

Análisis de la teoría genética a la luz de la estructura de las revoluciones científicas[†]

Pedro Martínez-Gómez^{*}

Ana Cuevas-Badallo^{**}

María Cerezo^{***}

Resumen

En estos momentos nos encontramos en el ámbito de la biología molecular en una nueva etapa, denominada *Post-Genómica*, que 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, se está produciendo un cambio de perspectiva sobre la expresión de caracteres donde el foco se centra 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 así como a la definición de *gen* y del *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 de paradigma que producirá una *Nueva Teoría Genética de Procesos Moleculares* además de una *incommensurabilidad* con las teorías científicas precedentes derivada de los cambios que originan estas nuevas metodologías. En este trabajo evaluamos estos cambios a la luz de algunas ideas de Kuhn con el fin de plantear una alternativa entre una interpretación moderada que entendería que la Post-genómica no entraña propiamente un cambio de paradigma o, si lo hace, se trata de una revolución menor, y una interpretación fuerte para la que las anomalías que la Post-genómica descubre en la *Genética Molecular* y los cambios conceptuales y metodológicos por ellas entrañadas suponen un cambio de paradigma científico.

Palabras clave: Genética Clásica, Genética Molecular, Genética de Procesos Moleculares, Paradigma Científico, Revolución Científica, Gen, Dogma Central de la Biología Molecular.

[†] Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España (Proyecto Contemporary Issues in the Metaphysics of Biological Sciences, ref. FFI2013-47849-P). Recibido: noviembre 2015. Aceptado: diciembre 2015.

^{*} Departamento de Mejora Genética, CEBAS-CSIC, Murcia, España; Departamento de Filosofía, Lógica y Estética, Facultad de Filosofía, Universidad de Salamanca, España; pmartinez@cebas.csic.es

^{**} Departamento de Filosofía, Lógica y Estética, Facultad de Filosofía, Universidad de Salamanca, España.

^{***} Departamento de Filosofía, Facultad de Filosofía, Universidad de Murcia, España.

Analysis of Genetic Theory in the light of the structure of scientific revolutions

Abstract

The *Post-genomic Era* includes features both from a methodological and epistemic point of view and from an ontological perspective. Firstly, it incorporates 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 expression of genes, and the way in which such expression is regulated; these features turn the attention towards the study of Gene Regulatory Networks, and in particular to the role of RNA. 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*. An important philosophical challenge posed by this new situation is the question whether there is a sophistication of the present theory or a *New Theory of Molecular Genetics* (a change of paradigm) and whether there is an *incommensurability* between this theory and the accepted theory (the existing paradigm). In this work we evaluate these changes in the light of Kuhn's theory of scientific revolution in order to propose an alternative between a moderate and a strong view. According to the moderate one, the *Post-genomic* changes do not properly involve a paradigm shift or, if they do, they constitute a minor revolution. The strong view considers that the anomalies disclosed in the *Molecular Genetics Theory* at conceptual and methodological level and the *Post-genomic* changes they lead to entail a scientific paradigm shift.

Keywords: Classical Genetics, Molecular Genetics, Genetics of Molecular Processes, Scientific Paradigm, Scientific Revolution, Gene, Central Dogma of Molecular Biology.

Noción de progreso científico en la filosofía del S. XX. Proceso acumulativo versus proceso revolucionario.

A lo largo del S. XX varios filósofos de la ciencia han sugerido diferentes nociones acerca del desarrollo del conocimiento científico, algunos lo han hecho con pretensiones normativas, y otros con intenciones meramente descriptivas, es decir, buscando describir lo que sucede en la historia de la ciencia. El principal debate se ha establecido en torno a la noción de "progreso", estableciéndose una diferencia sustancial entre aquellos que consideran que el proceso es acumulativo y continuo y los que defienden que más bien es un proceso revolucionario y discontinuo.

Desde la perspectiva acumulativa característica en la *Concepción Heredada*, autores como Carnap, Hempel o Nagel sugieren que el desarrollo científico se produce mediante la incorporación de ciertos elementos de las teorías anteriores en las nuevas teorías (Hempel y Oppenheim 1948; Nagel 1961; Carnap 1932). Otros autores en esta perspectiva acumulativa, como Lakatos, analizan la historia de la ciencia desde la perspectiva de los programas de investigación en donde el núcleo duro apenas sufre transformaciones (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).

Nagel, que describió con cierta profundidad la perspectiva acumulativa, defendía que lo que se produce era una reducción, absorción o integración de la teoría pretérita en la siguiente, es decir, la nueva teoría incluye a la teoría anterior (Nagel 1961, 311-22). La reducción de una teoría a la otra daría lugar a una acumulación de conocimiento que contribuiría a un progreso del mismo sostenido en el tiempo (Moulines 2015, 73).

Esta visión, que sigue estando presente de una forma u otra en la reflexión filosófica, no es la única alternativa posible a la hora de considerar el desarrollo del conocimiento científico. La otra propuesta, encabezada por Thomas S. Kuhn, considera que el cambio en la ciencia se produce de manera revolucionaria, sustituyendo completa o parcialmente las teorías anteriores por teorías nuevas e incommensurables entre sí (Kuhn 1962).

Hay otras propuestas que emplean metáforas provenientes fundamentalmente de la biología, considerando que es preferible afirmar que el conocimiento científico *evoluciona* en lugar de progresar. Según la analogía evolucionista, el desarrollo científico se produce gracias a una “selección natural” que actúa sobre un conjunto de “variaciones conceptuales”, tal que las más adecuadas sobreviven y las menos adecuadas son eliminadas (Toulmin 1953; Popper 1962).

