

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

FACULTAD DE FILOSOFÍA

Departamento de Lógica, Historia y Filosofía de la Ciencia



TESIS DOCTORAL

LA RELACIÓN ENTRE EL REDUCCIONISMO Y LA BIOLOGÍA:

ANÁLISIS FILOSÓFICO EN EL CONTEXTO DE

LA GENÉTICA, LA EVOLUCION Y EL DESARROLLO

JOAN RIERA PABÓN

Sant Celoni, 2014

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

FACULTAD DE FILOSOFÍA

Departamento de Lógica, Historia y Filosofía de la Ciencia

LA RELACIÓN ENTRE EL REDUCCIONISMO Y LA BIOLOGÍA: ANÁLISIS

FILOSÓFICO EN EL CONTEXTO DE

LA GENÉTICA, LA EVOLUCION Y EL DESARROLLO

JOAN RIERA PABÓN

Dr. Ciencias Biológicas (UAB)

DEA Lógica, Historia y Filosofía de la Ciencia (UNED)

Director de Tesis:

Dr. Andrés Moya Simarro

Tutor de Tesis:

Dr. David Teira Serrano

Dept. de Genètica,
Institut Cavanilles de Biodiversitat i
Biologia Evolutiva,
Universitat de València

Depto. Lógica, Historia y
Filosofía de la Ciencia,
UNED

Si la ciencia evoluciona es, por lo general, porque un aspecto todavía desconocido de las cosas se desvela de pronto, y no siempre como consecuencia de la aparición de un equipo material nuevo, sino gracias a una manera nueva de examinar los objetos, de considerarlos bajo un ángulo nuevo.

François Jacob. El juego de lo posible.

A veces creo que hay vida en otros planetas, y a veces creo que no. En cualquiera de los dos casos la conclusión es asombrosa.

Carl Sagan.

Per en Joan i la Júlia...

dues estrelles en el meu cel.

ÍNDICE

Agradecimientos	iv
------------------------------	----

Lista de figuras	v
-------------------------------	---

INTRODUCCIÓN	1
---------------------------	---

CAPÍTULO I. Reduccionismo, modelos de reducción y biología

1.1 INTRODUCCIÓN.....	9
1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	11
1.3 PLANTEANDO EL PROBLEMA.....	15
1.4 CENTRANDO EL PROBLEMA: CATEGORÍAS DE REDUCCIONISMO.....	20
1.5 MODELOS DE REDUCCIÓN.....	27
1.5.1 MODELOS DE REDUCCIÓN TEÓRICA.....	29
1.5.1.1 El modelo de Nagel y las correcciones de Schaffner.....	30
1.5.1.2 Biología y leyes.....	37
1.5.1.3 El modelo de Kuipers.....	42
1.5.2 MODELOS DE REDUCCION EXPLICATIVA.....	47
1.5.2.1 Los modelos de Kauffman y de Weber.....	48
1.5.2.2 El modelo funcional de Wimsatt.....	50
1.5.2.3 El modelo de Sarkar.....	57
1.6 CONCLUSIONES.....	68

CAPÍTULO II. El consenso antirreduccionista

2.1 INTRODUCCIÓN.....	70
2.2 EL MODELO DE ONTOLOGÍA POR NIVELES.....	71
2.3 LOS <i>GORY DETAILS</i> DE KITCHER.....	75
2.4 LA REALIZABILIDAD MÚLTIPLE.....	80
2.5 LA TEORÍA DE LA EMERGENCIA.....	88
2.6 CONCLUSIONES.....	95

CAPÍTULO III. El nuevo mecanicismo

3.1	INTRODUCCIÓN	96
3.2	CONSIDERACIONES FILOSÓFICAS CLÁSICAS.....	97
3.3	CONSIDERACIONES FILOSÓFICAS NUEVAS.....	100
3.4	LOS NEOMECHANICISTAS.....	106
3.4.1	Definición de mecanicismo	111
3.4.1.1	La propuesta de Machamer, Darden y Craver.....	112
3.4.1.2	La propuesta de Glennan.....	115
3.4.1.3	La propuesta de Bechtel	120
3.4.2	Otros aspectos a considerar.....	131
3.5	¿PLURALISMO EXPLICATIVO O ALGO MÁS?.....	138
3.6	CONCLUSIONES.....	143

CAPÍTULO IV. Reduccionismo, genética y biología molecular

4.1	INTRODUCCIÓN	145
4.2	DOS GENÉTICAS, UNA GENÉTICA.....	146
4.2.1	Genética clásica	146
4.2.2	Genética molecular	156
4.2.3	¿Reducción, eliminación o extensión?.....	161
4.3	BIOLOGÍA MOLECULAR.....	170
4.3.1	Una nueva forma de ver las cosas	170
4.3.2	Una pequeña gran historia	174
4.3.3	Demasiado ruido para poco reduccionismo.....	185
4.4	CONCLUSIONES.....	189

CAPÍTULO V. La necesidad del gen. Epigénesis y evolución

5.1	INTRODUCCIÓN	193
5.2	TRES LETRAS HUÉRFANAS DE CONCEPTO	194
5.3	EPIGENÉTICA SIN ADITIVOS	206
5.4	LA TENTACIÓN NEO-LAMARCKISTA	216
5.5	CONCLUSIONES.....	224

