



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Máster en Lógica y Filosofía de la Ciencia 2014/2015

Trabajo de Fin de Máster

Consecuencias epistémicas y ontológicas para la definición de *gen* y de *Dogma Central de la Biología Molecular* derivadas de las nuevas técnicas de secuenciación masiva en la *Etapa Post-Genómica*

Pedro Martínez Gómez
(Universidad de Salamanca)

Bajo la supervisión de:

Ana Cuevas Badallo
(Universidad de Salamanca)

Julio de 2015

Índice general

1. Resumen.

2. Estado actual de la cuestión: Análisis epistémico y ontológico de la *Teoría Genética Clásica y Molecular*. Definición de *gen* y de *Dogma Central de la Biología Molecular*.

2.1. Noción de progreso científico en la filosofía del S. XX. Cambio de paradigma científico y significación de la *inconmensurabilidad* de las teorías científicas.

2.2. Descubrimiento de las leyes de Mendel y desarrollo de la *Teoría Genética Clásica*. Concepto de *gen*.

2.3.- Descubrimiento de la estructura del ADN y establecimiento de la *Teoría Genética Molecular*. El *Dogma Central de la Biología Molecular*.

2.4. Sofisticación de la *Teoría Genética Molecular* en la *Etapa Genómica*. Sofisticación del concepto de *gen* y del *Dogma Central de la Biología Molecular*.

2.5. *Inconmensurabilidad, reducción y antirreducción* entre la *Teoría Genética Clásica y Molecular*. Consecuencias epistémicas y ontológicas para el concepto de *gen* y el *Dogma Central de la Biología Molecular*.

3. Problema tratado: Consecuencias ontológicas y epistémicas para la definición de *gen* y de *Dogma Central de la Biología Molecular* derivadas de las nuevas técnicas de secuenciación masiva en la *Etapa Post-Genómica*.

3.1. Aspectos metodológicos de la *Etapa Post-Genómica*: Desarrollo de genomas de referencia y aplicación de técnicas de secuenciación masiva.

3.2. Aspectos ontológicos de la *Etapa Post-Genómica*: El Proyecto ENCODE.

3.3. *Inconmensurabilidad* entre la *Teoría Genética Molecular* y la *Nueva Teoría de Procesos Moleculares*.

3.4. Cambio del paradigma de la *Teoría Genética Molecular* a la *Nueva Teoría de Procesos Moleculares*.

4. Reconsideración del caso y conclusiones.

5. Bibliografía.

1.- Resumen

En estos momentos, en la llamada *Etapa Post-Genómica*, nos encontramos ante una nueva revolución biológica similar a la originada con el descubrimiento de la estructura del ADN y el desarrollo de la *Genética Molecular*. Esta nueva *Etapa* se caracteriza desde un punto de vista epistémico y metodológico por la incorporación de nuevos métodos de secuenciación tanto de ADN como de ARN y por el desarrollo de genomas que permiten referenciar de una forma precisa los resultados moleculares obtenidos. Además desde un punto de vista ontológico se produce en esta *Etapa* un cambio de perspectiva sobre la expresión de caracteres donde el centro de gravedad recae en el estudio del ARN. Esta nueva perspectiva biológico-molecular basada en las nuevas metodologías y enfoques está afectando a la *Teoría Genética Molecular* existente además de a la definición de *gen* y de *Dogma Central de la Biología Molecular*. El principal reto filosófico que plantea esta nueva situación consiste en analizar si estamos ante una sofisticación aún mayor de la *Teoría Genética Molecular* o ante un cambio completo del paradigma que producirá una *Nueva Teoría Genética Molecular* además de una *incommensurabilidad* de las teorías científicas derivada de los cambios que originan estas nuevas metodologías.

Palabras clave: Genética Clásica, Genética Molecular, Incommensurabilidad, Paradigma Científico.

Epistemological and ontological implications for the definition of *Gene* and *Central Dogma of Molecular Biology* arising from the new high-throughput sequencing techniques in the *Post-genomic Era*

Abstract: At this moment, in the called *Post-Genomic Era*, we are facing a new biological revolution similar to that originated with the discovery of the structure of DNA and the development of *Molecular Genetics*. This *Post-genomic Era* features from a methodological and epistemic point of view by incorporating new methods of high-throughput sequencing of DNA and RNA, and the development of complete genomes that allow a precise reference of the molecular results obtained. In addition, from an ontological perspective, the centre of gravity of the molecular processes is placed on the study of RNA and its regulation. This new molecular-biological perspective based on new methodologies and approaches is affecting the existing *Molecular Genetics Theory* including the definition of *gen* and *Central Dogma of Molecular Biology*. The most important philosophical challenges posed by this new situation is to analyse if we have a sophistication of the present theory or if we have a *New Theory of Molecular Genetics* (a change of paradigm) and if between this theory and the accepted theory (the existing scientific paradigm) there is an *incommensurability* of both theories.

Key words: Classical Genetics, Molecular Genetics, Incommensurability, Scientific Paradigm.

2. Estado Actual de la Cuestión: Análisis Epistémico y Ontológico de la Teoría Genética Clásica y Molecular. Definición de *gen* y de *Dogma Central de la Biología Molecular*.

Es posible adoptar desde un punto de vista filosófico muy diversas actitudes con respecto al desarrollo del conocimiento científico. Durante el S. XX diferentes autores han propuesto diferentes nociones sobre en qué consiste el progreso científico presentando normas o criterios desde los que evaluar si un proceso dentro de la historia de la ciencia se puede considerar o no progresivo.

Estas diferentes nociones se pueden agrupar en dos grandes propuestas, la ciencia como proceso acumulativo y continuo o como proceso revolucionario y discontinuo (Moulines 2000, Díez y Moulines 2008; Diéguez 2010). En nuestro campo dentro de la biología y la genética se puede abordar el progreso científico y el desarrollo de las teorías científicas dentro de esos enfoques filosóficos.

2.1.- Noción de progreso científico en la filosofía del S. XX. Cambio de paradigma científico y significación de la *incommensurabilidad* de las teorías científicas.

Desde la perspectiva del progreso acumulativo, algunos autores como Carnap, Hempel o Nagel, miembros de la llamada *Concepción Heredada* y del positivismo lógico, sugieren que el desarrollo científico se produce de manera progresiva y acumulativa, es decir, incorporando los éxitos de las teorías anteriores (hechos predichos y/o explicados) en las nuevas teorías (Hempel y Oppenheim 1948; Nagel 1961; Carnap 1932-1995). Otros autores como Lakatos en este contexto de acumulación de la ciencia hablan de programas de investigación progresivos (Lakatos 1978). Finalmente, autores como Peirce, Popper o Niiniluoto han considerado la noción de progreso científico como una aproximación progresiva, asintótica hacia la verdad (Popper 1962; Niiniluoto 1984) (Figura 1).

Para autores como Nagel un fenómeno muy importante dentro de esta concepción acumulativa de la ciencia es el de la reducción, absorción o integración de una teoría autónoma en otra más amplia. Se puede considerar como un proceso acumulativo de mejora de una disciplina científica. Las diferentes teorías se van incorporando unas en las otras que las suceden. Si hay nuevos hechos observables, una nueva teoría reduce (incluye) a la teoría anterior (Nagel 1961, 311-22)¹.

Sin embargo, como principal alternativa a esta concepción acumulativa de progreso científico, otro conjunto de propuestas planteadas por Kuhn y Cohen defienden que el cambio en la ciencia se produce de manera revolucionaria, sustituyendo completa o parcialmente las teorías anteriores por teorías nuevas e incommensurables, la mayor parte de las veces, entre sí (Kuhn 1962; Cohen 1989). En este contexto revolucionario, otros autores como Toulmin o Popper comparan el progreso científico con la evolución de las especies orgánicas, como un proceso no acumulativo similar a la evolución en las que unas teorías científicas sobreviven a costa de otras que desaparecen (Toulmin 1953; Popper 1962) (Figura 1).

¹ Para ampliar este aspecto de la reducción en biología, podemos consultar la Stanford Encyclopedia of Philosophy (<http://plato.stanford.edu>) en su entrada *Scientific Reduction*

Aunque estas dos son las grandes concepciones de la noción de progreso científico, no son las únicas posibilidades planteadas. Ha habido también quien, en lugar de proponer criterios a los que se debe adecuar el progreso científico, ha propuesto nuevos modelos *pragmatistas* de cómo se producen realmente los procesos de progreso científico. Se pueden describir como procesos auto-correctivos, como incrementos en la eficiencia a la hora de resolver problemas, o como procesos de aceptación de nuevas prácticas tanto a nivel conceptual como explicativo. En este sentido se ha planteado por diferentes autores el progreso científico como criterio programado de eficiencia y perfectibilidad (Laudan 1977; Kitcher 1993; Rescher 1994).

1) COMO PROCESO ACUMULATIVO

1.1) Acumulación de conocimiento

Reducción de teorías (Camp, Hempel, Nagel)

Desarrollo de programas de investigación más progresivos (Lakatos)

1.2) Convergencia hacia la verdad

Como proyecto autocorrector (Peirce)

Como verosimilitud (Popper, Niiniluoto)

2) COMO PROCESO REVOLUCIONARIO

2.1) Proceso revolucionario

Cambios de paradigma (Kuhn)

Revolución científica (Cohen)

2.2) Proceso evolutivo (Toulmin, Popper)

3) OTRAS NOCIONES

3.1) Criterio programado de eficiencia y perfeccionalidad

Modelo reticular (Laudan)

Progreso conceptual (Kitcher)

Pragmatismo metodológico (Rescher)

Figura 1. Nociones de progreso científico planteadas por diferentes autores a lo largo del S. XX².

Como ya hemos comentado, según Kuhn la ciencia no avanza de forma progresiva hacia la verdad, sino que pretende conseguir un consenso para luego propiciar un rápido progreso. Kuhn coincide con Popper en que el proceso científico es *revolucionario* y no *acumulativo* pero los periodos de revoluciones (*ciencia extraordinaria*) son discontinuos y entre ellos hay periodos que se llaman “*ciencia normal*” (o *periodo paradigmático*).