Más recientemente, se han propuesto modelos descriptivos desde una concepción *neo-pragmatista*. El desarrollo científico se puede 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 puede hablar de un incremento en la eficiencia y perfectibilidad (Laudan 1977; Kitcher 1993; Rescher 1994).

Estructura de las Revoluciones Científicas. Cambio de paradigma científico e *incommensurabilidad* de las teorías científicas.

Thomas S. Kuhn (1962; 1973) concibió las revoluciones científicas como una secuencia de tres estadios. La pauta comienza con un período de “ciencia normal”, en la que los científicos aplican y extienden el paradigma vigente. Se entra en un período de crisis cuando un conjunto de anomalías acosan a las tesis principales del paradigma y un nuevo paradigma intenta reemplazar al anterior. La crisis se soluciona eventualmente con una ruptura o revolución. A continuación, comenzaría un período de ciencia normal para el nuevo paradigma que ha reemplazado al anterior.

La transición entre la ciencia normal y la revolucionaria está marcada por la acumulación de anomalías, que Kuhn identifica con fenómenos que se resisten a ser explicados mediante las categorías del paradigma dominante. Los largos 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 del *paradigma*. Estos periodos de estabilidad y *ciencia normal* son necesarios para que se produzcan periodos de “ciencia extraordinaria” o “revoluciones”. La *ciencia normal* proporciona un avance progresivo y acumulativo (similar al que se sugería desde la *Concepción Heredada*) pero es en los momentos revolucionarios -cuando un paradigma se cambia por otro-, cuando se produce el verdadero avance de la ciencia.

El concepto de *paradigma* científico o *matriz disciplinaria*¹ descrito por Kuhn en su libro sobre las revoluciones científicas es, sin embargo, muy poco preciso (Kuhn 1962; 1973). Masterman identificó 21 significados diferentes para el concepto de paradigma tal y como Kuhn lo empleaba en la primera edición de la *Estructura de las Revoluciones Científicas* (Masterman 1972). La definición más “representativa” sería aquella que los consideraría como redes flexibles 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, Bechtel (2008, 7) habla de *paradigma* kuhniano en sentido amplio como una teoría o esquema general que caracteriza un campo de la ciencia y es capaz de resolver los problemas identificados en ese campo. Moulines le da un sentido ligeramente diferente y considera que los *paradigmas* en sentido kuhniano son una suerte de visión del mundo indisolublemente ligada a una entidad social que es una *comunidad científica* específica, de manera que el paradigma científico es compartido por todos los miembros de una comunidad científica específica (Moulines 2015, 77-79).

Una noción central en la explicación de Kuhn acerca de las revoluciones científicas, y también uno de los más controvertidos, es la noción de *inconmensurabilidad*. Según Kuhn, y también Feyerabend, los significados de los términos y conceptos científicos cambian frecuentemente según la teoría en que aparecen, de manera que cuando se produce una revolución científica y el consiguiente cambio de paradigma, es imposible definir todos los términos de una teoría en el vocabulario de la otra. Para Feyerabend la inconmensurabilidad se producía entre los lenguajes, mientras que Kuhn lo extendía también a los “métodos, campo de problemas y normas de resolución” (Kuhn 1973, 165).

Esta pluralidad de dimensiones de la *inconmensurabilidad* es importante para nuestros propósitos. En primer lugar, todo paradigma aspira a resolver un conjunto o lista de problemas, y los defensores de paradigmas que compiten no están de acuerdo en la determinación de ese conjunto porque su definición de ciencia o los estándares de la misma no son los mismos (Kuhn 1973, 148). En segundo lugar, Kuhn menciona la dimensión lingüística y conceptual a que hacíamos antes referencia: los nuevos

¹ Kuhn sugirió en el Apéndice de la segunda edición de su libro la expresión “matriz disciplinaria” para lo que había llamado hasta entonces “paradigma”.

paradigmas incorporan los nuevos términos y aparato conceptual, y en el marco del nuevo paradigma, los términos entran en nuevas relaciones (Kuhn 1973, 149). La tercera y más fundamental dimensión de la inconmensurabilidad es que los proponentes de los diferentes paradigmas practican la ciencia en mundos diferentes —"practice their trades in different worlds" (1973, 150)—. Es ilustrativo cómo Kuhn describe qué quiere decir con ese habitar distintos mundos de los distintos paradigmas. Kuhn recurre a una metáfora espacial y dice que aunque se mira desde el mismo punto y en la misma dirección, sin embargo, se ven cosas distintas y cosas en distintas relaciones (Kuhn 1973, 150).

Ahora bien, si la discontinuidad es tan radical, si los paradigmas en conflicto ni se atienden a los mismos problemas, ni lo hacen con el mismo lenguaje, ni realmente se investigan las mismas cosas, ¿cómo se puede defender una concepción del progreso en la ciencia? Heather Douglas (2014) señala que, a lo largo del libro, Kuhn insinúa una concepción progresiva, como cuando afirma: "después de que el descubrimiento había sido asimilado, los científicos se encontraban en condiciones de explicar una gama más amplia de fenómenos naturales, o de explicar con mayor precisión algunos de los previamente conocidos"² (Kuhn 1973, 112). O también "la estructura de las comunidades proporciona una garantía virtual de que tanto la lista de los problemas resueltos por la ciencia como la precisión de las soluciones de los problemas individuales crecerá y crecerá"³ (Kuhn 1973, 170). Estas afirmaciones en gran medida se contradicen con otras que se hacen a lo largo del libro, sobre todo aquellas vinculadas con la noción de inconmensurabilidad o con la elección por parte de los científicos entre comunidades incompatibles donde tanto las metodologías como las ontologías son radicalmente diferentes (e incompatibles).