CAPÍTULO VI. Evolución y desarrollo: siempre en clave de polémica

6.1	INTRODUCCIÓN	226
6.2	UNA CONFLUENCIA FRUCTÍFERA.....	226
6.3	UNA CONFLUENCIA EN CONSTRUCCIÓN.....	232
6.3.1	La biología evolutiva del desarrollo (Evo-Devo) y sus matices	235
6.3.1.1	Fundamentos de la Evo-Devo.....	235
6.3.1.2	Dos aproximaciones y las dimensiones de la evolución.....	240
6.3.1.3	Un programa necesario y sus constricciones.....	248
6.3.1.4	La caja de herramientas del desarrollo.....	267
6.4	CONCLUSIONES.....	272

CAPÍTULO VII. Tocados por la biología molecular: presente y futuro

7.1	INTRODUCCIÓN	275
7.2	CAMINANDO ENTRE “ÓMICAS”: LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS.....	277
7.3	UNA CONSECUENCIA INEVITABLE: LA BIOLOGÍA SINTÉTICA	282
7.3.1	Orígenes y concepto	282
7.3.2	Fundamentos.....	284
7.3.3	¿Demasiadas expectativas?	289
7.4	CONCLUSIONES.....	292

RECAPITULACIÓN Y CONCLUSIONES FINALES	294
--	------------

BIBLIOGRAFÍA.....	298
--------------------------	------------

AGRADECIMIENTOS

Cuando hace seis años empecé este proyecto poco me podía imaginar que algún día estaría escribiendo estas líneas. Lo que empezó siendo un paseo motivado por una buena dosis de curiosidad y algo de entretenimiento se acabó convirtiendo, con el paso del tiempo, en una travesía con unos claros objetivos. Los que amamos la ciencia lo sabemos muy bien.

Estos son la segunda tesis y los segundos agradecimientos que escribo y, al igual que hace 20 años, no es nada fácil concentrar tanto en tan poco, a pesar de que este ensayo se haya gestado esta vez lejos del laboratorio y, en consecuencia, en una atmósfera mucho menos concurrida. No obstante, siempre hay personas a las que agradecer algo.

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Andrés Moya sus consejos, orientaciones y, en definitiva, su implicación, atendiendo con prontitud mis dudas e inseguridades. A él le debo, en buena medida, que haya retomado mi vinculación con el mundo universitario. En segundo lugar, mis agradecimientos para con el Profesor David Teira por sus consejos sobre la estructura del ensayo en un momento que fue crítico, cuando ya había escrito una tercera parte del mismo, lo que ayudó mucho a clarificar la estructura de lo que quedaba por venir, así como sus indicaciones sobre estilo en lengua castellana: ahora sé mucho más de lo que sabía. Por otro lado quiero agradecer a algunos de mis compañeros, como Magda, Sandra, Àlex, Carme o Marçal, su interés por la marcha del proyecto. La simple pregunta de “¿cómo lo llevas?” ya suponía un golpecito en la espalda.

Finalment, i molt més important, tot el meu agraïment i estimació per a la meva família, pel seu suport incondicional sense el qual viatjaria errant per aquesta vida: per la meva companya Mònica, que sempre està al meu costat en tot; pels meus fills, el Joan i la Júlia, les dues ninetes dels meus ulls; i pels meus pares, atents i implicats. Sense ells, aquest projecte difícilment hauria vist la llum.

Gràcies a tots.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Dibujo de Roux de experimentos de segmentación de embrión de rana (p. 14).
- Figura 2.** Niveles de organización y disciplinas científicas asociadas (p. 16).
- Figura 3.** Reducción teórica de Schaffner (p. 32).
- Figura 4.** Tipos de reducción que surgen del modelo de Kuipers (p. 46).
- Figura 5.** Relación entre las reducciones inter e intraniveles de Wimsatt (p. 56).
- Figura 6.** Ejemplo de representación gráfica jerárquica abstracta de Sarkar: relación alelo-fenotipo (p. 61).
- Figura 7.** Ejemplo de representación jerárquica espacial de Sarkar: operón lactosa de Jacob y Monod (p. 62).
- Figura 8.** Posible ruta causal para la selección de los componentes de un mecanismo (p. 134).
- Figura 9.** Establecimiento de correlaciones y rutas causales para la relevancia constitutiva de un mecanismo (p. 135).
- Figura 10.** Dibujo de Flemming del 1882 mostrando la mitosis y la citocinesis (p. 146).
- Figura 11.** Esquema de la conceptualización escalonada desde los factores mendelianos hasta la secuencia de bases del DNA (p. 149).
- Figura 12.** Mapa genético de *Drosophila* (p. 151).
- Figura 13.** Articulación de Sarkar entre las jerarquías genética y física (p. 163).
- Figura 14.** Portada de la publicación en 1935 del trabajo de Timoféeff-Ressovsky, Zimmer y Delbrück sobre los efectos mutagénicos de los rayos X (p. 176).
- Figura 15.** Bacteriófagos adheridos a una célula d'*E. coli* (p. 178).
- Figura 16.** Paisaje epigenético de Waddington (p. 206).
- Figura 17.** Niveles de empaquetamiento de la cromatina (p. 208).
- Figura 18.** Eucromatina y heterocromatina (p. 209).
- Figura 19.** Relación conceptual entre el genoma, los epigenomas y la diferenciación celular (p. 213).

