson propone eliminar de la definición las secuencias reguladoras. Reconoce que este problema es más complejo que el de los intrones; ¿cómo separar los promotores, operadores y *enhancers* del gen que controlan? La solución que Carlson propone es distinguir entre la *información única* y la *maquinaria universal*. Su argumento es el siguiente:

ES MÁS DIFÍCIL DEFINIR EL GEN CON OPERADORES, PROMOTORES Y REGULADORES DE SU TRANSCRIPCIÓN Y FRECUENCIA DE TRANSCRIPCIÓN. SERÍA MÁS APROPIADO LLAMARLOS “SECUENCIAS ACCESORIAS” PARA EL PROCESAMIENTO GENÉTICO, YA QUE SON CARACTERÍSTICAS UNIVERSALES DE TODOS (O MUCHOS) GENES Y NO SON CARACTERÍSTICAS ÚNICAS DE CADA GEN (CARLSON, 1991, p. 479).

Un gen promotor –como una TATA box– es una pieza de un aparato de transcripción general; su secuencia es genérica. La secuencia de exones, en cambio, es única para cada gen y especifica un producto único. Las secuencias accesorias son parte de la *maquinaria universal* de la célula para leer genes, mientras que el gen informacional es la *información única* que se lee. Por lo tanto, las secuencias reguladoras no son parte del gen, sino, más bien, del sistema que permite su expresión.

Carlson concluye su propuesta con un retorno a la primacía de la información. La evolución, argumenta,



actúa sobre los productos funcionales. Por lo tanto, la unidad de la herencia y la evolución debe ser la información que especifica esos productos. Así, termina afirmando que “Si la evolución implica supervivencia, y si la supervivencia implica el funcionamiento de los productos génicos de un organismo, entonces las secuencias informacionales que producen estos productos son los genes” (Carlson, 1991, p. 479).

DEFINICIÓN INCLUSIVA DE GRIFFITHS Y NEUMANN–HELD

En “The Many Faces of the Gene”, Griffiths y Neumann–Held abordan la problemática que subyace a la definición de gen. A diferencia de posturas que intentan rescatar una unidad física discreta, los autores sostienen que la controversia no es producto de la imprecisión terminológica, sino resultado de una tensión fundamental entre dos objetivos teóricos distintos; a saber (Griffiths & Neumann–Held, 1999, p. 656): 1) por un lado, la herencia de la genética clásica que busca identificar genes con segmentos particulares de ADN en los cromosomas; y por otro, 2) la necesidad de otorgar al gen un papel central en la explicación causal del desarrollo fenotípico. Los autores argumentan que el primer objetivo es, a la luz del conocimiento actual sobre la síntesis de proteínas, simplemente inalcanzable. El modelo del gen como una “cuenta en un collar” ha colapsado ante el descubrimiento de la complejidad del transcriptoma. Fenómenos como los empalmes alternativos (*splicing*), la edición del ARNm y el solapamiento de marcos de lectura demuestran que no existe una correspondencia biunívoca entre una secuencia de ADN y un producto funcional.

En estas condiciones, los autores argumentan que una definición unívoca no solo es problemática, sino también indeseable, de modo que conviene distinguir con claridad dos conceptos de gen distintos y utilizarlos en sus contextos apropiados.

El gen evolutivo, tal como lo definen Williams (Williams, 1971; 1996) y Dawkins (Dawkins, 1981; 1990), es una unidad de cálculo en la dinámica de poblaciones. Para el evolucionista, el gen es un paquete de información que se mantiene estable frente a la segregación y la recombinación para que la selección natural pueda actuar sobre él. En este dominio, no es estrictamente necesario que el gen tenga una correspondencia material única o discreta en el genoma; basta con que funcione como una diferencia heredable que guarde una correlación con una diferencia fenotípica. Es lo que los autores denominan, *grosso modo*, una entidad teórica cuya validez no depende de su estructura química, sino de su éxito como replicador.