² Gráfico adaptado de los trabajos de Moulines (2000), Díez y Moulines (2008) y; Diéguez (2010)

Estos *periodos paradigmáticos* cambian con la *ciencia extraordinaria* o *revoluciones a nuevos periodos paradigmáticos* (Kuhn 1962; 1973). Los periodos de *ciencia normal* son los que conforman la mayor parte de la actividad científica y en ellos la investigación se desarrolla bajo el dominio de un *paradigma* y de lo que se trata es de encajar las teorías vigentes (el *paradigma*) con los fenómenos conocidos. El *paradigma* es un logro científico o un modelo teórico que incluye una teoría y unas aplicaciones ejemplares a un experimento que resuelven algún problema destacado. Los periodos de estabilidad y *ciencia normal* son necesarios si queremos que haya un periodo de “ciencia extraordinaria” o “revolución”.

La *ciencia normal* proporciona un progreso progresivo y acumulativo (similar a la que se sugieren los miembros de la Concepción Heredada) (Hempel y Oppenheim 1948; Nagel 1961; Carnap, 1995) sumamente valorable, pero es en la “revolución”, cuando un paradigma se cambia por otro, cuando se produce el verdadero avance de la ciencia. Por otro lado, durante los períodos de “ciencia normal” o “madura” donde se desarrolla un “paradigma” surgen “anomalías”. En el caso de que no se resuelvan por el mismo paradigma darán lugar a una “revolución científica. Se abandona un “viejo paradigma” y se adopta un “paradigma rival” (Kuhn 1962)³.

El concepto de *paradigma* científico descrito por Kuhn en su libro sobre las revoluciones científicas es sin embargo muy poco preciso (Kuhn, 1962; 1973). Algunos autores hablan de hasta 21 significados diferentes. Sin embargo podríamos establecer como definición más “representativa” la definición de paradigma como una vasta red flexible delimitada de ideas y supuestos compartidos: métodos y prácticas comunes con pautas implícitas sobre temas adecuados para la investigación y experimentación, técnicas probadas, y modelos de evidencia acordados, e interpretaciones que pasan de una generación a otra sin apenas discusión (Dupré 2010, 48-9). Por otro lado, Betchel (2008, 7) habla de *paradigma* kuhniano en sentido amplio como una teoría general o esquema general que caracteriza un campo de la ciencia y es capaz de resolver los problemas identificados en ese campo.

Finalmente, una noción central en la explicación de Kuhn acerca de su teoría de las revoluciones científicas y también uno de los aspectos más controvertidos es la noción de “*inconmensurabilidad*”. Además este término supone una de las aportaciones más importantes de la filosofía de la ciencia a la discusión filosófica del S XX. Esta inconmensurabilidad expuesta por Kuhn (Kuhn 1962/1973, 148-150) y también Feyerabend (Feyerabend, 1962, 67-68) supone que los términos y conceptos científicos cambian según la teoría en la que aparecen, de modo que cuando se produce una revolución científica y un cambio de paradigma no se pueden definir todos los términos de la nueva teoría en base a la anterior teoría.

Para Feyerabend la inconmensurabilidad se producía entre lenguajes mientras que Kuhn la extendió a los métodos, problemas y normas de resolución. Otro aspecto crucial de esta *inconmensurabilidad* es el que se refiere al cambio en las “normas” para la selección y evaluación de los problemas, en lo que se llama la “inconmensurabilidad metodológica” (Kuhn 1976; Horwich 1993). La inconmensurabilidad se puede concebir desde dos opciones diferentes. La primera es atender al planteamiento kuhniano de la *Estructura de las Revoluciones Científicas* y de la *Posdata* de 1969, distinguiendo los cuatro elementos de los paradigmas entendidos como matrices disciplinares (generalizaciones simbólicas, modelos ontológicos y heurísticos, valores y ejemplares)

³ Para ampliar este aspecto de la reducción en biología, podemos consultar la Stanford Encyclopedia of Philosophy (<http://plato.stanford.edu>) en su entrada *Scientific Revolutions*

y mostrando si la transición entre teorías genéticas suponen un cambio en esos elementos (el de los valores, según Kuhn, tendería a mantenerse estable incluso durante episodios revolucionarios) (Kuhn 1962/1973). Esta forma de caracterizar la inconmensurabilidad aglutina aspectos tan diversos como los compromisos metodológicos, el adiestramiento perceptivo, el instrumental, etc...

La segunda opción, priorizada por el propio Kuhn a partir de la *Posdata*, implica adoptar una noción semántica y local de *inconmensurabilidad*, analizando los cambios conceptuales en el paso de una teoría a otra (Kuhn, 1983; 1993)⁴. Lo fundamental es poder determinar si se da una incompatibilidad conceptual entre los términos característicos de ambas teorías, no solo si se da una mayor sofisticación.

Para que se dé dicha incompatibilidad, algunas de las condiciones de aplicación de los respectivos conceptos han de ser centrales (es decir, presupuestas en toda aplicación del concepto) y además imposibles de aplicar a la vez, ya que lo que establece una teoría excluye lo que establece la otra. La *inconmensurabilidad* debe pues entenderse como la incompatibilidad de las teorías rivales. Se trataría de la ausencia de "conexiones deductivas" entre dos teorías generales (Kuhn 1983; 1993).

2.2.- Descubrimiento de las leyes de Mendel y desarrollo de la Teoría Genética Clásica. Concepto de Gen.

Desde hace más de diez mil años los seres humanos han domesticado animales y plantas. En estas primeras etapas de domesticación, la hibridación y los cruzamientos entre animales y plantas conformaban la base de la selección de individuos en base a esas hipotéticas bases *genéticas* que luego Mendel describiría con claridad (Buiatti, 2012). Podríamos hablar de una cierta *Etapa Pre-Genética* que abarcaba los conocimientos aplicados a la mejora de las especies mediante cruzamientos con investigadores de la talla del inglés Robert Bakewell, el francés Buffon o el austriaco Franz Napp protector de Mendel (Wood y Vitezslav 2005, 122-6). En esta primera etapa podemos considerar una *Pre-Teoría Genética* con una ausencia de *paradigma* científico donde no se compartía ninguna teoría científica acerca de lo que posteriormente se denominaría la genética. Sin embargo, el agustino Gregor Mendel fue el verdadero creador de la *Teoría Genética* con el célebre establecimiento de sus leyes sobre la herencia de caracteres. A partir de la publicación de estos trabajos de Mendel en 1866, se establecieron las leyes de la transmisión de caracteres (herencia), aunque por medio de unos "factores" que Mendel no supo explicar (Mendel 1934).

Teniendo en cuenta la claridad de la exposición del trabajo de Mendel y la sencillez en la explicación de un problema de tanta importancia en el momento en que se publicaron los datos, es sorprendente que no hubiera tenido más difusión (Mayr, 1982). Una posible explicación de por qué estos trabajos fueron poco conocidos en el mundo científico se debió a la limitada difusión que tuvieron al ser publicados originalmente en alemán y en una revista de poca difusión.

Posteriormente a principios del siglo XX estas leyes fueron aplicadas y estudiadas en diferentes países de Europa evidenciando las primeras excepciones. Autores como Hugo de Vries en Holanda, Carl Franz Correns en Alemania y Enrich von Tschermak en Austria fueron los que redescubrieron las Leyes de Mendel y

⁴ Aquí habría que fijarse en la noción de cambio taxonómico desarrollada por Kuhn en "Incommensurability, Comparability, Communicability" (1983) y "Afterwords" (1993).

encontraron las primeras excepciones a la dominancia completa descrita por Mendel. Estos autores realmente fueron los que dieron a conocer las leyes de Mendel al mundo entero (Artola y Sánchez-Ron 2012, 741-5).

Por tanto es necesario destacar, como indica Richard C. Olby, que Mendel no creó de golpe la *Teoría Genética*, aunque sí es el primero en enfocar correctamente esta disciplina que con el paso del tiempo se ha convertido en una de las más importantes, si no la más, en el mundo de la biología (Olby 1966). La distinción entre fenotipo y genotipo no fue establecida hasta casi cincuenta años después por Whihelm Johannsen. Por otro lado fue el biólogo norteamericano William Bateson a principios del S. XX el que acuñó muchos de los términos y conceptos genéticos fundamentales como los términos alelo, heterocigótico u homocigótico, además del término *gen*.

Este concepto de *gen* dio lugar a denominación de genética como la disciplina científica de estudio del mendelismo o la herencia contribuyendo al desarrollo de lo que sería la *Teoría Genética Clásica* (Bateson 1906). Para Waters el concepto clásico de *gen* consiste en una unidad funcional cuyos cambios producen cambios a su vez en el fenotipo observado (Waters 1994).

2.3.- Descubrimiento de la estructura del ADN y establecimiento de la *Teoría Genética Molecular*. El *Dogma Central de la Biología Molecular*.

En 1869 el bioquímico alemán Friedrich Miescher descubrió en vendas empapadas en pus los ácidos nucleicos, ADN (ácido desoxirribonucleico) y ARN (ácido ribonucleico), que denominó en principio nucleína, por hallarse estas sustancias en el núcleo de la célula. Amén del concepto de *gen* esbozado a partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel en 1900, los experimentos de Avery, McCarty y MacLeod en bacterias señalaron en 1928 al ADN como responsable de estos genes o de la herencia genética. En 1952 las evidencias físicas mediante marcaje radioactivo del ADN de fagos confirmaron esta teoría sobre la asociación de material genético y ADN (Watson 2006, 54-60).