- Figura 20.** Grandes cuestiones de la investigación epigenética (p. 215).
- Figura 21.** Desarrollo, evolución y Evo-Devo: niveles de causación (p. 235).
- Figura 22.** Dimensiones explicativas de la teoría de la evolución (p. 244).
- Figura 23.** El triángulo adaptativo y el énfasis explicativo del neodarwinismo (p. 248).
- Figura 24.** Fenotipo imposible (p. 255).
- Figura 25.** Las constricciones y su relación con las contingencias evolutivas (p. 260).
- Figura 26.** El morfoespacio (p. 261).
- Figura 27.** El triángulo adaptativo y el énfasis explicativo de la Evo-Devo (p. 266).
- Figura 28.** Organización de la expresión de los genes *Hox* en *Drosophila*, anfibio y ratón (p. 268).

INTRODUCCIÓN

Un rápido vistazo al mundo que nos rodea y del que formamos parte nos hace rápidamente percatar de la existencia de unos raros objetos llamados seres vivos, el funcionamiento de los cuales difiere en mucho al del resto de la materia que conforma la realidad. Y es que resulta que tales objetos tienen vida. Sin embargo esta aparente simplicidad esconde todo un universo de preguntas que ha dado lugar a ríos de tinta, a un duro trabajo de investigación y a muchas preguntas aún abiertas. ¿Qué es la vida? ¿Cómo se originó? ¿Cómo evolucionó? son algunas de las cuestiones que, a su vez, tienen una formulación paralela: ¿qué es la ciencia y cómo evoluciona?

Desde los cuatro elementos presocráticos como constituyentes del mundo natural hasta la llegada de la clonación existe un indiscutible continuo en el avance del conocimiento científico del mundo biológico, un continuo sin embargo no lineal. La teoría celular de Schleiden y Schwann, la célula como unidad anatómica, funcional y reproductora de los seres vivos, tiene solamente 150 años de edad. Es una teoría muy, muy joven, mucho más que los *Philosophiae naturalis principia mathematica* de Newton de 1687, pero no por ello es ni mucho menos una teoría inmadura. Lo que ocurre es que 150 años median entre el no saber prácticamente nada acerca de los seres vivos y el disponer de profundos aunque no definitivos conocimientos genéticos y bioquímicos que están alumbrando el oscuro mundo del desarrollo embriológico o que nos permiten ver la evolución con mucha más precisión, incluso en periodos previos a la existencia de los primeros fósiles.

La biología molecular sin duda alguna ha sido y todavía es una de las grandes responsables del crecimiento exponencial del conocimiento sobre la realidad biológica. Son muchas las disciplinas de la biología que han sido molecularizadas y ello ha redundado en un enorme avance de los conocimientos. Se podría afirmar que tal fecundidad es simplemente una consecuencia directa de la invención y

mejora de las técnicas físico-químicas. Pero hay algo más en el paso decisivo de aplicar tal tecnología en la investigación biológica y ese ingrediente es una determinada *actitud* con unos claros *objetivos*: el descubrimiento de las causas de los fenómenos biológicos y su descripción en términos de mayor claridad y precisión. En consecuencia, la intensidad de tal actitud determinará el grado de profundidad en la respuesta. Todo ello es simplemente una cuestión de órdenes de magnitud. Por ejemplo, podemos abordar el estudio de la contracción muscular desde una perspectiva macroscópica; esto es, la descripción al nivel observacional más básico del fenómeno en cuestión o descender diversos órdenes de magnitud para esclarecer qué ocurre a nivel celular y molecular. Tal descenso nos proporciona más allá de toda duda razonable una mayor precisión y riqueza en la comprensión y descripción del fenómeno. ¿Es esto reduccionismo? Sí y no. Sí en tanto en cuanto hemos descendido metodológica y explicativamente al oportuno nivel (e internivel) ontológico para explicar un fenómeno de un nivel superior. Pero *no* es el reduccionismo que el antirreduccionismo tanto se afana en criticar. No es un reduccionismo absoluto porque el descenso no continúa. Todo el mundo estará de acuerdo en que explicar la contracción muscular en términos de partículas subatómicas puede ser, además de muy difícil, poco operativo en cuanto al resultado, por no decir ridículo. Uno tiene que saber cuándo y dónde hay que parar. Ningún investigador que se precie se conformará con una explicación poco detallada de un fenómeno o innecesariamente adornada con detalles que, por muy profundos que sean, no aportan un mayor conocimiento del asunto. Sin embargo guste o no, la idea (¿ideal?) del reduccionismo ha sido y es una constante en el quehacer científico y tal afirmación debería, en mayor o menor grado, ser aceptada.

Es innegable que el método reduccionista ha conformado la mayor parte de la ciencia del pasado siglo y sigue aún vigente, con matices si se quiere, pero vigente al fin y al cabo. No obstante tal aproximación a la investigación, ya sea metodológica, epistemológica o de otro tipo, especialmente en el seno de la biología, está sufriendo la crítica no precisamente constructiva de los llamados holistas, los de “el todo es más que la suma de las partes”, hasta el punto en que se

usa reduccionista como calificativo sinónimo de simplista. Desafortunadamente, expresiones del tipo “nueva biología”, “el fracaso del reduccionismo”, “necesidad de un nuevo programa” son habituales en la reciente literatura. Tal postura es el producto, entre otras cosas, de una lectura radical de lo que significa el reduccionismo y del uso descuidado y abusivo del fenómeno de la emergencia de las propiedades biológicas como mero justificante del holismo antirreduccionista. Los holistas tienen que admitir -pero no pueden hacerlo- que el reduccionismo que están atacando no es el reduccionismo equilibrado y prudente con el que trabajan los científicos.