Por el contrario, el gen molecular es una entidad física que debe dar cuenta de la síntesis proteica en el laboratorio. Aquí, la definición no puede permitirse la abstracción del gen evolutivo. El biólogo molecular se enfrenta a la realidad de que el ADN es una molécula reactiva y contextual, no un código digital aislado. Al intentar forzar la unidad estadística del gen evolutivo (el replicador de Dawkins) dentro del molde material del gen molecular, se genera la paradoja actual: cuanto más sabemos sobre cómo funciona el ADN como molécula, más difícil resulta identificar esta realidad molecular con la unidad discreta requerida por la teoría de la evolución. Pues bien, de acuerdo con los autores, la salida a este atolladero no es unificar ambos conceptos en una definición híbrida, sino aceptar su pluralismo funcional. Esta transición nos obliga a mover la mirada desde la estructura estática del gen evolutivo hacia el dinamismo del proceso molecular, reconociendo que la herencia es un sistema de múltiples niveles.

En la sección siguiente de su texto, los autores dirigen una crítica concluyente a lo que denominan el tratamiento del gen como una *caja negra*. En este modelo tradicional, el gen es un insumo (*input*) que produce un rasgo (*output*) sin que sea necesario explicar el proceso intermedio. El contenido de esa caja negra es, precisamente, el desarrollo. Para abrir esta caja, los autores proponen abandonar las metáforas informacionales. Siguiendo a Oyama (*cf.* Oyama, 2001), sostienen que la idea del ADN como un contenedor de planos o *programas preexistentes* es un obstáculo para la explicación científica. La información no está depositada en la secuencia de nucleótidos de manera pasiva, sino que emerge como producto del sistema en desarrollo. Por lo tanto, cualquier definición de gen que pretenda ser explicativa debe incorporar los mecanismos que permiten que una secuencia adquiera significado biológico.

La propuesta central de los autores es la transición hacia un concepto de proceso molecular del gen. Mientras que definiciones exclusivas como la de Carlson (Carlson, 1991) o Epp (Epp, 1997) intentan separar lo que el gen es (su estructura) de *cómo se usa* (su función), Griffiths y Neumann–Held consideran que esta distinción es absolutamente artificial desde el punto de vista biológico. Para estos autores, el término gen no debería denotar un objeto estático, sino designar un proceso recurrente que conduce a la expresión temporal y espacialmente regulada de un polipéptido particular. Por tanto,

- A. El gen se identifica con la totalidad del evento molecular. Esto incluye no solo los exones, sino también las secuencias reguladoras, los promotores y, crucialmente, la maquinaria

citoplasmática y los factores ambientales que determinan el empalme y la edición del ARN.

- B. Si el efecto de una secuencia de ADN en el desarrollo depende de elementos extrínsecos al marco de lectura, entonces esos elementos deben formar parte de la definición funcional del gen. La herencia no es solo de ADN, sino de un sistema celular complejo.

El texto analiza la propuesta de Waters (1994), quien intenta salvar la unidad molecular definiendo al gen como la secuencia para un producto en algún estadio específico. Griffiths y Neumann-Held consideran que esta es una *solución parcial* que no resuelve la ambigüedad de fondo. Si un intrón es parte del gen durante la transcripción pero no durante la traducción, la identidad del gen se vuelve fragmentaria. Más profunda es la confrontación con Epp (*cf.* Epp, 1997), quien sostiene que las secuencias reguladoras no deben ser parte del gen porque “un gen no tiene que estar expresándose para estar presente”. Griffiths y Neumann-Held rechazan esta supuesta independencia entre estructura y función. Argumentan que, dado que una misma secuencia de ADN puede funcionar como exón en un tejido y como intrón en otro, o incluso como promotor en contextos distintos, la estructura no posee una identidad intrínseca independiente de su funcionamiento. En consecuencia, la separación de Epp entre el *qué es* y el *cómo se usa* ignora que el *qué es* una secuencia está determinado por su uso en el contexto celular.