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; 1993). La inconmensurabilidad se puede concebir de dos maneras diferentes. La primera es atender al planteamiento kuhniano de la *Estructura de la 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) y mostrando si la transición entre teorías supone un cambio en esos elementos (el de los valores, según Kuhn, tendería a mantenerse estable incluso durante episodios revolucionarios). 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, 1969). Lo fundamental es poder determinar si se da una incompatibilidad conceptual entre los términos carac-

² "After the discovery had been assimilated, scientists were able to account for a wider range of natural phenomena or to account with greater precision for some of those previously known."

³ "The nature of communities provides a virtual guarantee that both the list of problems solved by science and the precision of individual problem-solutions will grow and grow."

terísticos 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; 193)⁴.

Una última distinción importante es la que introduce Kuhn en la segunda edición de su libro con el fin de dar respuesta a algunas objeciones: revoluciones científicas mayores y menores. En el *Apéndice* de la segunda edición, Kuhn define de manera muy genérica una revolución o cambio de paradigma como un tipo especial de cambio que entraña una cierta reconstrucción de los compromisos teóricos de una comunidad científica (Kuhn 1973, 181). Pero esta noción admite revoluciones grandes (que son las que habitualmente se entienden en el contexto de la filosofía de Kuhn, como la Mecánica de Newton o la de Einstein), y admite también revoluciones menores llevadas a cabo en contextos de comunidades científicas más reducidas y especializadas, y que no parecen revolucionarios a los que no forman parte de esas comunidades, y que ocurren regularmente en el desarrollo de la ciencia, pasando a veces desapercibidos. Resulta interesante que cuando Kuhn habla de estas revoluciones científicas a menor escala llega a indicar explícitamente que estas comunidades científicas reducidas pueden incluso tener quizás menos de veinticinco miembros (Kuhn 1973, 181).

La admisión de este tipo de revoluciones a menor escala abre la puerta a revoluciones de grado medio, en donde comunidades científicas de tamaño intermedio centradas en fenómenos particulares, pueden reconstruir algunos de sus compromisos teóricos, sin que ello sea advertido como revolución al científico que no pertenece a esa comunidad.

Descubrimiento de las leyes de Mendel: *Etapa Genética y Teoría Genética Clásica. Concepto de Gen.*

Desde hace más de diez mil años los seres humanos hemos domesticado animales y plantas. En estas primeras etapas de domesticación, la hibridación y los cruzamientos entre especies de animales y plantas conformaban la base de la selección de individuos en base a esas hipotéticas bases *genéticas* que más tarde Mendel describiría (Buiatti, 2012). Podría hablarse de una cierta *Etapa Pre-Genética* que abarca los conocimientos aplicados a la mejora de las especies mediante cruzamientos, en donde destacarían investigadores de la talla de Robert Bakewell, Georges Louis Leclerc, conde de Buffon o Franz Napp protector de Mendel (Wood y Vitezslav 2005, 122-6). En esta primera etapa podría hablarse de una *Pre-Teoría Genética*, en donde no existe propiamente un *paradigma* científico. Hubo que esperar a que Gregor Mendel

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

en 1866 sentase las bases de la *Teoría Genética Clásica* al proponer las leyes sobre la herencia de caracteres, aunque en ese momento todavía desconociese los “factores” que subyacían a esas leyes (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 tuviera más difusión (Mayr 1982). Una posible explicación de por qué estos trabajos fueron poco conocidos en el mundo científico podría ser que fueron publicados originalmente en alemán y en una revista de poca difusión.

Posteriormente, ya a comienzos del siglo XX, las leyes fueron aplicadas y estudiadas, poniéndose en evidencia las primeras excepciones a las mismas. Hugo de Vries, Carl Franz Correns y Erich von Tschermak redescubrieron las Leyes de Mendel y 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).

Como indica Richard C. Olby, Mendel no creó de golpe la *Teoría Genética Clásica*, aunque sí fue el primero en dar con las principales claves de una disciplina que con el paso del tiempo se ha convertido en una de las más importantes para la biología (Olby 1966). Pero hubo que esperar a contribuciones como las de Wilhelm Johannsen a principios del S. XX que estableció la distinción entre fenotipo y genotipo y fue el primero en usar el término *gen* (Johannsen, 1909). De hecho, este concepto de *gene* fue el que dio lugar a la identificación de la genética como la disciplina científica encargada del estudio de la herencia. Otra aportación significativa fue la de William Bateson que acuñó muchos de los términos y conceptos genéticos fundamentales como los de alelo, heterocigótico, homocigótico, homocigosis, etc. (Bateson 1906).

Descubrimiento de la estructura del ADN y establecimiento de la *Teoría Genética Molecular (Etapa genómica)*. 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 en un primer momento denominó nucleína, por hallarse estas sustancias en el núcleo de la célula. Los experimentos de Avery, McCarty y MacLeod en bacterias señalaron al ADN como responsable de los genes o de la herencia genética en 1928. En 1952 las evidencias físicas mediante marcaje radioactivo del ADN de fagos confirmaron la hipótesis acerca de la asociación de material genético y ADN (Watson 2006, 54-60).