La biología molecular es una empresa sumamente exitosa, no exenta sin embargo de algunos fracasos. Pero la historia nos enseña que todas las disciplinas biológicas que han sido tocadas por la biología molecular han experimentado la transición de un estado de enquistamiento a uno de enorme dinamismo experimental y fructífero en resultados. La inmunología, la virología, la microbiología, la fisiología, la genética, la embriología y en menor grado la bioquímica son testimonios por excelencia de esta transformación. ¿Por qué no la evolución? La biología molecular cuenta entre sus éxitos la caracterización de los componentes y de los mecanismos que hacen posible la existencia y la reproducción de los seres vivos. Y esto no es poco, es mucho. No son meros datos ni *inputs* para nuevas biologías. Es biología en sí misma, en su estado puro, y ninguna aproximación holista hubiera conseguido tal éxito. A su vez, la propia biología molecular ha sufrido cambios por el contacto con las otras disciplinas biológicas, cambios que la enriquecen y la alejan más si cabe del reduccionismo erróneo con el que la siguen etiquetando. Por cierto, cuando antes hemos nombrado la evolución, ¿cuál es la imagen que nos viene a la mente?, ¿la evolución de las aves?, ¿la de los primeros animales pluricelulares?, ¿la aparición de las plantas con flores? Sin duda alguna son imágenes perfectamente legítimas pero que olvidan que millones de años antes de la evolución biológica eucariota ya funcionaba la evolución bacteriana. El establecimiento de la filogenia bacteriana y sus repercusiones en la comprensión evolutiva del genoma eucariota es el primer éxito de la aproximación de la biología molecular al estudio de la evolución, es el

encuentro feliz de cuando los extremos, el molecular y el evolutivo, se tocan. El no otorgar a este hecho la importancia que se merece es simplemente *eucariocentrismo*.

La relación genotipo-fenotipo es uno de los mejores ejemplos en los que del éxito se ha pasado al fracaso (¿fracaso?) y de nuevo al éxito. La primera caracterización funcional de los genes, la famosa “un gen, una enzima” de Beadle y Tatum de los años 50, ofreció un primer hilo conductor en la investigación del mapeo genotipo-fenotipo¹. ¿Nos ha de extrañar que la investigación siguiera este hilo conductor reduccionista cuando nada se sabía sobre la naturaleza del genoma, sobre la síntesis de proteínas y sobre la regulación de la expresión génica? Creemos que no. Todo ello enriqueció la comprensión del funcionamiento celular. Sin embargo en años posteriores se demostró que la relación de uno-a-uno entre gen y enzima no es tal en el mundo eucariota y esto no es precisamente una muestra de ningún fracaso de la teoría anterior, sino un ejemplo de éxito porque a partir de cierto hilo conductor se obtuvo un conocimiento mucho más cercano a la realidad. ¿Nos ha de extrañar también que en los años 60 se propusiera el primer modelo de regulación génica, el modelo de Jacob y Monod del operón bacteriano de la lactosa, y que los investigadores se ilusionaran y siguieran adelante con tal propuesta cuando nada se sabía de la regulación génica? Creemos que no, aunque posteriormente otros datos empíricos demostrasen que no era un modelo apropiado en eucariotas, sin embargo otra vez el establecimiento de un primer modelo supuso el poder dar los primeros pasos. A la vista de todo ello, ¿cómo valorar los resultados de la biología molecular del desarrollo? ¿Quién podía pronosticar que la reduccionista biología molecular formaría algún día parte del método de investigación y de la explicación del desarrollo embriológico? La defensa explícita en estos términos del éxito de la biología molecular ha sido

1. Esta hipótesis se basaba en el siguiente modelo de relación lineal: el fenotipo de un individuo es el fenotipo de sus células, el cual viene determinado por el metabolismo de las mismas. Las enzimas son las proteínas reguladoras del metabolismo, en el que también intervienen las proteínas estructurales. Como las proteínas están codificadas en los genes, el genotipo determina el metabolismo y en última instancia el fenotipo.

calificada a veces como *genocentrismo*. Esta es otra acusación injusta producto de confundir causas con condiciones necesarias: los genes son la causa del desarrollo, el cual necesita a su vez de otras condiciones necesarias, como las modificaciones epigenéticas, pero sin genes no hay desarrollo ni evolución. Al igual que en los eucariotas, en las bacterias también existen modificaciones epigenéticas, como las metilaciones. Sin embargo, mientras que los mutantes para estas señales son viables e incluso algunas de estas modificaciones se pierden en el transcurso de las generaciones, difícilmente serán viables los individuos mutantes para la mayoría de sus genes. Todo ello nos lleva a que no se debe confundir el respeto por los genes con la obsesión por los genes y posiblemente ningún biólogo ni filósofo de la biología que practique el reduccionismo moderado lo haga. Como veremos en el presente ensayo es más probable encontrar alguien que niegue la importancia de los genes que alguien que afirme que todo está en los genes.