Como ya hemos comentado, aunque el ADN ya se conocía, el descubrimiento de su estructura (Watson y Crick 1953) con la definición “molecular” del *gen* (como fragmento de ADN) revolucionó los paradigmas científicos de los estudios genéticos en los seres vivos, pasando la genética de ser una ciencia fenomenológica y estadística a una ciencia molecular y química. Las cuestiones relacionadas con los mecanismos de transmisión genética, la segregación, la mutación y la expresión de los caracteres fueron reformulados en términos químicos y moleculares.

En este contexto el establecimiento de lo que se denomina el *Dogma Central de la Biología Molecular* (DCBM a partir de ahora), según el cual “*la información genética puede ser transferida entre los ácidos nucleicos, y a partir de ácidos nucleicos a proteínas, incluyendo la replicación del ADN, transcripción de ARN y la traducción a proteína expresada en el fenotipo*” (Figura 2) (Crick, 1970)⁵, se erigió también como la contribución más importante a las ciencias biológicas en el siglo XX, en lo que ha sido llamada la *Teoría Genética Molecular*.

⁵ Aunque la publicación final que describe el DCBM fue realizada en 1970, Crick ya esbozó una propuesta casi definitiva de este DCBM en un artículo de 1958 (Crick 1958, 152-3).

Este *DCBM* se conforma como la *Teoría Genética Molecular* capaz de explicar el resto de teorías genéticas e incluso el resto de teorías acerca de la propia vida. En este sentido, como ya hemos comentado en el apartado 2.1, Ernest Nagel entiende el proceso acumulativo de mejoramiento de las teorías como un proceso de “*reducción de teorías*”, se integran las teorías anteriores en otras más amplias nuevas. Las teorías se evalúan con “*criterios inductivos*” para ir incorporándolas (Nagel 1961).

Sin embargo hubo una gran controversia por el uso del término dogma que se entiende como una “Proposición que se asienta por firme y cierta y como principio innegable de una ciencia”. Sobre todo porque cuando se estableció el *Dogma* que fue inicialmente concebido según Crick en 1958, ya se conocían otras formas de transmisión de la información genética.

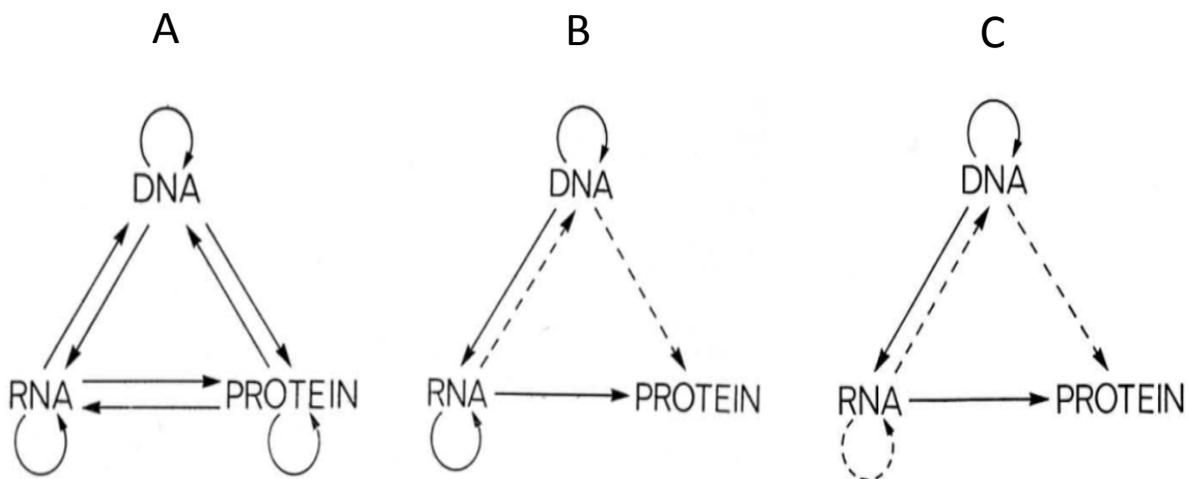


Figura 2. Esquema del tráfico de información desarrollado por Crick (1970) en su *Dogma Central de la biología molecular*. Representación de las posibles transferencias de información entre los tres polímeros objeto del *DCBM*, ADN, ARN y proteínas (A). Transferencias de información probables (líneas continuas) y posibles (líneas discontinuas) según la información disponible en 1958 (B) y en 1970 (C).

Darden (2006) plantea los problemas que tuvo desde el principio este supuesto “dogma” sobre todo en lo relativo a la transmisión de la información (Figura 2). En este sentido el descubrimiento de la enzima transcriptasa inversa (“reverse transcriptase”) ya anunciaba la posibilidad de pasar de ARN a ADN algo negado por Crick en su dogma. También la transferencia de información de la proteína al ADN y ARN ha sido una cuestión cada vez más conocida que invalidaría el *Dogma* tal y como lo planteó Crick.

Asociada a la molecularización del *gen* y al establecimiento del *DCBM* hubo también un movimiento filosófico escéptico con el concepto clásico de *gen* como unidad funcional (Waters 1994). Diferentes autores plantean lo ambiguo de este concepto y la necesidad de su replanteo en otros términos como “código de aminoácidos” o “zona codificante de polipéptidos” (Burian 1986; Kitcher 1992; Portin 1993; Fogle 2000). Sin embargo este movimiento escéptico no cuajó en una verdadera definición alternativa al concepto de *gen* como unidad o sustancia desde un punto de vista ontológico. Autores como Waters (1994) lo que plantean es que esta molecularización del *gen* clásico o mendeliano supuso un enriquecimiento del propio *gene* y de la *Teoría Genética Clásica*.

Finalmente, fue Kitcher (2003) en su análisis de la genética como ciencia quien definió los conceptos de *Teoría Genética Clásica* (desde Mendel hasta el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953) y *Teoría Genética Molecular* (a partir de 1953). Esta denominación sustituía a la de Biología Molecular ya usada por Crick en 1970 y que en cierto modo era excluyente de la *Teoría Genética Clásica*.

2.4. - Sofisticación de la *Teoría Genética Molecular* en la *Etapa Genómica*. Sofisticación del concepto de *gen* y del *Dogma Central de la Biología Molecular*.

Posteriormente, como resultado del desarrollo de técnicas de secuenciación del ADN (obtenidas a partir de los estudios en bacterias) se pudo acceder al conocimiento genético a nivel de cada nucleótido en la denominada *Etapa Genómica*, que ha estado dominando las ciencias biológicas en los últimos 30 años. En este contexto se produce un proceso de constante sofisticación de la *Teoría Genética Molecular* dentro de la denominada *Etapa Genómica*.

El concepto de expresión génica (el paso del ADN a la proteína a través del ARN) es crucial en el desarrollo del *DCBM*. Este concepto ha ido cambiando a lo largo del tiempo haciéndose cada vez más sofisticado. Podemos resumir la historia del papel del ARN en estos fenómenos de expresión génica como un proceso de complicación sistemática.

Del concepto de ARN como sustancia descrita, como ya hemos comentado, por Miescher en 1869, se pasó en 1960 a un concepto de molécula diversa con al menos dos grandes variantes: un ARN mensajero que era el que producía las proteínas y otros tipos de ARN como el que formaba los ribosomas.

Esta aportación del equipo de los franceses Jacob y Monod fue crucial para el planteamiento posterior de Crick y se tradujo en la primera descripción de un mecanismo de regulación transcripcional. Por eso, a partir de los años sesenta se comenzó a hablar del ARN como elemento indispensable en la expresión génica, aunque fuera como ya comentábamos como acólito del ADN (Riley y col., 1960). A partir de este momento tenemos que hablar de una cada vez más sofisticada visión de la expresión génica y del *Dogma* (Figura 3).

A partir de ahí la complejidad en torno al funcionamiento del ARN no ha hecho nada más que aumentar exponencialmente. En 1978 el bioquímico estadounidense Walter Gilbert describió el *gen* como una parte de ADN que se expresaba o transcribía a ARN (exón) y otra que no (intrón) (Gilbert, 1978). Por tanto el ARN no era un continuo que se transcribía continuamente sino que únicamente una parte de este ADN original llegaba a ARN mensajero. De ahí nace el desafortunadísimo concepto de “ADN basura” (“junk DNA”) como el ADN que no se transcribía.