Sin embargo, aunque el ADN ya se conocía, el descubrimiento de su estructura por Watson y Crick en 1953 y la definición “molecular” del *gen* (como fragmento de ADN) modificó los paradigmas científicos de los estudios genéticos, pasando la genética de ser una ciencia centrada en la observación del fenotipo 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 se produjo en 1958 el establecimiento de lo que se ha denominado 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” (Crick, 1970)⁵. El DCBM puede considerarse la contribución más importante a las ciencias biológicas en el siglo XX, dando lugar en lo que se ha denominado la *Teoría Genética Molecular*. Esta teoría se considera capaz de explicar completamente lo que la *Teoría Genética* clásica explica (lo que serviría como ejemplo de una clara incorporación de teorías científicas en la explicación reduccionista de Nagel).

Sin embargo, desde un inicio la propuesta central de la *Teoría Genética Molecular* entendida como un “Dogma” resultó muy controvertida. Si entendemos que un dogma es una “proposición que se asienta por firme y cierta y como principio innegable de una ciencia”, hay que ser conscientes de que en 1958 ya se conocían otras formas de transmisión de la información genética: el descubrimiento de la enzima transcriptasa inversa (“reverse transcriptase”) ya anunciaba la posibilidad de pasar de ARN a ADN algo que Crick rechazaba frontalmente en su dogma.

Hubo también una reacción filosófica con respecto al concepto de gen como unidad funcional (Waters 1994). Algunos autores plantearon el carácter ambiguo del concepto y la necesidad de reconsiderarlo en otros términos como “código de aminoácidos” o “zona codificante de polipéptidos” (Burian 1986; Kitcher 1992; Fogle 2000; Portin 1993; 2015).

Finalmente, fue Philip Kitcher (2003) quien analizó la genética como una disciplina científica y quien definió los conceptos de *Teoría Genética Clásica* (para el período comprendido desde Mendel hasta el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953, la *Etapa Genética*) y *Teoría Genética Molecular* (a partir de 1953 hasta la actualidad, la *Etapa Genómica*). Esta denominación sustituía a la de Biología Molecular ya usada por Crick en 1970 y que en cierto modo excluía a la *Teoría Genética Clásica*.

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

Gracias al 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 este contexto se produjo un proceso de constante sofisticación de la *Teoría Genética Molecular* dentro de lo que se ha denominado la *Etapa Genómica*, y que ha estado dominando las ciencias biológicas en los últimos 30 años.

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).

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. La historia del papel del ARN en los fenómenos de expresión génica ha dado lugar a un proceso de complicación sistemática. Del concepto de ARN como sustancia descrita 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 François Jacob y Jacques L. 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 acólito del ADN (Riley y col., 1960). A partir de este momento se produce una sofisticación de la concepción acerca de la expresión génica y del *Dogma*.

Desde entonces la comprensión acerca del funcionamiento del ARN se ha hecho cada vez más profunda. En 1978 el bioquímico Walter Gilbert describió el *gen* como un fragmento de ADN en el que una parte se expresaba o transcribía a ARN (exón) y otra no (intrón) (Gilbert, 1978). Por tanto únicamente una parte de este ADN original llegaba a ARN mensajero. De ahí nace el desafortunado concepto de “ADN basura” (“junk DNA”) como el ADN que no se transcribía.

Para continuar complicando las cosas, en 1993 el grupo de investigadores de la Universidad de Harvard Rosalind Lee, Robert Feinbaun y Victor Ambros, 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 de David Brett en 2001 alertó de que había que tener en cuenta que los exones no se transcribían linealmente a ARNm si no que a veces este corte y empalme (“splicing”) podía ser alternativo y se podían omitir algunos de los exones, dando lugar a distintas secuencias de ARN dependiendo de los cortes y empalmes (Brett y col. 2001).

La sofisticación de la concepción acerca de la expresión génica ha dado lugar también a cambios en el concepto de *gen*. De hecho, aunque se emplee el mismo término en la *Teoría Genética Clásica* y en la *Teoría Genética Molecular*, existen diferencias semánticas. La molecularización del ADN ha hecho que ya no se pueda 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). De manera que podría defenderse, como lo hace Ingo Brigandt, que dentro de la *Teoría Genética Clásica* el concepto Mendeliano de *gen* es un concepto minimalista que va desarrollándose durante la *Etapa Genómica* (Brigandt 2004).

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

Pasemos ahora a analizar cómo estos procesos complejos pueden entenderse desde las concepciones acerca del desarrollo del conocimiento científico propuestas desde la filosofía de la ciencia.

Desde el descubrimiento de la estructura del ADN se produce lo que podría describirse, en principio, como una cierta *inconmensurabilidad* entre la *Teoría Genética Clásica* y la *Teoría Genética Molecular*, algo que se acentúa más conforme se va sofisticando esta última. Darden (2006) 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 el término de “dogma”.

Sin embargo, podría defenderse la posibilidad de entender el proceso desde un punto de vista reduccionista. En este caso, y siguiendo el esquema propuesto por Nagel, la teoría reductora o ciencia primaria sería la *Genética Molecular* que asume los presupuestos la *Genética Clásica*. Schaffner (1967) señalaba que el concepto de *gen* en la genética de Mendel ha cambiado como resultado de la reducción de esta teoría a la teoría bioquímica (llamada ahora molecular) (Schaffner, 1967). Y en un sentido similar, Hull (1974) también habla de un proceso de reducción de la “Genética Mendeliana” por parte de la “Biología Molecular”. Kitcher, más recientemente (2003) habla también de una reducción al puro estilo de Nagel de la *Teoría Genética Clásica* por parte de la *Teoría Genética Molecular*.