A lo largo del texto precedente se han esbozado los objetivos sobre los que girará el ensayo. Planteamos la cuestión del reduccionismo como si fuera una *hipótesis nula* para el avance del conocimiento biológico y demostraremos que a pesar de los muchos intentos por refutar su alcance, tanto desde el ámbito ontológico como epistemológico, el reduccionismo persiste. Pretendemos hacer un análisis profundo del impacto del reduccionismo en la biología, exponer todo lo nuevo que ha ido apareciendo sobre este tema clásico de la filosofía de la ciencia y mostrar la repercusión que está teniendo en el estudio de la evolución y del desarrollo, dos de los campos más tradicionalmente holistas y en los que han tenido lugar algunos de los encontronazos más sonados y recientes entre reduccionistas y antirreduccionistas. Concretamente partiremos del análisis del reduccionismo en el seno de la genética, ya que es en esta disciplina donde surgieron la mayor parte de los argumentos de unos y otros, para posteriormente mostrar como el éxito del reduccionismo en la biología molecular nos ha permitido acceder a una comprensión más profunda de la evolución y el desarrollo de los seres vivos. También expondremos y analizaremos lo que se supone que son las tres contraposiciones por excelencia entre reduccionistas y antirreduccionistas: la reducción frente a la emergencia, la investigación a nivel del todo frente al análisis

de las partes y las explicaciones causales (entiéndase nomológico-deductivas, propias del reduccionismo de las ciencias físicas) frente a las explicaciones funcionales, curiosamente apropiadas estas últimas por los holistas a partir del nivel de organismo pero ignoradas sistemáticamente en los niveles inferiores de la organización, donde estas explicaciones toman la forma de explicación reductiva por mecanismos. Pretendemos demostrar que tales contraposiciones, en el fondo, no lo son tanto, o bien no existen, o bien no son tan extensas porque están localizadas en algunos aspectos muy concretos de la biología, o bien son un artefacto propio del marco analítico de la filosofía de la física, el cual fue convertido erróneamente por el positivismo lógico en el marco de trabajo de la filosofía de la ciencia. El ensayo tendrá una estructura por capítulos.

En el primer capítulo nos centraremos en la caracterización del reduccionismo, en cómo fue concebido por la filosofía neopositivista y modificado posteriormente, y analizaremos también si algunas de las versiones existentes es la más apropiada para lidiar con los fenómenos biológicos, especialmente en los campos de la genética clásica y molecular. Veremos como el concepto de ley es una de las raíces del problema del reduccionismo. Expondremos de una manera clara y concisa los principales modelos de reduccionismo, extendiéndonos en aquellos que más se ajustan a la práctica de laboratorio. Con ello pretendemos dar una visión global que permita poner algo de orden en un tema que el propio tiempo y las idas y venidas de los diversos autores se han encargado de enmarañar sobremanera. Por último, este capítulo no tiene que ser considerado exclusivamente como una revisión bibliográfica del tema, sino que tiene que ser visto también como la base sobre la que se asienta la exposición de los capítulos siguientes.

En el segundo capítulo nos centraremos en el llamado consenso antirreduccionista, el cual pretendió desarmar la fortaleza del reduccionismo tomando como punto de partida de sus argumentos la complejidad de los seres vivos y la dificultad de reducir la genética clásica a la molecular. Veremos cómo a partir de una buena comprensión de lo que significa el reduccionismo los argumentos antirreduccionistas no son argumentos fuertes. Para llevar a cabo tal tarea partiremos del análisis del modelo de ontología por niveles y nos

ayudaremos de ejemplos suministrados por la propia biología molecular. Demostraremos como la nueva supuesta arma contra el reduccionismo, el emergentismo, no representa ningún problema para el primero.

Dado que por otra parte es un hecho que en la biología contemporánea abundan las explicaciones de tipo mecanicista, en el tercer capítulo expondremos las claves del Nuevo Mecanicismo, las propuestas existentes, su relación con el reduccionismo y defenderemos que esta forma de explicación es la más apropiada para el nivel molecular-celular. No obstante, y atendiendo al hecho de la enorme variedad de fenómenos biológicos existentes, necesitamos de otras formas de explicación y la articulación de las mismas se convierte en un reto para el futuro de esta ciencia. Exploraremos este aspecto al final del capítulo.

El análisis en un plano más concreto del reduccionismo dentro del contexto de la genética, sea esta clásica o molecular, lo llevaremos a cabo en el cuarto capítulo. Estudiaremos en profundidad qué clase de reduccionismo está implicado en ambas genéticas y las consecuencias ontológicas y epistemológicas que de ello derivan, tanto para cada una de estas dos disciplinas como para la relación entre ambas. Como secuela del análisis de la genética molecular, posteriormente daremos un breve paseo por la historia de la biología molecular con el objetivo de analizar y de defender la forma de reduccionismo practicada. Veremos cómo en sus aspectos fundacionales no está presente el tipo de reduccionismo asociado a las ciencias físicas.

En el capítulo V analizaremos el concepto vertebrador de la biología molecular -y de gran parte del resto de la biología-, el concepto de gen, y de todo aquello tan nuevo que se encuentra inmediatamente por encima del gen, la epigenética. Explicaremos qué significa que el concepto de gen esté en crisis y veremos como el gen, así como la epigenética, es usado por quienes quieren disminuir el papel causal de los genes o pretenden configurar una nueva teoría evolutiva.