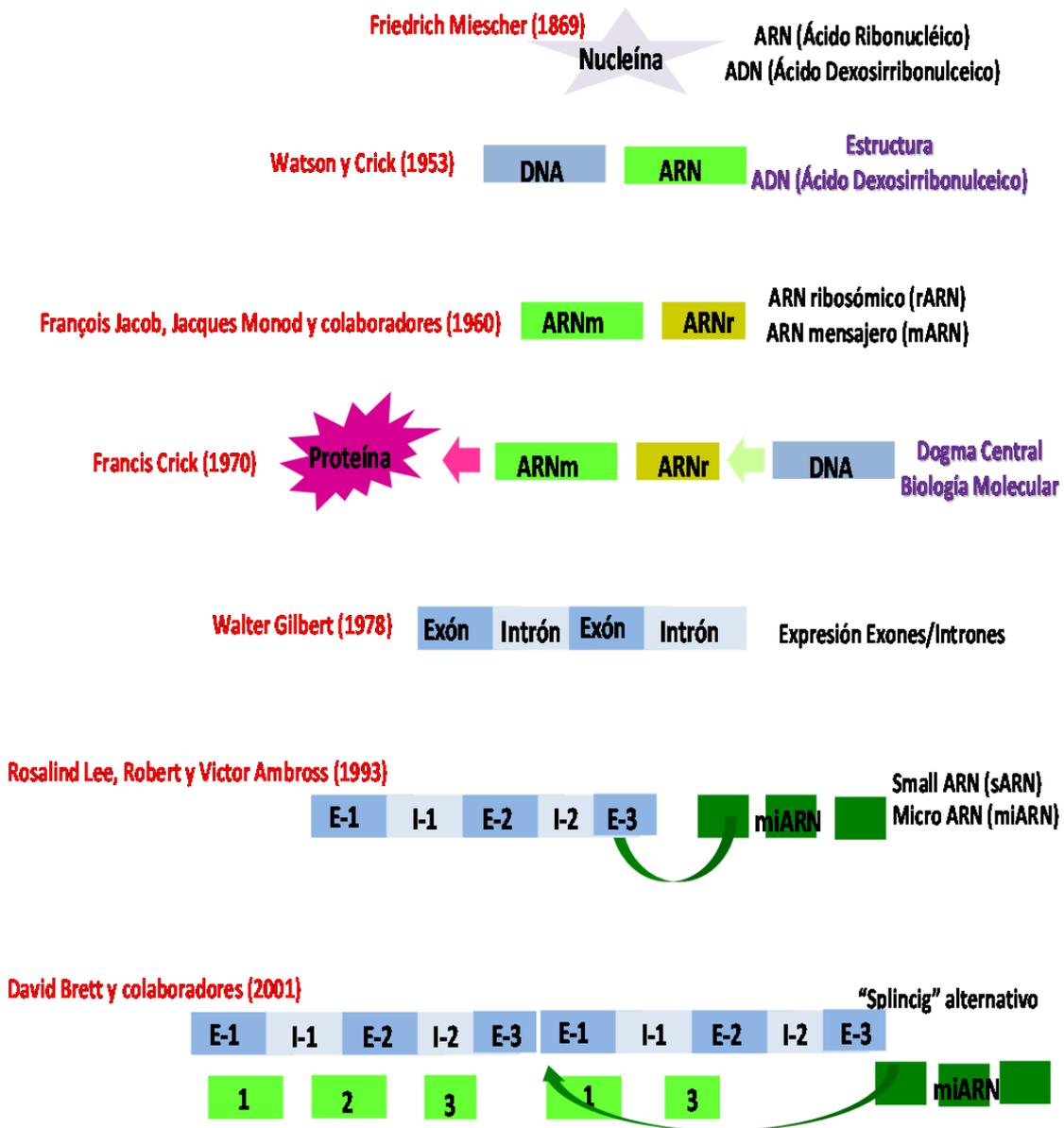


Figura 3. El concepto de expresión génica (el paso del ADN a la proteína) ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Podemos resumir la historia del papel del ARN en estos fenómenos de expresión génica como un proceso de complicación sistemática.

Para continuar complicando las cosas, en 1993 el grupo de investigadores americanos de Rosalind Lee, Robert Feinbaun y Victor Ambros de la universidad de Harvard, asombraron al mundo molecular al describir la existencia de una nueva clase de ARNs pequeños (microARN, smallARN, etc.) que regulaban el ARNm (de Jacob y Monod) proveniente de los exones (de Gilbert) (Lee y col. 1993). Pero además, el grupo del también norteamericano David Brett en 2001 alertó de que había que tener en cuenta que los exones no se transcribía linealmente a ARNm si no que a veces este corte y empalme ("splicing") podía ser alternativo y se podían omitir algunos de los exones, para complicar aún más el proceso (Brett y col. 2001).

Si tomamos como referencia de la *Teoría Genética Molecular* uno de sus pilares, el *Dogma*, observamos cómo este proceso de sofisticación a juicio de muchos autores si bien supone ciertos problemas de *inconmensurabilidad* no supone un cambio de paradigma pudiendo mantener este dogma en el tiempo⁶.

Esta sofisticación de lo relacionado con la expresión génica ha cambiado también el concepto de *gen*. Tenemos que hablar de un mismo término en la *Teoría Genética Clásica* y la *Teoría Genética Molecular* pero con una diferencia semántica a nivel epistemológico. La molecularización del ADN ha hecho que ya no se puede hablar de alelos de un *gen* en el sentido clásico sino de fragmentos de ADN que además están influidos por otros ARNs que también proceden de otros fragmentos de ADN (Brigandt 2010a). Para Brigandt, el concepto Mendeliano de *gen* dentro de la *Teoría Genética Clásica* es un concepto minimalista que va desarrollándose durante la *Etapa Genómica* (Brigandt 2004).

Desde un punto de vista filosófico, para autores como Caamaño los nuevos procedimientos metodológicos producen nuevas soluciones procedimentales que a la vez producen nuevos problemas metodológicos y nuevos problemas empíricos que se resuelven con nuevos procedimientos metodológicos (Caamaño 2015). Este refinamiento metodológico es tendente al pluralismo y es muy frecuente en biología. Además otros autores como Camardi han descrito recientemente este pluralismo como un fenómeno contrario al reduccionismo (Camardi 2015).

2.5.- *Inconmensurabilidad, reducción y antirreducción entre la Teoría Genética Clásica y la Molecular. Consecuencias ontológicas y epistémicas para el concepto de gen y el Dogma Central de la Biología Molecular.*

Desde el mismo descubrimiento de la estructura del ADN se produce una cierta *inconmensurabilidad* de la *Teoría Genética Molecular* y la *Teoría Genética Clásica*. Este proceso de inconmensurabilidad es más acentuado conforme se va sofisticando la *Teoría Genética Molecular*. Darden (2006) ya plantea algunas cuestiones importantes en torno a la inconmensurabilidad de las teorías genética y molecular en los términos establecidos por Crick en su *DCBM*. Este autor habla de cambios en la representación de la teoría Mendeliana o Genética como ciencia con la incorporación de los modelos moleculares tras el descubrimiento de la estructura del ADN en 1952. Crick sin embargo habla de anomalías del dogma y se niega a retirar ese término.

La reducción de teorías se define como la explicación de una teoría o un conjunto de leyes experimentales por otra⁷. Para Nagel, este fenómeno de reducción de una teoría autónoma en otra más amplia es una característica de la ciencia moderna. Las diferentes teorías se van incorporando unas en las otras que las suceden (Nagel, 1961). En nuestro caso habría una teoría reductora o ciencia primaria (la *Genética Molecular*) (ver apartado 2.3) que explica una teoría reducida o ciencia secundaria (la *Genética Clásica*) (ver apartado 2.3). Hempel (1966) también describe el reduccionismo como idea central del progreso científico tanto en física como en química y biología, en los términos acumulativos y progresivos antes mencionados.

⁶ Historiadores de la biología como Thieffry y Sakar hablan de cuarenta años de mantenimiento de este Dogma a lo largo de la historia (Thieffry y Sakar, 1998).

⁷ Esta es una de las versiones de lo que significa la “reducción de teorías”. Para conocer acerca de estas diferentes versiones consultar la web: <http://www.iep.utm.edu/red-ism/>.

En línea con este proceso de reducción de las teorías, Schaffner indica que el concepto de *gen* en la genética de Mendel ha cambiado como resultado de la reducción de esta teoría a la teoría bioquímica (nosotros la llamamos molecular) (Schaffner, 1967). Hull (1974) también habla de un proceso de reducción de la “Genética Mendeliana” por parte de la “Biología Molecular”. Además este proceso de reducción ha sido descrito en numerosos fenómenos dentro de las ciencias naturales (Moulines, 1984) y la Biología fundamentalmente en el caso de la *Teoría de la Evolución* (Brigandt, 2010b)⁸. Kitcher (2003) habla también de una reducción al puro estilo nageliano de la *Teoría Genética Clásica* por parte de la *Teoría Genética Molecular*.

Los problemas de *incommensurabilidad* antes mencionados⁹ no son suficientes para considerar un cambio de paradigma entre teoría *Genética Clásica* y *Genética Molecular*, incluso cuando como hemos visto en el apartado anterior de la *Teoría Genética Molecular* cada vez se sofisticaba más conforme se produce un mayor desarrollo metodológico en la *Etapa Genómica*. Esta sofisticación seguiría el modelo de progreso científico dentro de la mencionada *Concepción Heredada* (ver apartado 1.1). La ciencia sigue un “proceso acumulativo” donde las antiguas teorías van quedando de sedimento de las nuevas. En la “ciencia madura” una teoría no sustituye a la anterior si no que la perfecciona o enriquece.

Por otro lado, debido a estos problemas de *incommensurabilidad*, Darden habla de una teoría de construcción en genética (Theory Construction in Genetics) basada en interconexión de campos (“interfield connection”) en lugar de en analogías (Darden 2006). En este sentido distintos autores hablan de un fenómeno de *antirreducción* en línea con el pluralismo antes mencionado (Camardi 2015) por parte de la *Genética Molecular* y la *Genética Clásica* considerando que en ambas teorías existen conceptos diferentes y lenguajes irreconciliables como por ejemplo el propio concepto de *gen* (Rosemberg 1985; Dupré 1993). Sin embargo, no hay consenso acerca de a antirreducción de estas teorías habiendo otros autores que la cuestionan (Waters 1994).

Estaríamos hablando de dos teorías distintas la *Teoría Genética Clásica* y la *Teoría Genética Molecular* dentro de un mismo *paradigma científico*, que es el paradigma de la *Genética*. Desde el punto de vista epistémico ha habido una incorporación de nuevas metodologías, una sofisticación del conocimiento y la aparición de nuevos conceptos como ya hemos comentado. Sin embargo, desde el punto de vista ontológico, el concepto de *gen* como sustancia permanece invariable. Conceptos teóricos como el de *gen* se mantiene en el tiempo aunque con un sentido más amplio. Desde un punto de vista axiológico, las nuevas teorías explican mejor el concepto de *gen* que sigue como ya hemos comentado, siendo en cierto modo invariable.

⁸ Para ampliar este aspecto de la reducción en biología, podemos consultar la Stanford Encyclopedia of Philosophy (<http://plato.stanford.edu>) en su entrada *Reductionism in Biology*

⁹ Los términos y conceptos científicos cambian según la teoría en la que aparecen, de modo que cuando se produce una revolución científica y un cambio de paradigma no se pueden definir todos los términos de la nueva teoría en base a la anterior teoría.

3.- Problema Tratado: Consecuencias Ontológicas y Epistémicas para la definición de *gen* y de *Dogma Central de la Biología Molecular* derivadas de las nuevas técnicas de Secuenciación masiva en la *Etapa Post-Genómica*.