De esta manera, hay quien defiende que el esquema de cambio revolucionario propuesto por Kuhn no es el más adecuado para entender el paso de la *Teoría Genética Clásica* a la *Teoría Genética Molecular*, sobre todo si se considera que la *Teoría Genética Molecular* se va configurando como una teoría más compleja conforme se produce un mayor desarrollo metodológico en la *Etapa Genómica* (propia de la *Teoría Genética Molecular*). De manera que la historia de la genética parecería acomodarse mejor si consideramos que se produce un “proceso acumulativo” donde las antiguas teorías van sentando las bases de las siguientes.

En otro extremo se situarían aquellos que muestran ciertos problemas de inconmensurabilidad entre la *Teoría Genética Clásica* y la *Teoría Genética Molecular*. Darden, por ejemplo, habla en términos más precisos de una construcción teórica en genética (Theory Construction in Genetics) basada en una interconexión de campos (“interfield connection”) en lugar de analogías debido a las posible inconmensurabilidad entre teorías (Darden 2006). Otros autores consideran que no se puede reducir la *Teoría Genética Clásica* por la *Teoría Genética Molecular* debido a que existen conceptos diferentes y lenguajes irreconciliables en ambas teorías como por ejemplo el propio concepto de *gen* (Rosenberg 1985; Dupré 1993; Strohmman 1997).

Pero cabe quizás adoptar posturas más moderadas, en cierto sentido intermedias entre las dos apuntadas, la *reduccionista* y la *revolucionaria*. Una posibilidad a contemplar sería considerar que la *Teoría Genética Clásica* y la *Teoría Genética Molecular* forman parte de un gran paradigma científico, el de la *Genética*. Dentro del

mismo se habría producido una incorporación de nuevas metodologías, una sofisticación del conocimiento y la aparición de nuevos conceptos. Sin embargo, el concepto de *gen* como sustancia o entidad permanece invariable, aunque ha ido ampliando el rango de fenómenos que acoge bajo su espectro.

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

En estos momentos nos encontramos ante un nuevo escenario similar al originado con el descubrimiento de la estructura del ADN y el desarrollo de la *Genética Molecular*, y que ha propiciado el comienzo de lo que se ha venido a denominar *Etapa Post-Genómica*. Esta *Etapa Post-Genómica* se caracteriza principalmente por: (i) la incorporación de nuevos métodos de secuenciación masiva tanto de ADN como de ARN; (ii) el desarrollo de genomas completos que permiten referenciar de una forma precisa los resultados moleculares obtenidos y (iii) el cambio de perspectiva sobre la expresión de caracteres derivada del proyecto en humanos ENCODE, donde el foco de atención se pone en el estudio del ARN y en los procesos de su regulación (Stotz y col. 2006; Griffiths y Stotz, 2013: 71).

Esta nueva perspectiva biológico-molecular basada en las nuevas metodologías está afectando a la *Teoría Genética Molecular* además de la definición del *DCBM* y la definición de *gen*, lo que nos hace plantearnos si entre esas teorías existe o no una *incommensurabilidad*. Una respuesta a este interrogante puede arrojar luz a si lo que se está produciendo es una sofisticación aún mayor de la *Teoría Genética Molecular* (el paradigma científico existente) o estamos en un periodo pre-paradigmático (en términos kuhnianos), que da lugar mediante una revolución a un nuevo paradigma.

Las nuevas posibilidades han venido de la mano del desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación. Desde el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953, hasta el desarrollo de métodos eficaces para la determinación de su secuencia en el genoma en 1977 transcurrieron casi 25 años. 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, método que agilizó la lectura del ADN permitiendo leer secuencias de hasta 1000 bases (García-Sancho 2010). La primera generación de secuenciadores tenían un coste promedio de 0,5 euros por base o nucleótido, coste inasumible para la mayoría de los laboratorios. Más adelante surgirían 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 abarata el coste al disminuir los requerimientos de reactivos, que pasó a 0,1 euro por Mb en 2013 permitiendo el inicio de las técnicas de secuenciación masiva.

La secuenciación del genoma completo del ser humano en 2000 representa el principal hito de la *Etapa Genómica* en organismos vivos (International Human Ge-

nome Sequencing Consortium 2001; Venter y col. 2001). Esta técnica se ha generalizado a 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 especies⁶.

La nueva *Etapa Post-Genómica* se caracterizaría por el cambio de perspectiva sobre la expresión de caracteres derivada del proyecto en humanos (ENCODE, The Encyclopedia of DNA Elements) donde la pieza clave de estos procesos es el estudio del ARN más que el del ADN (Harrow y col., 2012)⁷. En este contexto de cambio Griffiths y Stotz hablan de genoma reactivo, indicando la necesidad de analizar todo el genoma (Griffiths y Stotz 2013, 66-75). La traducción del ARNm (mensajero) transcrito maduro en la proteína, junto con la presencia de ARN no codificante y no regulatorio como el ARNr y ARNt, y la regulación post-transcripcional y post-traduccional por parte de pequeños ARN no codificantes pero sí reguladores (miARN, siARN, PiARN o snoARN) constituyen la clave del proceso de transcripción y expresión del ADN en un fenotipo concreto. Las proteínas y el ARN forman una serie de redes que afectan a la expresión del ADN. En este sentido, otra de las características de la *Etapa Post-Genómica* es que 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).

Inconmensurabilidad y cambio del paradigma de la Teoría Genética Molecular y la Nueva Teoría de Procesos Moleculares y.