Finalmente, como adelantamos, el análisis distingue este proceso molecular del gen evolutivo. Retomando la tradición de Williams (Williams, 1996) y Dawkins (Dawkins, 1990), los autores definen al gen evolutivo como una unidad teórica de selección. Esta entidad no requiere una correspondencia exacta con segmentos de ADN; su legitimidad proviene de su capacidad para explicar cambios en las frecuencias alélicas y el éxito reproductivo en las poblaciones. La tesis de Griffiths y Neumann-Held es que la biología no sufre por tener muchas definiciones de gen, sino por intentar unificarlas erróneamente. La disciplina requiere:

- A. Un concepto de proceso molecular para explicar la ontogenia y el desarrollo (donde el gen es inclusivo y contextual).
B. Un concepto evolutivo para explicar la filogenia y la adaptación (donde el gen es una unidad de cálculo estadístico).

La postura de Griffiths y Neumann-Held representa un auténtico cambio de paradigma desde una ontología de sustancias hacia una *ontología de procesos*. Al definir al gen como un proceso molecular, los autores logran

integrar la complejidad epigenética y el contexto del desarrollo en el corazón de la genética.

COMPARACIÓN ENTRE AMBOS AUTORES

El fenómeno de los intrones y el *splicing* alternativo constituye un punto de quiebre entre las dos posturas ya comentadas. Para Carlson, los intrones son interrupciones que deben eliminarse para rescatar y preservar el gen informacional. Su enfoque es reduccionista en sentido técnico, pues busca la mínima unidad de secuencia que mantenga una correlación directa con la proteína. Esta visión tiene una clara ventaja pedagógica y clínica, ya que permite una asignación sencilla de locus y funciones en el asesoramiento genético tradicional.

Sin embargo, el análisis de Griffiths y Neumann-Held sugiere que esta simplificación implica un alto costo teórico. Si una misma secuencia de ADN puede generar múltiples productos polipeptídicos dependiendo de cómo se procesen sus intrones, entonces la información no reside exclusivamente en el ADN, sino en el proceso que produce el empalme. En este punto, la postura inclusiva parece captar con mayor fidelidad la realidad del laboratorio, dado que el gen entendido como un proceso molecular reconoce que la identidad de una secuencia –sea exón, intrón o elemento regulador– es funcional y no intrínseca. Mientras que Carlson intenta preservar la definición de gen limitando su alcance, Griffiths y Neumann-Held expanden la definición para que coincida con la complejidad observada.

Al evaluar ambas posiciones, se advierte que responden a necesidades pragmáticas distintas dentro de las ciencias biológicas. El modelo de Carlson resulta altamente eficiente para la genética de transmisión y la genómica estructural. Al tratar al gen como una unidad exclusiva de información, facilita la cartografía genómica y la identificación de variantes patogénicas. Es, *e.g.*, el concepto de gen que permite una comunicación fluida entre médicos y pacientes, al simplificar la complejidad molecular en unidades manejables de herencia (*cf.* Tabla 1).

No obstante, la propuesta procesual de Griffiths y Neumann-Held ofrece un marco epistemológico más robusto para la biología del desarrollo y la epigenética. Su principal fortaleza reside en que desarticula el determinismo genético latente en las metáforas de programación o planos que Carlson, de alguna manera, intenta preservar. Al considerar al gen como un proceso, se elimina la jerarquía que sitúa al ADN como el mando central y al resto de la célula como mera maquinaria de soporte. Esta paridad causal es esencial para entender

fenómenos donde el ambiente celular y extracelular determina activamente la arquitectura del producto génico.

Tabla 1. Comparación entre la propuesta de Griffiths & Neumann-Held y Carlson.

	Griffiths & Neumann-Held	Carlson
Postura	Inclusiva	Exclusiva
Gen	ADN y contexto celular	Secuencia de exones
Secuencias reguladoras	Incluidas en el gen	Son secuencias accesorias
Tratamiento del intrón	Incluido (transcripcional)	Excluido (informativo)

Fuente: elaboración propia.