El capítulo VI es una muestra del éxito de la biología molecular, precisamente en dos áreas de la biología tradicionalmente enfrentadas y que más han tardado en notar los efectos de la molecularización: la evolución y el desarrollo. Nos

centraremos en el análisis filosófico de la evolución desde la óptica de la ontogenia mediante las consideraciones que emanan de la disciplina de la biología evolutiva del desarrollo (Evo-Devo). El planteamiento de la Evo-Devo es interesante porque esta disciplina se configuró ya desde un principio como un campo abonado para la polémica, debido a que en ella confluyen enfoques y estrategias variopintos. No obstante, esta relativamente joven especialidad goza de una línea de investigación exitosa e institucionalizada basada en el estudio de los genes del desarrollo, lo que le ha supuesto un alud de críticas desde las posturas antirreduccionistas y antidarwinistas. Demostraremos que el éxito en el estudio del desarrollo es una muestra del éxito del programa reduccionista de la biología molecular, lo cual ha supuesto un trampolín que ha catapultado a la biología del desarrollo hacia el estudio de la evolución, campo que hasta hace muy poco estaba básicamente reservado a los genéticos de poblaciones, zoólogos y algún que otro filósofo de corte neodarwinista. Demostraremos como la Evo-Devo, desde una cierta perspectiva internalista, enriquece y mejora la Teoría Sintética de la evolución.

Finalmente, el séptimo y último capítulo se estructura con la vista puesta en el análisis del futuro más inmediato de la biología. Expondremos brevemente dos de las disciplinas más nuevas, la biología de sistemas y la biología sintética. Respecto la primera, aunque técnicamente esté naciendo, puede ya ser considerada en cierta medida como una evolución de la genómica de finales del siglo pasado y de la proteómica de principios del siglo presente. Examinaremos qué tipo de convergencia puede establecerse entre holismo y reduccionismo en el seno de la biología de sistemas, lo cual es un asunto de gran importancia para el análisis filosófico de la biología actual. Respecto la segunda, la biología sintética, a pesar de que se halla en un estado mucho más embrionario, de ella ya podemos apuntar que pretende el diseño de sistemas biológicos desde una perspectiva ingenieril, lo cual supone en sí mismo todo un reto para todo el cuerpo de conocimientos biológicos y técnicos.

CAPÍTULO I

Reduccionismo, modelos de reducción y biología

1.1 INTRODUCCIÓN

¿Qué lugar ocupa la biología en el seno de las ciencias experimentales? ¿Por qué, aun asumiendo una postura fisicalista, la biología no se parece a la física y en consecuencia no encaja bien en la filosofía de la ciencia de corte tradicional? ¿Es posible que necesitemos replantearnos algunos aspectos importantes de la filosofía de la ciencia actual para dar un mejor encaje a la filosofía de la biología? ¿En qué medida el concepto de ley de corte físico-matemático ha supuesto un problema para el análisis filosófico de la biología?

Con estas cuestiones iniciales queremos empezar la exposición de uno de los debates estrella en la filosofía de la ciencia durante los últimos cuarenta años, a saber, el del reduccionismo en su relación con las ciencias biológicas. Por su enorme extensión no es posible dar totalmente cuenta del mismo en un solo ensayo; simplemente pretendemos centrarnos en los puntos más importantes que atañen directamente a los objetivos generales de esta memoria.

Este debate ha sido muy intenso, sucediéndose hasta nuestros días las réplicas y contrarréplicas entre reduccionistas y holistas². Pero, ¿ha sido este un debate simétrico? Creemos que no, porque mientras que las estrategias reduccionistas llevan dando frutos innegables desde prácticamente el siglo XIX los holistas, a falta de una teoría unificada que los defina, se han limitado a elaborar argumentos

2. Debido a que gran parte de los holistas son antirreduccionistas, durante el largo recorrido del debate se ha asimilado holismo con antirreduccionismo cuando en realidad ambas posturas son diferentes. Nosotros seguiremos la misma tónica para ser el máximo de fieles a los argumentos que en su momento expusieron los autores aquí tratados. Sin embargo, cuando hablemos de la emergencia veremos explícitamente que existen posturas holistas compatibles con el reduccionismo.

antirreduccionistas para defender sus posturas. Los holistas están en la cara negativa del asunto porque tienen que demostrar que no está ocurriendo lo que los reduccionistas afirman que sí que está ocurriendo.

Por otra parte, analizando esta cuestión a partir de la ingente literatura generada, es muy legítima la sensación de que los reduccionistas y antirreduccionistas, aun usando los mismos términos, a veces no se han referido a los mismos aspectos ontológicos y epistemológicos. Ahora bien, ¿es tanta la supuesta contraposición entre holistas y reduccionistas o es *simplemente* una cuestión de detalle del estilo *yo pensé que tú pensabas...?*

En este capítulo expondremos los orígenes del reduccionismo, cómo fue inicialmente concebido por la filosofía de la ciencia y cómo entendemos los biólogos la relación entre el reduccionismo y la biología de laboratorio. Presentaremos sus tipologías y los principales modelos de reducción y defenderemos que la aproximación reduccionista a la biología no demanda la reducción a las ciencias físicas, tal y como se entendió durante gran parte del siglo pasado.

Veremos cómo buena parte del problema tiene que ver con el reduccionismo teórico, el cual se sustenta en el concepto de ley, y con el modelo de ontología por niveles, del que emanan dos aspectos diferentes de la discusión, el ontológico y el epistemológico. Defenderemos por un lado que el concepto actual de ley no es el apropiado para analizar las regularidades biológicas y por el otro sostendremos que los aspectos anteriormente citados han sido sistemáticamente confundidos en la discusión entre reduccionistas y antirreduccionistas, cosa que no tendría que haber ocurrido. En este sentido, defenderemos que del compromiso con el reduccionismo constitutivo no se puede deducir una defensa explícita de la reducción de las teorías y leyes de los niveles superiores de la organización; en otras palabras, sostendremos que si bien las propiedades de los niveles superiores están causalmente determinadas por las propiedades de los niveles inferiores, las primeras no son siempre explicables por las segundas. Todo ello nos lleva a otro factor no menos importante que está también en el núcleo del problema: la falta de una buena teoría sobre la causación y de lo que constituye una buena explicación.