Llegamos ahora al punto central de nuestra investigación. Recordemos que la pregunta que nos hacíamos era si la investigación contemporánea en Genética, la llamada *Post-Genómica*, o también *Nueva Teoría de Procesos Moleculares*, puede considerarse como un cambio de paradigma científico. ¿Podemos decir que estamos asistiendo -o empezando a asistir- a una cierta revolución científica? Nos referiremos a esta cuestión como la cuestión central.

La contestación a esta cuestión exigiría un estudio detallado que los límites de extensión de este trabajo no permiten desarrollar, pero plantearemos aquí el “plan de ruta” en forma de una serie de cuestiones y posibles respuestas, cuyo análisis permitiría resolver la cuestión central. La investigación científica se encuentra en este momento en pleno proceso de desarrollo entre la era genómica y la Post-Genómica, y resulta quizás precipitado responder a la pregunta central. Para poder determinar

⁶ 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/>

⁷ Además de la mencionada cita de referencia (Harrow y col., 2012), es necesario indicar que los resultados del proyecto ENCODE fueron publicados simultáneamente 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>).

si debe hablarse de una sofisticación o ampliación de la *Teoría Genética Molecular* o si es posible decir que se puede estar dando una revolución científica es necesario que se consoliden resultados, y se precise el significado de los términos. Por ello, creemos que son dos las cuestiones que habría que revisar para responder a la cuestión central, y son tres las respuestas que pueden darse a la misma dependiendo de los resultados que se obtengan al explorar las tres cuestiones. En primer lugar, sería necesario analizar los cuatro componentes con los que Kuhn caracterizó los paradigmas científicos en el *Apéndice* de la segunda edición de su libro (Marcum 2012). Como se ha indicado más arriba, según Kuhn la *ciencia normal* es el período durante el cual una comunidad científica lleva a cabo el desarrollo de ciertas investigaciones bajo el paraguas de un paradigma compartido articulado en cuatro componentes: (i) *generalizaciones simbólicas* o *principios guía*, que son fórmulas muy generales que en principio pueden ser expresadas en una forma lógica recurriendo a variables; estas generalizaciones son los componentes formales o casi-formales de la matriz disciplinaria, y no tienen por qué tener un componente empírico. Las generalizaciones simbólicas son parecidas a las leyes de la naturaleza, y tienen por tanto la función propia de las leyes dentro de las teorías científicas, pero tienen además otras funciones, como son por ejemplo expresar definiciones de algunos de los símbolos que incluyen. Las revoluciones científicas conllevan el abandono de generalizaciones que pueden incluso haber tenido funciones definitorias (Kuhn 1973, 182-184). (ii) Los *modelos* de tipo *heurístico* u *ontológico* son conjuntos de creencias que tienen, entre otras, la función de ofrecer marcos o conceptos lógico-ontológicos o analogías y metáforas que sirvan como arquitectura de la teoría (Kuhn 1973, 184). (iii) Los *valores normativos*, serían los criterios de valoración empleados por los investigadores, en especial los epistémicos, como la simplicidad, precisión, carácter cuantitativo de las predicciones, consistencia, plausibilidad, y compatibilidad con otras teorías, entre otros; y otros como su utilidad social. Los valores normativos plantean una cuestión interesante y que dificulta la evaluación de la cuestión central, y es que aunque los valores sean compartidos por la comunidad científica, la aplicación de los mismos a los casos concretos, y por tanto los juicios valorativos particulares, dependen de los individuos concretos (Kuhn 1973, 184-185). El último componente es el más importante, (iv) los *ejemplares*, que serían los casos concretos de los que da cuenta la teoría, los casos a los que se aplica, y que Kuhn describe como los problemas y soluciones concretas que los estudiantes encuentran en su formación científica, ya sea en laboratorios, ejercicios o apéndices de libros. El paradigma permite reconocer los ejemplos o situaciones como parecidas entre sí, como casos para la aplicación de la misma ley o definición (Kuhn 1973, 187-191).

Se trataría entonces de establecer si estos componentes se mantienen en la evolución a que estamos asistiendo en la era *Post-Genómica*. En el caso de las (i) *generalizaciones simbólicas*, la Genética no tiene generalizaciones claramente expresadas en formas lógicas como las tiene la Física, pero podemos encontrar elementos análogos que podrían caer dentro de este componente. La cuestión sería si el *DCBM* (ADN – ARN – Proteína) puede ser considerado como una de tales generalizaciones, y en qué sentido las anomalías del dogma conllevan un cambio esencial al paradigma. En relación con el segundo componente, (ii) los *modelos* de tipo *heurístico* u *ontológico* incluirían, por ejemplo, consideraciones acerca del concepto de *gen*.

Los (iii) *valores normativos* no son relevantes para nuestros propósitos, puesto que tienden a permanecer estables a través de los cambios de paradigma⁸. Finalmente, en cuanto a los (iv) *ejemplares* la cuestión sería si es posible (o no) ver los nuevos ejemplares de una manera parecida a como se veían los viejos, si cabe incluirlos bajo las mismas generalizaciones o definiciones. Entre estos nuevos *ejemplares* de la *Post-Genómica* que en parte no se explicarían mediante la *Teoría Genética Clásica* o *Molecular* destacaríamos las mutaciones adaptativas del ADN en respuesta a condiciones medioambientales adversas (Henikoff 2005), las variaciones epigenéticas del genoma (metilación del ADN y las histonas que lo envuelven) (Berger y col. 2009) o la herencia epigenética entre generaciones (Daxinger y Whitelaw 2010). Estos *ejemplares* han sido también discutidos como elementos claves en el cambio de concepto de *gen* (Griffiths y Stotz 2006; Gerstein y col. 2007; Knight 2007; Portin 2015).