CONCLUSIONES

El análisis conceptual desarrollado a lo largo de este trabajo muestra que el *problema del gen* es el síntoma de una tensión estructural entre distintos programas explicativos dentro de la biología. La definición exclusiva defendida por Carlson busca preservar un núcleo informacional estable que permita seguir hablando de genes como unidades discretas de herencia y evolución. Esta estrategia posee una clara virtud pragmática, ya que mantiene un concepto operativo que resulta eficaz para la cartografía genómica, la genética de transmisión y buena parte de la práctica biomédica. En estos dominios, la reducción del gen a una unidad informacional definida por su producto final permite simplificar la complejidad molecular en entidades manejables para la descripción causal y la intervención clínica. Sin embargo, al aislar el gen de los mecanismos que posibilitan su expresión, la definición exclusiva corre el riesgo de reificar una abstracción útil como si se tratara de una entidad natural claramente delimitada.

La propuesta inclusiva de Griffiths y Neumann-Held, en cambio, asume frontalmente las consecuencias de los descubrimientos de la biología molecular y del desarrollo. Al concebir el gen como un proceso molecular, y no como un objeto estructural estático, esta postura logra integrar en el concepto de gen

los elementos reguladores, el contexto celular y las condiciones de desarrollo que confieren significado funcional a las secuencias de ADN. Su principal fortaleza reside en evitar el residuo determinista que subsiste en las metáforas informacionales clásicas, desplazando el foco desde la información genética hacia la dinámica de los sistemas que permiten la expresión de determinados fenotipos. No obstante, este desplazamiento tiene un costo metodológico, ya que el concepto de gen se vuelve menos operacionalizable tanto para ciertas prácticas experimentales como para la organización de bases de datos genómicas, donde se requieren unidades relativamente estables y discretas de anotación.

La comparación entre ambas posturas advierte que se trata de reconocer que cada concepción del gen responde a necesidades explicativas distintas. La definición exclusiva de Carlson se inscribe en una ontología de entidades discretas, funcional para la genética clásica, la genómica estructural y ciertos modelos de la evolución centrados en unidades de información. La definición inclusiva de Griffiths y Neumann-Held, en cambio, se articula con una ontología de procesos, más adecuada para dar cuenta del desarrollo, la regulación génica y los fenómenos epigenéticos. El conflicto entre ambas no expresa, por tanto, una disputa conceptual, sino un desacuerdo más profundo sobre qué aspectos del fenómeno biológico deben considerarse primarios en la explicación.

En este sentido, el pluralismo conceptual que emerge de este análisis no debe interpretarse como una debilidad de la biología teórica, sino como un rasgo de madurez de la disciplina. Pretender una definición única y exhaustiva del gen implica desconocer la heterogeneidad de los niveles de organización y de los problemas explicativos que atraviesan a las ciencias biológicas. El desafío filosófico no consiste en unificar forzosamente estos usos bajo un solo concepto, sino en explicitar los supuestos ontológicos y epistemológicos que cada definición presupone, y en evaluar su adecuación relativa a los contextos de investigación en los que se emplea. El *problema del gen* no es algo que debe resolverse eliminando la pluralidad conceptual, sino comprendiendo por qué esa pluralidad es, en última instancia, una consecuencia inevitable de la complejidad del fenómeno biológico que se busca explicar.