Defenderemos que, debido a que los aspectos substantivos del reduccionismo son más importantes que los aspectos formales, la explicación reductiva del todo por las partes se perfila como una forma más idónea de explicación. Dicho en otras palabras, la idea central que defendemos es que las teorías científicas no son el mejor punto de partida para el análisis filosófico del reduccionismo y que hay que ir más allá de las mismas.

Finalmente constataremos que pueden existir posturas intermedias, con compromisos diversos respecto al reduccionismo, lo cual es un claro reflejo de la riqueza ontológica y epistemológica que nos brinda la biología.

1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde aproximadamente la segunda mitad del siglo XVI hasta bien entrada la Ilustración en el XVIII tiene lugar en el mundo occidental la llamada Revolución Científica³. Este amplio término nos sirve para encuadrar un periodo en el que la ciencia, sin romper definitivamente con la teología y la cosmovisión divina del universo, empieza a dar los primeros pasos hacia la modernidad alejándose lentamente del medioevo. En tal revolución sobresalen personajes como Copérnico, Galileo, Descartes, Linneo, Harvey, Newton o Priestley por citar a algunos, lo que supone que la humanidad empiece a investigar más o menos sistemáticamente campos del saber muy distintos con métodos muy diversos. Concretamente los grandes avances en física (mecánica) fomentan la aparición del *mecanicismo* como corriente filosófica de las investigaciones científicas. Así, desde la física con pocas matemáticas de las primeras leyes que rigen el movimiento de los astros hasta los *Philosophiae naturalis principia mathematica* de Newton de 1687, co-inventor conjuntamente con Leibniz de la poderosa herramienta del cálculo infinitesimal, se afianza la idea de que la naturaleza es una inmensa

3. No es un objetivo de este apartado dar cuenta detallada de este periodo de la historia de la ciencia, el cual, por su importancia y extensión, requeriría un trabajo aparte. Simplemente pretendemos dar una breve contextualización histórica para centrar el origen del reduccionismo. A tal efecto se ha seguido a Jahn *et al.* (1985) y a Solís y Sellés (2005).

máquina matematizable caracterizada básicamente por el movimiento y el choque de sus partes componentes. La religión católica, conjuntamente con fervientes creyentes y mecanicistas de la línea dura, como Descartes, Hobbes o Hooke, favorecieron activamente esta visión como contrapunto a la filosofía platónica del Renacimiento, porque las magias y fuerzas ocultas de esta última permitían el contacto directo del investigador con los espíritus de la naturaleza, y ello era peligroso porque eliminaba la trascendencia divina. En consecuencia, el mecanicismo de relojería natural con Dios como único agente activo iniciador y controlador del movimiento pasó a ser la tesis ontológica y epistemológica por excelencia de aquellos siglos.

También los seres vivos, incluido el hombre, pasaron a ser considerados como máquinas autoorganizadas por la acción de las leyes mecánicas, con sus tubos, filtros, bombas y fermentaciones⁴, lo cual no dejó de ser una clara reinterpretación de los arrinconados vitalismo aristotélico y iatroquimicismo⁵. Es más, Descartes (*Principia philosophiae*, 1644; *Le monde, ou traité de la lumière*, publicado póstumamente en 1664) elaboró una versión más radical del mecanicismo al eliminar de las explicaciones las fuerzas vitales y los principios activos renacentistas, substituyéndolos por el movimiento de la mecánica corpuscular. Esto es importante porque es precisamente en esta línea de pensamiento donde podemos ubicar las raíces del *reduccionismo*, en tanto en cuanto estaban implícitas dos asunciones en las explicaciones mecanicistas (Sarkar, 2001):

- (1) Que los fenómenos de un dominio (el biológico) podían ser explicados sobre la base de los principios de otro dominio (el físico).

4. Las reacciones de fermentación eran interpretadas como procesos mecánicos de choques entre partes infinitamente pequeñas.

5. Aristóteles sostenía que los seres vivos estaban formados por materia y por una fuerza vital concedida por el creador. Los iatroquímicos, un tipo de alquimistas seguidores de Paracelso, aunaron la visión mágica de la naturaleza con la elaboración de medicinas de origen inorgánico.

- (2) Que el sistema explicado era visto jerárquicamente como un fenómeno perteneciente a un nivel que podía ser explicado a partir de los principios operativos de niveles inferiores.

No obstante, vale la pena apuntar que incluso en el contexto anteriormente expuesto ya aparecieron las primeras voces discrepantes con el reduccionismo mecanicista. Así van Helmont (*Ortus medicinae*, 1648), médico y teólogo belga y uno de los fundadores de la iatroquímica, se opuso a reducir a los seres vivos a un mero agregado mecánico y concibió la naturaleza como un gigantesco ser vivo con diferentes jerarquías de *potencias vitales*, las cuales se correspondían con los niveles de organización mineral, vegetal y animal. En la base de tales potencias estaba la fuerza elemental de la *fermentación* producida por los fermentos, que a la vez estaban guiados por la *fuerza originaria*. Algunos años más tarde, Stahl (*Theoria medica vera*, 1708), médico y profesor alemán y a la sazón padre de la teoría del flogisto, también se opuso a la concepción mecanicista de los organismos. Stahl, aún afirmando que lo vivo se basaba en las leyes de la física, definió la vida como la resistencia a la corrupción debida a la fuerza conservadora del alma. Esta alma controlaba a la vez el cuerpo y el mundo exterior; el control sobre el cuerpo se ejercía actuando directamente sobre este y el control sobre el mundo exterior se ejercía actuando a través del cuerpo.