En estos momentos nos encontramos ante una nueva revolución biológica similar a la originada con el descubrimiento de la estructura del ADN y el desarrollo de la Genética Molecular en lo que se denomina *Etapa Post-genómica*. Esta *Etapa Post-genómica* se caracteriza principalmente por: a) la incorporación de nuevos métodos de secuenciación masiva tanto de ADN como de ARN; b) el desarrollo de genomas completos que permiten referenciar de una forma precisa los resultados moleculares obtenidos y c) el cambio de perspectiva sobre la expresión de caracteres derivada del proyecto en humanos ENCODE, donde el centro de gravedad se pone en el estudio del ARN y en los procesos de su regulación (Griffiths y Stotz 2013, 71).

Esta nueva perspectiva biológico-molecular basada en de las nuevas metodologías está afectando a la teoría Genética Molecular además de la definición del *DCBM* y la definición de *Gen*. Entre los retos filosóficos que se plantean se encuentra analizar si entre esas teorías existe o no una conmensurabilidad derivada de los cambios que originan las nuevas metodologías y dilucidar si estamos ante una sofisticación aún mayor de la *Teoría Genética Molecular* (el paradigma científico existente) o estamos en un periodo preparadigmático (en términos kuhnianos) ante un nuevo paradigma.

3.1. Aspectos metodológicos de la *Etapa Post-Genómica*: desarrollo de genomas de referencia y aplicación de técnicas de secuenciación masiva.

Transcurrieron casi 25 años desde el descubrimiento de la estructura del ADN (1953) hasta el desarrollo de métodos eficaces para la determinación de su secuencia en el genoma (1977). La secuenciación del ADN (el orden de las bases de nucleótidos en una molécula de ADN) ha cambiado nuestra visión de la biología y ha desempeñado un papel importante en la investigación biológica moderna.

En los años 70 se inició la carrera de la secuenciación del ADN con el método Sanger, que usaba dideoxinucleótidos que interrumpían la polimerización del ADN dando lugar a fragmentos de diferente longitud a partir de los que se deducía la secuencia. Este método era caro, lento, tóxico y con una limitada capacidad de lectura de unas 80 bases. A finales de los 90 se emplearon dideoxinucleótidos marcados con diferentes colorantes lo que agilizó la lectura del ADN permitiendo leer secuencias de hasta 1000 bases (García-Sancho 2010) (Figura 3).

Esta primera generación de secuenciadores tenían un coste promedio de 0,5 euros por base o nucleótido y fueron empleados en las primeras fases del proyecto genoma humano, cuyo coste lo hacía inasumible para la mayoría de los laboratorios. Durante estos años aparecieron las técnicas de secuenciación de segunda generación o alto rendimiento (“high-throughput”), para la secuenciación del ADN (ADN-Seq, en 2005) y ADNc proveniente del ARN (ARN-Seq, en 2008), basadas en la generación de miles de reacciones de secuenciación en paralelo inmovilizadas en una superficie sólida lo que disminuye los requerimientos de reactivos abaratando el coste, que pasó a 0,1 euro por Mb en 2013 permitiendo el inicio de las técnicas de secuenciación masiva (Figura 3).

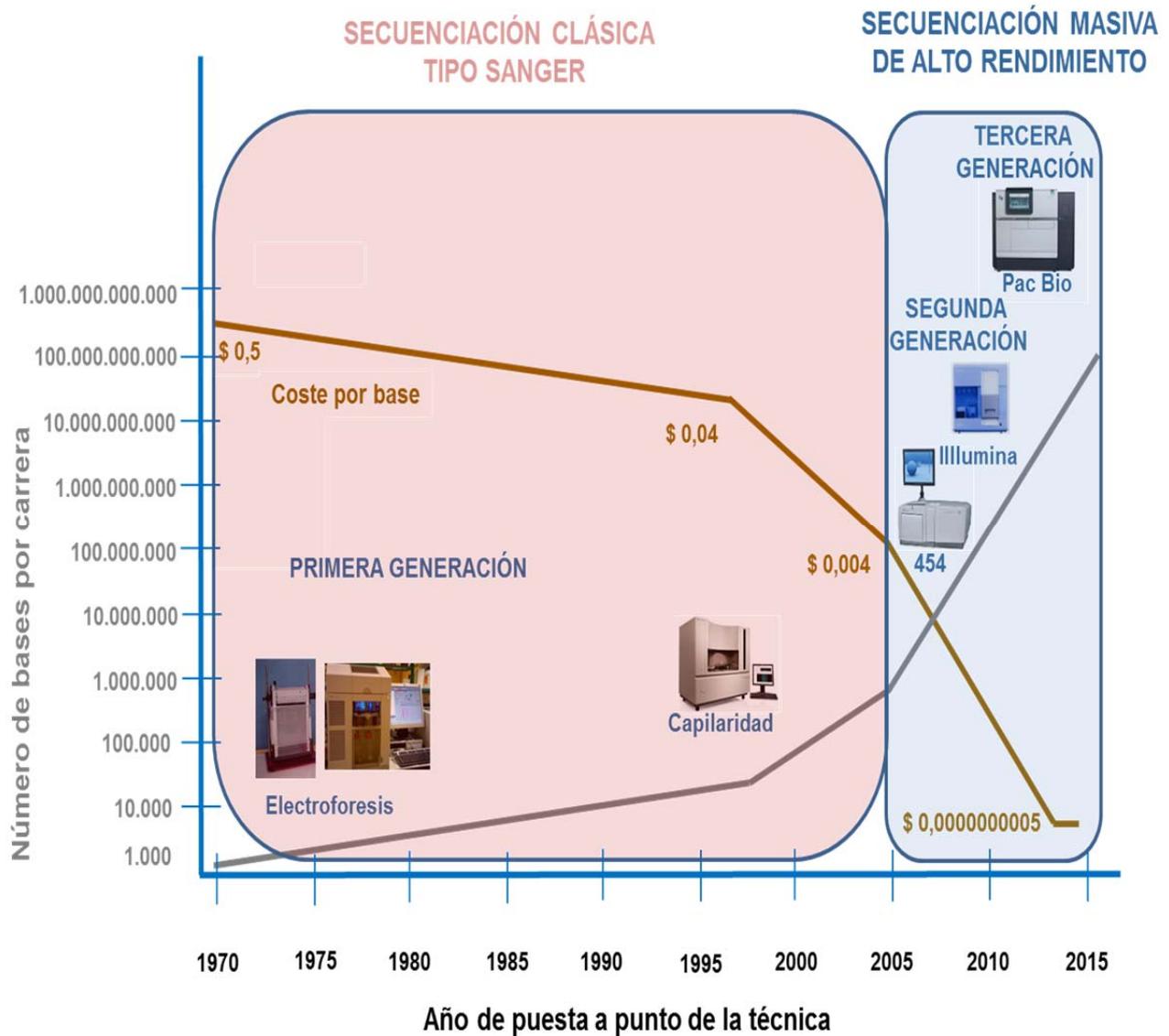


Figura 3. Evolución de las técnicas de secuenciación de ADN respecto al número de bases obtenidas en cada proceso de secuenciación o carrera y el coste por base secuenciada¹⁰.

Estas metodologías están causando un gran impacto en la investigación biológica. Además, la tercera generación de estos ultra secuenciadores pretende ser capaz de determinar la composición de bases de ADN de una sola célula (Martínez-Gómez y col. 2012). Estas nuevas metodologías de secuenciación masiva producen datos obtenidos mediante fenómenos físico-químicos conectados aunque no son fruto de la observación directa ni del ADN ni del ARN. Tenemos que entender pues la ciencia molecular obtenida de las nuevas tecnologías como un fenómeno codificado y una serie de aspectos físico-químicos en los que no hay una síntesis observable del proceso estudiado. Además, hablamos de un flujo de datos computacionales. Esta situación presenta importantes retos desde la perspectiva del pluralismo metodológico y su validez (Caamaño 2015).

¹⁰ Datos obtenidos del National Human Genome Research Institute, <https://www.genome.gov/>

Por otro lado, la secuenciación del genoma completo del ser humano en 2000 representa el principal hito de la *Etapa Genómica* en organismos vivos (International Human Genome Sequencing Consortium 2001; Venter y col. 2001). Esta tendencia se ha generalizado en muchas especies de organismos vivos donde ya se dispone de un genoma de referencia. Esta información está permitiendo localizar en estos genomas de referencia los genes expresados en multitud de especies¹¹.

3.2. Aspectos ontológicos de la *Etapa Post-Genómica*: el Proyecto ENCODE.

La *Etapa Post-genómica* se caracteriza además por el desarrollo de genomas completos, y el cambio de perspectiva sobre la expresión de caracteres derivada del proyecto en humanos (ENCODE, The Encyclopedia of ADN Elements) donde el centro de gravedad de estos procesos se pone en el estudio del ARN más que en el del ADN (Harrow y col., 2012)¹².

En este contexto de cambio Griffiths y Stotz hablan de genoma reactivo, indicando la necesidad de analizar todo el genoma en esta nueva *Etapa Post-Genómica* (Griffiths y Stotz 2013, 66-75). La traducción del ARNm (mensajero) transcrito maduro en la proteína (una entrada principal); junto con la presencia de ARN no codificante y no regulatorio como el ARNr y ARNt (otra entrada principal); y la regulación post-transcripcional y post-trasduccional por parte de pequeños ARN no codificantes pero sí reguladores (miARN, siARN, PiARN o snoARN) constituyen el nudo gordiano del proceso de transcripción y expresión del ADN en un fenotipo concreto. La proteínas y el ARN forman una serie de redes que afectan a la expresión del ADN (Figura 4).