En segundo lugar, habría que atender a la cuestión de la *inconmensurabilidad* en las tres dimensiones que hemos presentado antes. En primer lugar, nos debemos preguntar si el conjunto de problemas estudiados por la Genética molecular ha variado, y si el nuevo conjunto incluye los anteriores o excluye alguno de ellos; en segundo lugar, habría que atender al significado de los términos, y sobre todo a si es posible una traducción de las afirmaciones de una teoría en la otra. Finalmente, habría que atender a la dimensión más ontológica, si los defensores del viejo paradigma (molecular) y del nuevo (postgenómico) están viendo lo mismo o están viendo cosas distintas y en distintas relaciones, y a si esas diferencias entrañan incompatibilidades.

Dependiendo de la respuesta que demos al mapa de cuestiones que acabamos de plantear se abren tres posibles respuestas a la cuestión central. Una primera respuesta radical sería que se está dando una revolución científica mayor propiamente dicha; una segunda sería que la revolución científica que se está dando es de las que Khun considera de menor escala, es decir, en una comunidad reducida de científicos, y en un ámbito de problemas muy específico, que sería la regulación de la expresión génica; y finalmente una tercera que sería el rechazo de la hipótesis de la existencia de *inconmensurabilidad* y cambio de paradigma para aceptar más bien que lo que se da es una sofisticación del paradigma de la *Genética Molecular*, y que no estaríamos por tanto ante un cambio de paradigma, sino ante un periodo de revisión de la ciencia normal (*Genética Molecular*), en el que se introducen nuevos conceptos que no son incompatibles con los establecidos. Como hemos dicho antes, la tarea de dar una respuesta precisa a esta cuestión y es preciso esperar a que los resultados científicos estén más consolidados. Sin embargo es posible apuntar algunas consideraciones que permiten pensar en cambios importantes en la *Teoría Genética* y defender al menos la plausibilidad a que nos referíamos. En primer lugar, se podría destacar la presencia de anomalías en la *Genética Molecular*, en particular las derivadas de los fenómenos de expresión génica que entrañan un cuestionamiento del *DCBM*. En segundo lugar, la reflexión contemporánea tanto por parte de biólogos como por parte de filósofos de la *Biología* muestra que podría estarse dando un cambio conceptual de importancia

⁸ Algunos ejemplos de valores de carácter social, serían por ejemplo el impacto de la genética en la agricultura, ganadería y medicina; pero no solo, ya que también incluirían valores económicos como el rendimiento que puede generarse gracias a la biotecnología.

(Dupré 2004). Neumann-Held (2001), por ejemplo, propuso un cambio en el estatus ontológico del *gen* pasando de ser considerado una *sustancia* o entidad (un fragmento molecular) a ser considerado un *proceso*. En un sentido similar Brigandt (2010a) describe un nuevo concepto de *gen* dentro de la nueva *Etapa Post-Genómica* que denomina *concepto molecular contemporáneo de gen*. Y Gerstein se refiere a un nuevo *gen* post-genómico muchos más rico y sofisticado que el anterior *gen* molecular (Gerstein y col. 2007).

Otros autores, sin embargo, prefieren continuar con el concepto “clásico” de *gen* por motivos funcionales. Burian (2004) así lo defiende cuando considera necesario 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 biológicas⁹, mucha de ella basada en este concepto “nominal” de *gen* sería motivo, según Burian, más que suficiente para mantener el concepto, sin que se justifique de esta manera la idea de un cambio de paradigma. Más recientemente Portin (2015) plantea el cambio de este concepto de *gen* como fragmento de DNA a un concepto más amplio implicando diferentes moléculas de ADN, ARN y proteínas.

El nuevo concepto del *gen* como proceso se aplica en el proyecto ENCODE, que ha reconsiderado el papel del ARN frente al ADN (Harrow y col. 2012). Los nuevos resultados en la investigación inciden en la importancia de todos los tipos de ARN en la expresión final de todo el ADN (incluyendo el mal denominado 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.

Conclusiones

Según Kuhn los periodos de ciencia normal pueden prolongarse durante largos períodos de tiempo, 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 dar con un nuevo paradigma. Este proceso de crisis puede durar años o décadas y va produciendo una migración de científicos de un paradigma antiguo a otro nuevo.

En estos momentos de la llamada *Etapa Post-Genómica*, nos encontramos ante una situación de nuevos descubrimientos y reconceptualización de nociones clave que tiene algunas semejanzas con 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 *Etapa 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

⁹ 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.

donde se hace un mayor hincapié en el estudio del ARN y los procesos de regulación post-transcripcional y post-traducciona donde intervienen diferentes tipos de ARN tanto codificante (el que pasa a mRNA y proteína) como no codificante (que regula al ARN codificante). En este contexto el gen parece ser mejor conceptualizado como *proceso*, o conjunto de interacciones y procesos, incluyendo distintas moléculas, que como una molécula o parte de la misma. 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 directa sino que es algo indirecto, mucho más complejo y mediado por diferentes agentes (proteínas y ARNs) no determinados solamente por el fragmento de ADN.

Sin embargo la nueva *Teoría de Procesos Moleculares*, que tiene un carácter mucho más pluralista, sistemático y holista, así como un mayor grado de complejidad en comparación con las previas *Teoría Genéticas Clásica* y *Molecular* aún no está definida.