- Allen, G.E. 2003. Mendel and modern genetics: The legacy for today. *Endeavour*. 27(2): 63–68. [https://doi.org/10.1016/S0160-9327\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0160-9327(03)00065-6).
- Baltimore, D. 1970. Viral RNA-dependent DNA polymerase: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*. 226(5252): 1209–1211. <https://doi.org/10.1038/2261209a0>.
- Barton, P.J.R., K.R. Boheler, N.J. Brand, P.S. Thomas. 1995. Basic concepts in molecular biology. Pp. 1–24. En: Barton, P.J.R., K.R. Boheler, N.J. Brand & P.S. Thomas (Eds.). *Molecular Biology of Cardiac Development and Growth*. Springer, Berlín–Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-22192-1_1.
- Benzer, S. 1955. Fine structure of a genetic region in bacteriophage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 41(6): 344–354. <https://doi.org/10.1073/pnas.41.6.344>.
- Beurton, P. (Ed.). 2008. *The concept of the gene in development and evolution: Historical and epistemological perspectives*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Breathnach, R., J.L. Mandel, P. Chambon. 1977. Ovalbumin gene is split in chicken DNA. *Nature*. 270(5635): 314–319. <https://doi.org/10.1038/270314a0>.
- Carlson, E.A. 1991. Defining the gene: An evolving concept. *American Journal of Human Genetics*. 49(2): 475–487.
- Churchill, F.B. 1974. William Johannsen and the genotype concept. *Journal of the History of Biology*. 7(1): 5–30. <https://doi.org/10.1007/BF00179291>.
- Corella, D., J.M. Ordoas. 2017. Basic concepts in molecular biology related to genetics and epigenetics. *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 70(9): 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.05.011>.
- Dawkins, R. 1981. *The selfish gene*. Oxford University Press, Oxford.
- Dawkins, R. 1990. *The extended phenotype: The long reach of the gene*. Oxford University Press, Oxford.
- Depew, D.J., B.H. Weber (Eds.). 1986. *Evolution at a crossroads: The new biology and the new philosophy of science*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- El-Hani, C.N. 2007. Between the cross and the sword: The crisis of the gene concept. *Genetics and Molecular Biology*. 30(2): 297–307. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572007000300001>.
- Epp, C.D. 1997. Definition of a gene. *Nature*. 389(6651): 537–537. <https://doi.org/10.1038/39166>.
- Eyster, W.H. 1924. A genetic analysis of variegation. *Genetics*. 9(4): 372–404. <https://doi.org/10.1093/genetics/9.4.372>.
- Falk, R. 1986. What is a gene? *Studies in History and Philosophy of Science Part A*. 17(2): 133–173. [https://doi.org/10.1016/0039-3681\(86\)90024-5](https://doi.org/10.1016/0039-3681(86)90024-5).
- Gasper, P. 1992. Reduction and instrumentalism in genetics. *Philosophy of Science*. 59(4): 655–670. <https://doi.org/10.1086/289700>.
- Graubard, M. 1935. The theory of the gene. Pp. 41–51. En: *Genetics and the social order*. Tomorrow Publishers.
- Griffiths, P.E., E.M. Neumann–Held. 1999. The many faces of the gene. *BioScience*. 49(8): 656–662. <https://doi.org/10.2307/1313441>.
- Jacob, F., J. Monod. 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).
- Manier, E. 1969. The experimental method in biology: T. H. Morgan and the theory of the gene. *Synthese*. 20(2): 185–205.
- Morange, M., M. Morange. 2000. *A history of molecular biology*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
- Oyama, S. (Ed.). 2001. *Cycles of contingency: Developmental systems and evolution*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Portin, P. 2002. Historical development of the concept of the gene. *The Journal of Medicine and Philosophy*. 27(3): 257–286. <https://doi.org/10.1076/jmep.27.3.257.2980>.
- Portin, P. 2009. The elusive concept of the gene. *Hereditas*. 146(3): 112–117. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.2009.02128.x>.
- Rushton, A.R. 2014. William Bateson and the chromosome theory of heredity: A reappraisal. *The British Journal for the History of Science*. 47(1): 147–171. <https://doi.org/10.1017/S0007087413000320>.
- Schrödinger, E. 1992. *What is life?: With mind and matter and autobiographical sketches*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Stent, G.S. 1977. Explicit and implicit semantic content of the genetic information. Pp. 131–149. En: Butts, R.E. & J. Hintikka (Eds.). *Foundational Problems in the Special Sciences*. Springer, Dordrecht.
- Waters, C.K. 1994. Genes made molecular. *Philosophy of Science*. 61(2): 163–185. <https://doi.org/10.1086/289794>.
- Watson, J.D., F.H.C. Crick. 1953. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 171(4356): 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>.
- Williams, G.C. 1971. *Group selection*. Aldine–Atherton, Chicago.
- Williams, G.C. 1996. *Adaptation and natural selection: A critique of some current evolutionary thought*. Princeton University Press, Princeton.
- Yanofsky, C., B.C. Carlton, J.R. Guest, D.R. Helinski, U. Henning. 1964. On the colinearity of gene structure and protein structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 51(2): 266–272. <https://doi.org/10.1073/pnas.51.2.266>.