Esta nueva perspectiva biológico-molecular basada en de las nuevas metodologías está afectando a la definición del *DCBM*. Entre los retos filosóficos que se plantean se encuentra analizar si entre esas teorías existe o no una conmensurabilidad derivado de los cambios que originan estas nuevas metodologías y dilucidar si estamos ante una sofisticación aún mayor de la teoría *Genética Molecular* (el paradigma científico existente) o ante un cambio del paradigma.

En esta *Etapa Post-Genómica* la información acerca de la secuencia de ADN (la disciplina de la Genómica) se utiliza para el análisis de otras entidades o actividades en las denominadas “ómicas” dentro de los procesos de transcripción del ADN a ARN (Transcriptómica), regulación de esta transcripción (Regulonómica), metabolismo (Metabolómica) y expresión en proteínas (Proteómica) (Germain y col. 2014).

¹¹ Hasta la fecha hay alrededor de 61.000 especies secuenciadas, 9.059 de ellas del tipo eukariota, incluyendo animales y plantas. En la especie humana han sido secuenciados ya más de 10.000 individuos diferentes. Ver detalle del avance de estos proyectos de secuenciación en el Genome Online Database (GOLD), <https://gold.jgi-psf.org/>

¹² Además de la mencionada cita de referendia (Harrow y col., 2012), es necesario indicar que los resultados del proyecto ENCODE fueron publicados simultaneamente en 30 artículos científicos simultáneos durante este año 2012 en las revistas *Nature*, *Genome reearch*, and *Genome Biology* (www.nature.com/encode; <http://genomebiology.com>; y <http://genome.cshlp.org>).

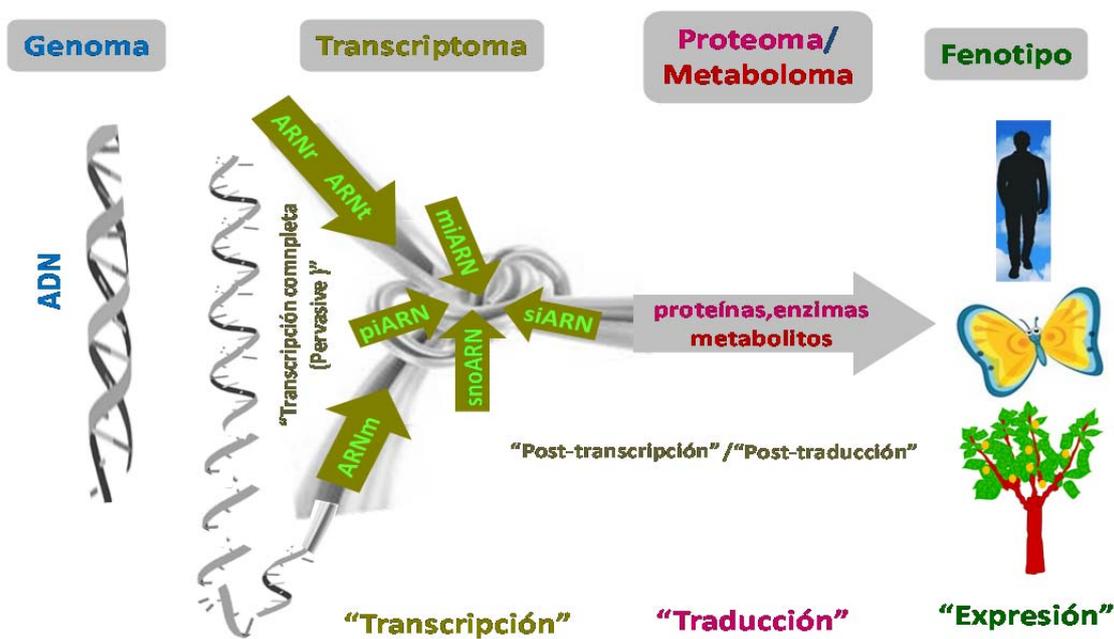


Figura 4. Adaptación del DCBM a la nueva perspectiva en l Etapa Post-Genómica después del proyecto ENCODE¹³.

3.3. Inconmensurabilidad entre la Teoría Genética Molecular y la Nueva Teoría de Procesos Moleculares.

Si bien durante las diferentes *Etapas Genética y Genómica* el mencionado proceso de sofisticación ha producido una cierta *inconmensurabilidad* (la nueva teoría contiene términos que no caben en la teoría existente) dentro de la *Teoría Genética Clásica y Molecular*, en estos momentos en la Etapa Post-Genómica el proceso de sofisticación ha sido aún mayor con la aparición de unos niveles de inconmensurabilidad entre los conceptos genéticos clásicos y moleculares y los nuevos conceptos moleculares aún mayor. Además algunos de los conceptos de la *Genética Molecular* no se pueden traducir a la *Genética Clásica*.

Este grado de inconmensurabilidad está dando como resultados un cambio de paradigma de la existente *Teoría Genética Molecular* (que sustituiría a la *Teoría Genética Clásica*) al estilo kuhniano y por tanto lo que sería el nacimiento de una *Nueva Teoría Molecular*. En este sentido Hoyningen-Huene (1989/1993) resaltan la importancia de la observación de los fenómenos en la consecuente inconmensurabilidad. Este autor establece una analogía entre Kuhn y Kant y las nociones kantianas de fenómeno y noumeno para explicar la *inconmensurabilidad* y el cambio de paradigma.

El fenómeno de *antirreducción* por parte de la *Genética Molecular* y la *Genética Clásica* descrito por inicialmente por Rosemberg (1985) y Dupré (1993) y también discutido posteriormente por Kitcher (2003) y Rosenberg y McShea (2008, 96-120), se ha acentuado durante esta *Etapa Post-Genómica* evidenciando un cambio de paradigma de la originaria Teoría Genética más allá de la *Teoría Genética Clásica* y la *Teoría Genética Molecular*.

¹³ Esquema adaptado del trabajo de Martínez-Gómez y col. (2012).

Para Kuhn, en un contexto de *inconmensurabilidad* había que dar más importancia a la traducción (“translation”) frente a la conversión (“conversion”) en la comparación de teorías “many additional Research results can be traslated from one community’s language into the others” (Kuhn 1973, Postscript 1969).

La discontinuidad dentro del seno de la ciencia descrita por Kuhn contradice la visión anterior que se tenía en la llamada “Concepción Heredada” de la unidad de la ciencia erigiéndose como una “verdad” racional y segura (Kuhn 1962). El modelo de Kuhn no es un modelo racionalista, ya que el “*progreso científico*” se mide no como un acercamiento a la verdad, sino como un distanciamiento del punto de partida (Kuhn, 1976)¹⁴.

Esta postura de Kuhn coincide con la de Niiniluoto que rechaza el progreso científico como un proceso continuo y lo presenta como un proceso discontinuo en el que los resultados anteriores pueden ser reinterpretados y reevaluados e incluso rechazados por las nuevas teorías (Niiniluoto, 1984). Por otro lado, Laudan clasifica los problemas científicos en dos categorías. Los problemas empíricos y los conceptuales. Estos últimos aparecen en términos teóricos cuando una teoría es poco clara o inconsistente frente a otra posterior. En este contexto Philip Kitcher habla de progreso conceptual de una teoría mediante la revisión de una teoría científica para representar mejor las propiedades y relaciones observadas en la naturaleza como es nuestro caso. (Kitcher, 1993).

Por tanto el refinamiento de las teorías debido al desarrollo metodológico antes mencionado (Caamaño 2015) además del pluralismo antirreduccionista (Camardi 2015) conducen a una sofisticación en el *DCBM* y el concepto de *Gen* que daría lugar a una “*nueva cosa*”, o sea una “*nueva teoría*”. Para referirnos a ella la nombraremos simplemente como la *Nueva Teoría Molecular*.

3.4. Cambio del paradigma de la Teoría Genética Molecular a la Nueva Teoría de Procesos Moleculares.

En nuestro caso estaríamos hablando de “*ciencia normal*” en la etapa “genética” produciéndose un proceso extraordinario con el descubrimiento de la estructura del ADN y por tanto un cambio de paradigma en lo que es la *Etapas Genómica*. Considerando la *Etapas Genómica* como “*ciencia normal*” tenemos también que hablar de un proceso de revolución con el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva y por tanto un cambio de paradigma en lo que es la *Etapas Post-genómica*.

En estos momentos estaríamos hablando de que la *Teoría Genética Molecular* cada vez presenta un número mayor de anomalías y de conceptos que no puede explicar. Por tanto, nos encontramos ante un cambio de *paradigma* y no como una resolución de problema dentro del periodo de ciencia normal, estamos hablando de un escenario a nivel biológico diferente en cuanto a la *Teoría Genética* basado en la complejidad de los procesos (Levin y Sugihara 2008; Moreno y col. 2008; Moreno 2015). En este contexto Brigandt (2010a) describe un nuevo concepto de *gen* dentro de la *Teoría Genética Molecular* diferente del establecido en la *Teoría Genética Clásica* y además un concepto diferente en la nueva *Etapas Post-genómica* que llama *Concepto molecular contemporáneo de gene*.

¹⁴ Larry Laudan admite también la posibilidad de que el resultado de una revolución no fuera progresivo sino que los científicos terminaran aceptando irracionalmente una tradición (Laudan, 1977).

Sin embargo otros autores indican la necesidad de continuar con el concepto “clásico” de *gen* por motivos funcionales. Burian (2004) habla de esta necesidad de mantener el *gen* “nominal” como un fragmento de ADN “anotado” en unas bases de datos. La cantidad ingente de información que existe en estas bases de datos biológicas¹⁵, mucha de ella basada en este concepto “nominal” de *gen* sería motivo según Burian más que suficiente para mantener el concepto y lo que denominaríamos en términos kuhnianos, mantener el paradigma. Otros autores como Gerstein hablan de un nuevo *gen* post-genómico muchos más rico y sofisticado que el anterior *gen* molecular (Gerstein y col. 2007)¹⁶.