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, 90-97.
- BECHTEL, W. (2008). *Discovering cell mechanisms. The creation of modern cell biology*. Ed. Cambridge Studies in Philosophy and Biology, Cambridge, Reino Unido.
- BERGER, S.L. & KOUZARIDES, T. & SHIEKHATTAR, R. & SHILATIFARD, A. (2009). «An operational definition of epigenetics». *Genes Development* 23, 781-783.
- BRETT, D. & KEMMNER, W. & KOCH, G. & ROEFZAAD, C. & GROSS, S. & SCHLAG, P.M. (2001). «A rapid bioinformatic method identifies novel genes with direct clinical relevance to colon cancer». *Oncogene* 20, 4581-4585.
- BRIGANDT, I. (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: Toward an epistemology of explanatory integration in biology». *Erkenntnis* 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, 21 - 42.

- BURIAN, R.M. (2004). «Molecular epigenesis, Molecular pleiotropy, and Molecular Gene Definitions». *History of Philosophy of the Life Science* 26, 59–80.
- 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».
- 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.
- 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.
- DAXINGER, L. & WHITELAW, E. (2010). «Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers». *Genome Research* 20, 1623-1628.
- DUPRÉ, J. (1993). *The Disorder of Things: Metaphysical Foundations of the Disunity of Science*, Cambridge, MA: Harvard University Press.
- DUPRÉ, J. (2004). «Understanding contemporary Genomics», *Perspectives on Science* 12, 320-338.
- DUPRÉ, B. (2010). *50 Cosas que hay que saber sobre Filosofía*. Traducción de Elisenda Julibert. Editorial Ariel. Barcelona.
- FEYERABEND, P. (1962). *Explanation, Reduction and Empiricism*. En H. Feigl y G. Maxwell (eds.) *Minnesota Studies in The Philosophy of Science*. Vol. III, 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, 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. & 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. (2006). «Genes in the postgenomic era». *Theor Med Biotechnology* 27, 499-521.
- GRIFFITHS, P. & STOTZ, K. (2013). *Genetics and Philosophy. An Introduction*. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido.

- HARROW, J. & FRANKISH, A. & GONZÁLEZ, J. & TAPARINI, E. & col. (2012). «GENCODE: The human genome annotation for the ENCODE project». *Genome Research* 22, 1760–1774.
- HEATHER, D (2014). «Pure science and the problem of progress». *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 46, 55-63.
- HEMPEL, C.G. & OPPENHEIM, P. (1948). «Studies in the Logic of Explanation». *Philosophy of Science* 15, 135-175.
- HEMPEL, C.G. (1966). *Philosophy of Natural Science*, Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
- HENIKOFF, S. (2005). «Rapid changes in plant genomes». *The Plant Cell* 17, 2852-2855.
- 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.
- JOHANNSEN, W. (1909). *Elemente der exakten Erbichkeitslehre*. Ed. Gustav Fischer. Jena, Alemania.
- KITCHER, P.S. (1992). «Gene: Current Usages». En E. Keller and L Lloyd (eds.), *Keywords in Evolutionary Biology*, Cambridge, MA: Harvard University Press, 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.
- KNIGHT, R. (2007). «Reports of the death of the gene are greatly exaggerated». *Biology and Philosophy* 22, 293-306.
- 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*. 2ª ed. 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. (1982). «Commensurability, Comparability, Communicability», *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, 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.
- LEE, R.C. & FEINBAUM, R.L. & AMBROS, V. (1993). «The *C-elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14*». *Cell* 75, 843–854.
- MARCUM, J.A. (2012). «From paradigm to disciplinary matrix and exemplar». En *Kuhn's The Structure of Scientific Revolutions Revisited*. Ed. Vasso Kindi y Theodore Arabatzis. Ed. Routledge, Nueva York, EEUU, 41-63.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, P. & Sánchez-Pérez, R. & 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.
- MASTERMAN, M. (1972). «The nature of paradigm», en Lakatos y Mugave (eds.) *Criticism and the growth of knowledge*. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido, 59-89.
- 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* 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.
- MOULINES, C.U. (2015). *Popper y Kuhn. Dos gigantes de la filosofía de la ciencia del Siglo XX*. Ed. Batiscafo. Madrid, España.
- NAGEL, E. (1961). *The structure of Science: Problems in the Logic of Scientific Explanation*. Ed. Routledge and Kegan Paul. London, Reino Unido.
- 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, Dordrecht. Alemania.
- OLBY, R. C. (1966). *Origins of Mendelism*. Ed. Schocken Books, Nueva York.
- POPPER, K. (1962). *Lógica de la Investigación Científica*. Ed. Tecnos, Madrid.
- PORTIN, P. (1993). «The Concept of the Gene: Short History and Present Status». *The Quarterly Review of Biology* 68: 173-223.

- PORTIN, P. (2015). «The Development of Genetics in the Light of Thomas Kuhn's Theory of Scientific Revolutions». *Recent Advances in DNA & Gene Sequences* 9, 1-12.
- RESCHER, N. (1994). *Los límites de la ciencia*. Ed. Tecnos, Madrid.
- RILEY, M. & PARDEE, A.B. & JACOB, F. & 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.
- SCHAFFNER, K.H. (1967). «Approaches to Reduction». *Philosophy of Science* 34: 137-147.
- STOTZ, K.C. & BOSTANCI, A. & GRIFFITHS, P.E. (2006). «Tracking the shift to 'postgenomics'». *Community Genetics* 9, 190-196.
- STROHMAN, R.C. (1997). «The coming kuhnian revolution in biology». *Nature Biotechnology* 15, 194-200.
- TOULMIN, S. (1953). *The philosophy 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.