Esta nueva *Teoría de Procesos Moleculares* no podría reducir en términos estrictamente nagelianos¹⁷ las anteriores *Teorías Genética Clásica y Molecular* al producirse un problema de correlación de conceptos Teóricos entre ambas teorías, además de diferencias en otros aspectos epistémicos y metodológicos.

Neumann-Held (2001) fue el primero en proponer el cambio ontológico del concepto de *gen* pasando de ser considerado una sustancia a ser considerado un proceso. Este nuevo concepto de *gen* como proceso describía la ya incipiente teoría al final de la *Etapas Genómica* de que en la expresión del *gen* clásico como región “codificante” (RNAm) intervenían otras regiones del genoma “no codificantes” (miRNA, sRNA, etc.) (Neumann-Held, 2001).

Como ya hemos comentado, desde un punto de vista ontológico, el proyecto ENCODE (The Encyclopedia of ADN Elements), conglomerado de grupos de investigación también liderado por EEUU, ha puesto en su sitio al ARN frente al ADN en la *Etapas Post-Genómica* (Harrow y col. 2012). Estos nuevos resultados inciden en la importancia de todos los tipos de ARN en la expresión final de todo el ADN (incluyendo el muy mal llamado ADN basura). Además, ENCODE en cierto modo inclina por primera vez, aunque ligeramente, la balanza en favor del ARN en cuanto a necesidad de recursos para ir profundizando en estos mecanismos de la vida explicados como procesos.

4.- Reconsideración del Caso y Conclusiones

Según Kuhn los periodos de ciencia normal pueden prolongarse durante varias generaciones e incluso cientos de años, pero finalmente los estudios de quienes integran la comunidad científica generan una serie de problemas y anomalías que empiezan a socavar la teoría y a cuestionar el paradigma vigente. Esto produce un periodo de crisis que hace que algunos de los miembros de la comunidad científica miren más allá del marco establecido para fraguar un nuevo paradigma.

¹⁵ La más importante de estas bases de datos es la del Instituto Nacional de la Salud de EEUU (National Institut of Helath, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, con millones de datos y miles de millones de secuencias de ADN y ARN, proteínas y nucleótidos incorporados.

¹⁶ Para ampliar este aspecto de la reducción en biología, podemos consultar la Stanford Ebcyclopedia of Philosophy (<http://plato.stanford.edu>) en su entrada *Epigenesis and Preformism*

¹⁷ Ernest Nagel entiende el proceso de “reducción de teorías” como una integración las teorías anteriores en otras más amplias nuevas. Las teorías se evalúan con “criterios inductivos” para ir incorporándolas (Nagel, 1961).

Este proceso de crisis puede llevar años o décadas y va produciendo una migración de científicos de un paradigma antiguo a otro nuevo (Kuhn, 1962).

El problema es que el rechazo de una teoría no siempre se produce cuando hay otra a mano como puede ser nuestro caso. Los científicos pueden rechazar una teoría aunque ello suponga dejar un cierto vacío. Los científicos son reacios a adoptar el “*nuevo paradigma*” a no ser que resuelva problemas que no resuelve el “*viejo paradigma*”. Además este concepto de “ciencia normal” es muy criticado por Popper que indica la constante lucha de hipótesis. Los planteamiento de Kuhn se alejan de la lucha darwiniana de las teorías científicas de Popper (1962).

En estos momentos en la llamada *Etapas Post-genómica*, nos encontramos ante una nueva revolución biológica similar a la originada con el descubrimiento de la estructura del ADN en los años sesenta y la originada con los primeros ensayos de secuenciación del ADN en los años ochenta. Esta *Etapas Post-genómica* se caracteriza fundamentalmente por la incorporación de nuevas metodologías (métodos de secuenciación masiva tanto de ADN como de ARN) además de un cambio de perspectiva dónde el centro de gravedad de estos procesos se pone en el estudio del ARN y los procesos de regulación post-transcripcional y post-trasduccional donde interviene diferentes tipos de ARN tanto codificante (el que pasa a mRNA y proteína) como no codificante (que regula al ARN codificante).

Podemos pues hablar de un cambio del paradigma del *DCBM* y del concepto del propio *gen*. Este cambio de paradigma afectaría a la *commensurabilidad* de las teorías a la luz de esta nueva situación. Por tanto en términos de revolución científica (Kuhn, 1962) no cabe hablar de *gen* dentro del nuevo paradigma sino de *proceso*.

Lo que se está dando es una crisis kuhniana de la *Teoría Genética Clásica y Molecular*, además del concepto de *gen* y del *DCBM*. Sin embargo el establecimiento de lo que sería la nueva teoría molecular no está definido. Esta situación no es nueva en genética como ya hemos comentado, el nacimiento de la *Genética Clásica* se produce 50 años después de los primeros descubrimientos, o la denominación de *Teoría Genética Molecular* también se produce años después del descubrimiento de la estructura del ADN (Figura 5).

Esta nueva teoría (constituyente de un nuevo paradigma científico) tiene un carácter mucho más pluralista, sistemático y holista con una mayor grado de complejidad que la definida como *Teoría Genética (Clásica y Molecular)* constituida como un sistema atomista y estocástico (Moreno y col. 2008; Moreno 2015). Moreno habla también de un nuevo *paradigma* en genética y en biología y una explicación de estos fenómenos genéticos en términos de redes en cada una de las cuales existen unos mecanismos interconectados, aunando así las concepciones mecanicistas de la biología de Betchel (Bechtel y Abrahamsen 2005; Bechtel, 2008; Moreno, 2015) desde una perspectiva de la complejidad de la biología como fenómeno de la naturaleza (Levin y Sugihara 2008; Rosenberg y McShea 2008).

Etapa	Teoría	Fechas	Epistemología		Ontología	Paradigmas
			Hitos Empíricos	Conceptos		
Pre-genética	Pre-Teoría Genética	8.000 a.C. S. V a.c S. III a.c S. I d.c S. XVIII	Domesticación de animales y plantas Selección de ovejas en Grecia Cruzamiento de ovejas en Roma Métodos de Columella (<i>Res rustica</i>) Programas modernos de mejora (Bakewell)			AUSENCIA DE PARADIGMA
Genética	Teoría Genética Clásica	1866 1905 1910	Leyes de Mendel sobre herencia Descripción de fenotipo y genotipo Ligamiento genético	GEN	Gen como sustancia	
Genético Molecular	Teoría Genética Molecular	1953	Descubrimiento de la estructura ADN	DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR		GENÉTICO
		1970	Dogma Central de la Biología Molecular			
Genómica		1975 1990 2001	Técnicas de secuenciación del ADN Técnicas de ADN recombinante Secuenciación automática del ADN Secuenciación del genoma humano			
Post-Genómica	Teoría Procesos Moleculares	2002 2004 2010	Desarrollo de genomas completos Secuenciación masiva Proyecto ENCODE	PROCESO MOLECULAR	Gen como proceso	NUEVO PARADIGMA

Figura 5. Evolución de las teorías Genética y Molecular en las diferentes Etapas del desarrollo de cada teoría.

Craver y Betchel (2007) dentro de esta perspectiva mecanicista de la biología, aplicable a la nueva *Teoría de Procesos Moleculares* hablan de efectos mecanicistas en biología donde el total del mecanismo causa el comportamiento de cada una de las partes del mecanismo, lo que se denomina “top-down causation”.

Desde un punto de vista ontológico ha de considerarse el *gen* dentro de esta nueva *Teoría de Procesos Moleculares* como un *proceso* y no como una *sustancia* o ente o unidad como se describía en la *Teoría Genética Clásica y Molecular*. Como ya hemos comentado este cambio ontológico del concepto de *gen* ya fue discutido al comienzo de la *Etapa Genómica* con el comienzo de la *Teoría Genética Molecular* (Burian 1986; Kitcher 1992; Portin 1993; Fogle 2000). En este sentido la relación entre un fragmento de ADN (lo que sería la definición molecular de *gen*) y el producto de un *gen* no es una cosa directa sino que es algo indirecto, mucho más complejo mediado por diferentes otros agentes (proteínas y ARNs) ajenos al fragmento de ADN.

Estas reflexiones sobre las diferentes teorías genéticas y moleculares pueden ser también de gran utilidad para otras disciplinas dentro de la filosofía de la ciencia en aspectos como la reducción, información o causación.

5.- Bibliografía

- Artola M., Sánchez-Ron J.M. (2012) *Los pilares de la ciencia*. Ed. Espasa, Madrid.
- Bateson W. (1906) *The progress of genetic research*. In “*Report of the Third International Conference on Genetics* (1906) (ed. W. Wilks). Royal Horticultural Society, London, Páginas 90-97.
- Bechtel W., Abrahamsen A. (2005) Explanation: A mechanist alternative. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36, 421–441.
- Bechtel W. (2008) *Discovering cell mechanisms. The creation of modern cell biology*. Ed. Cambridge studies in Philosophy and Biology, Cambridge, Reino Unido.
- Brett D., Kemmner W., Koch G., Roefzaad C., Gross S., Schlag P.M. (2001) A rapid bioinformatic method identifies novel genes with direct clinical relevance to colon cancer. 33, 4581–4585.
- Brigandt I. (2004). Holism, concept individuation, and conceptual change. *Proceedings of the 4 Congress of the Spanish Society of Analytic Philosophy*, Murcia. 30-34.
- Brigandt I. (2010a). The epistemic goal of a concept: accounting for the rationality of semantic change and variation. *Synthesis* 177, 19–40.
- Brigandt I. (2010b). Beyond reduction and pluralism. *Erkenn* 73, 295–311.
- Buiatti M. (2012) *Las Biotecnologías*. Traducción de P.M. García Fraile. Acento Editorial, Madrid.
- Burian R.M. (1986) On Conceptual Change in Biology: The Case of the Gene. En D. J. Depew and B. H. Weber (eds.) *Evolution at a Crossroads*, Cambridge, MA: MIT Press, pp. 21 - 42.
- Burian R.M. (2004) Molecular epigenesis, molecular pleiotropy, and Molecular Gene Definitions. *History of Philosophy of the Life Science* 26, 59–80.
- Caamaño M. (2015) Retos desde la perspectiva del pluralismo metodológico a la validez. *Jornadas de Filosofía y Metodología actual de la Ciencia “Enfoques del Método Científico: Pluralismo versus reduccionismo”*. Ferrol, 12-13 de Marzo de 2015.

- Camardi G. (2015) Datos, fenómenos e información. *Jornadas de Filosofía y Metodología actual de la Ciencia “Enfoques del Método Científico: Pluralismo versus reduccionismo”*. Ferrol, 12-13 de Marzo de 2015.
- Carnap R. (1932-1995) *The Unity of Science*. Thoemmes Press, Bristol, Reino Unido. Publicado originalmente en alemán en 1932 en *Erkenntnis* 2: 432-465 bajo el título “Die physikalische Sprache als Universalsprache der Wissenschaft”.
- Craver C.F., Bechtel W. (2007) Top-down causation without top-down causes. *Biology and Philosophy*, 22, 547–563.
- Crick F. (1958). On protein synthesis. *Symposia of the Society of Experimental Biology* 22, 138–163.
- Crick F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature* 227, 561–563.
- Cohen I. (1989) *Revolución en la ciencia*. Ed. Gedisa, Barcelona.
- Darden L. (2006) *Reasoning in Biological discoveries. Essays on Mechanisms, Interfield. Relations and anomaly resolution*. Cambridge Studies in Philosophy and Biology. Cambridge University Press. Reino Unido.
- Diéguez D. (2010) *Filosofía de la Ciencia*. Ed. Biblioteca Nueva, Madrid.
- Díez J.A., Moulines, C.U. (2008) *Fundamentos de Filosofía de la Ciencia*. Ed. Ariel. Barcelona. 3ª Edición actualizada.
- Dupré B. (2010) *50 Cosas que hay que saber sobre Filosofía*. Traducción de Elisenda Julibert. Editorial Ariel. Barcelona.
- Dupré J. (1993) *The Disorder of Things: Metaphysical Foundations of the Disunity of Science*, Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Feyerabend P. (1962). *Explanation, Reduction and Empiricism*. En H. Feigl y G. Maxwell (eds.) *Minnesota Studies in The Philosophy of Science*. Vol. III, pag. 28-97.
- Fogle T. (2000) The dissolution of protein coding genes in molecular biology. En P. Beurton, R. Falk, and H-J. Rheinberger, *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 3-25.
- García-Sancho M. (2010). A new insight into Sanger’s development of sequencing: From proteins to DNA, 1943-1977. *Journal of the History of Biology* 43, 265–223.
- Germain P. L., Ratti E., Boem F. (2014) Junk or Functional DNA? ENCODE and the Function Controversy. *Biology and Philosophy*, 29: 807–831.
- Gerstein MB., Can B., Rozwosky J.S., y col. (2007) What is a gene, post-ENCODE?. *Genome Research* 17, 669–681.
- Gilbert W. (1978) Why genes in pieces. *Nature* 271, 501–501.
- Griffiths P., Stotz K. (2013) *Genetics and Philosophy. An Introduction*. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido.
- Harrow J., Frankish A., González J., Tapparini E., y col. (2012) GENCODE: The human genome annotation for the ENCODE project. *Genome Research* 22, 1760–1774.
- Hempel C.G., Oppenheim, P. (1948) Studies in the Logic of Explanation. *Philosophy of Sciences* 15: 135-178.

- Hempel C.G. (1966) *Philosophy of Natural Science*, Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
- Horwich P. (ed.) (1993) *World Changes. Thomas Kuhn and the Nature of Science*, Cambridge, Massachusetts: MIT Press. EEUU.
- Hoyningen-Huene P. (1989/1993) *Reconstructing Scientific Revolutions: Thomas S. Kuhn's Philosophy of Science*, Chicago: University of Chicago Press. EEUU.
- Hull D. (1974) *Philosophy of Biological Science*, Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921.
- Kitcher P.S. (1992) Gene: Current Usages. En E. Keller and L Lloyd (eds.), *Keywords in Evolutionary Biology*, Cambridge, MA: Harvard University Press, pp. 128-131.
- Kitcher P.S. (1993) *The advances of science. Science without legend, objectivity without illusions*. Oxford University Press,. Oxford, Reino Unido.
- Kitcher P.S. (2003) *In Mendel's Mirror. Philosophical reflections on biology*. Oxford University Press,. Oxford, Reino Unido.
- Kuhn T. S. (1962) *The Structure of Scientific Revolutions*. The University of Chicago Press, Chicago, EEUU.
- Kuhn T.S. (1973) *The Structure of Scientific Revolutions*. Foundation of the Unity of Science, Vol. II, nº 2. University of Chicago Press, Chicago, USA.
- Kuhn T.S. (1976) “Theory Change as Structure-Change: Comments on the Sneed Formalism”, *Erkenntnis*, 10, 179-199.
- Kuhn T.S. (1983) *Commensurability, Comparability, Communicability*”, *Philosophy of Science Association*, II, pp. 669-688.
- Kuhn T. S. (1993) “Afterwords”, en Horwich, P. (ed.) *World Changes. Thomas Kuhn and the Nature of Science*, Cambridge Massachusetts: MIT Press: 311-41.
- Lakatos I. (1978) *The methodologies of Scientific Research Programmes*. Philosophical papers Vol. 1. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido.
- Laudan L. (1977) *Progress and its problems. Towards a Theory of Scientific Growth*. University of California Press, Los Angeles, USA. 134 pp.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. (1993) The *C-elegans* heterochronic gene *Lin-4* encode small RNAs with antisense complementary to *Lin-14*. *Cell* 75, 843–854.
- Levin R., May R., Sugihara C. (2008) Complex systems: Ecology for bankers. *Nature* 451, 893–895.
- Martínez-Gómez P., Sánchez-Pérez R., y Rubio M. (2012) Clarifying omics concepts, challenges and opportunities for *Prunus* breeding in the Post-genomic Era. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 16, 268–283.
- Mayr E. (1982). *The growth of biological thought*. Harvard University Press Cambridge, Reino Unido. La naturaleza de la herencia. Traducción de Vivette García Deister.
- Mendel G. (1934) Experimentos sobre híbridos en plantas. *Revista Argentina de Agronomía* v 1: 1–38 (traducido del alemán del artículo original: Mendel G

- (1866) Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines, Abhandlungen, Brünn*, 4: 3-37.
- Moreno A., Ruiz-Mirazo K., Barandiaran X.E. (2011). *The impact of the paradigm of complexity on the foundational frameworks of biology and cognitive science*. En C.A. Hooker, D.V. Gabbay, P. Thagard y J. Woods (eds.) *Handbook of The Philosophy of Science*. Vol. Philosophy of Complex Systems, pag. 311-333.
- Moreno A. (2015) Pluralidad de estrategias explicativas en Biología: Menanismos y redes. *Jornadas de Filosofía y Metodología actual de la Ciencia “Enfoques del Método Científico: Pluralismo versus reduccionismo”*. Ferrol, 12-13 de Marzo de 2015.
- Moulines C.U. (1984) “Ontological Reduction in the Natural Sciences”, W. Balzer et al. (eds.), *Reduction in Science*, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, pp. 51-70.
- Moulines C. U (2000), *Is There Genuinely Scientific Progress?*”, Adam Jonkisz & Leon Koj (eds.), *On Comparing and Evaluating Scientific Theories*, Poznan Studies in the Philosophy of the Sciences and the Humanities, 72, pp. 173-197.
- Nagel E. (1961). *The structure of Science: Problems in the Logic of Scientific Explanation*. Ed. Routledge and Kegan Paul. London, Reino Unido. 315 pp.
- Neumann-Held E. (2001) Let's Talk about Genes: The process Molecular Gene Concept and Its Context. En S. Oyama, P. E. Griffiths and R. D. Gray (eds.), *Cycles of Contingency*, Cambridge, MA: Bradford, MIT Press.
- Niiniluoto I. (1984). *Is Science Progressive?*. Ed. Springer, Dordrech. Alemania.
- Olby R. C (1966) *Origins of Mendelism*. Ed. Schocken Books, Nueva York.
- Popper K. (1962) *Lógica de la Investigación Científica*. Ed. Technos, Madrid.
- Portin P. (1993) The Concept of the Gene: Short History and Present Status. *The Quarterly Review of Biology* 68: 173-223.
- Rescher N. (1994) *Los límites de la ciencia*. Ed. Technos, Madrid.
- Riley M., Pardee A.B., Jacob F., y Monod J. (1960) Expression of a structural gene. *Journal of Molecular Biology* 2, 261–225.
- Rosenberg A (1985) *The Structure of Biological Science*, Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Rosenberg A., McShea D. W. (2008) *Philosophy of Biology: A Contemporary Introduction*. Ed. Taylor & Francis, Nueva York, EEUU.
- Schaffner K.H. (1967) Approaches to Reduction. *Philosophy of Science* 34: 137-147.
- Thieffry D., Sakar S. (1998) Forty years under the central dogma. *Trends in Biochemical Sciences* 23: 312-316.
- Toulmin S. (1953) *The phylosophy of Science*. Ed. Hutchinson, Londres, Reino Unido.
- Venter J.C. y col. (2001) The sequence of the human genome. *Science*, 291: 1304–1351.
- Waters C.K. (1994) Genes Made Molecular, *Philosophy of Science*, **61**: 163-85.
- Watson J.D., Crick F.H.C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 737–738.

Watson J.D. (2006) *ADN. El secreto de la vida*. Traducida por Irene Cifuentes y Teresa Carretero. Sexta Edición. Alfaguara SA, Buenos Aires, Argentina.

Wood R.J., Vitezslav O. (2005) *Genetic Prehistory in Selective Breeding. A prelude*. Ed. Oxford University Press, Reino Unido. 2ª Edición.