Durante el siglo XIX la física y la química hacen avances espectaculares y su aplicación a la industria las consolida como ciencias de primera categoría, especialmente en la Francia e Inglaterra de la Revolución Industrial. Por su parte la incipiente biología se hace permeable a todos esos cambios, con lo que la experimentación en fisiología se torna una práctica cotidiana. El estudio de lo vivo empieza a fragmentarse principalmente en tres grandes campos de investigación: el de la forma, el de la transformación y el de la función. Así “La reducción de los más variados procesos vitales animales y vegetales a fenómenos fisicoquímicos se convirtió en el objeto general y en la gran esperanza de la investigación biológica [...]” (Jahn *et al.*, 1985, p. 293). Es por este motivo que muchos fisiólogos, como el fisiólogo del desarrollo Roux (*Über die entwicklungsmechanik der organismen*, 1890; *Die entwicklungsmechanik*, 1905) se adhirieron a los principios de la

allgemeine mechanik o mecánica general de Hertz, considerada por aquel entonces la obra de este físico alemán como la más completa sobre el mecanicismo natural jamás escrita, con lo cual la investigación en la fisiología del desarrollo se realizó desde entonces bajo la óptica mecánico-causal (*Entwicklungsmechanik*). No obstante, bajo la influencia de la *Naturphilosophie* del romanticismo alemán, no pocos seguían defendiendo a los seres vivos como algo dinámico y animado y poseedores de una organización que era más que la suma de sus partes. Incluso el hecho de que se creyera que los compuestos orgánicos no podían sintetizarse *in vitro* no hacía más que

reforzar esta perspectiva holista y organicista que pretendía romper con el mecanicismo

reduccionista. Es más, aun aceptando que los seres vivos podían ser máquinas, los vitalistas consideraban que éstos tenían una fuerza vital

con un estatus equiparable al de la fuerza de la gravedad. De esta manera, el eminente embriólogo Driesch (*Philosophie des organischen*, 1909) llegó a afirmar que tenía *pruebas* de que el factor inmaterial *entelequia* era el responsable de la regeneración de partes del cuerpo de algunos invertebrados marinos. Según Driesch la entelequia organizaba y estructuraba los procesos fisicoquímicos y explicaba la autorregulación y la conducta orientada hacia objetivos exhibida por las células y los organismos multicelulares (Weber y Esfeld, 2003). Sin embargo el vitalismo pierde mucha de su fuerza con la síntesis del primer compuesto orgánico,

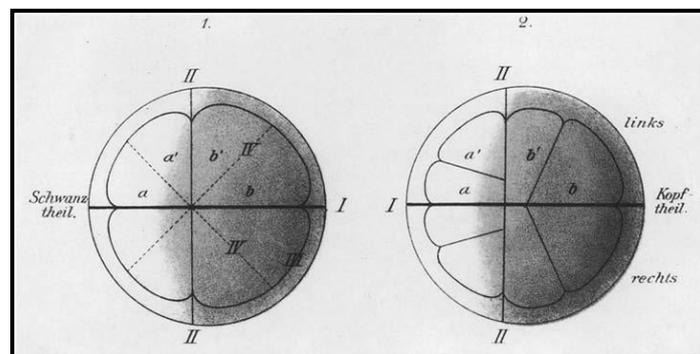


Figura 1. Dibujo de Roux (*Über die zeit der bestimmung der hauptrichtungen des froschembryo - Eine biologische untersuchung*, 1883) mostrando los ejes por donde segmentó un embrión de rana y el patrón de simetría bilateral desarrollado posteriormente (tomado de Sander, 1991).

la urea⁶, y el desarrollo de la termodinámica. Surge así un nuevo concepto de máquina que concibe a los seres vivos como máquinas transformadoras de energía, manteniéndose este patrón explicativo hasta bien entrado el siglo XX.

Los párrafos precedentes ilustran que la polémica en el mundo biológico entre el mecanicismo y el vitalismo -o si se prefiere entre el reduccionismo y el holismo, salvando las distancias- tiene una larga y rica tradición, de forma que el concepto actual de biología y la forma en que se ha desarrollado esta ciencia han quedado íntimamente ligados a la fructífera y compleja interacción habida entre mecanicistas y vitalistas (Suárez y Martínez, 1998). Esta interacción de alguna manera se ha mantenido viva hasta nuestros días.

1.3 PLANTEANDO EL PROBLEMA

Existen diversos aspectos que han ayudado a que el debate entre reduccionistas y holistas haya sido oscuro y confuso, y estas confusiones se siguen generando a día de hoy. Véase si no el siguiente título de una publicación reciente: “Understanding life as molecules: reductionism versus vitalism” (Fontecave, 2010), en el que erróneamente se confunde vitalismo con holismo. Sería de esperar que a estas alturas del desarrollo científico cosas así ya no ocurrieran, pero visto lo visto consideramos conveniente exponer aquellos aspectos que creemos que pueden ser el origen de la mala comprensión que se tiene del reduccionismo, y al mismo tiempo evitaremos la discusión de aspectos caducos o carentes de sentido, como el que figura al inicio de este párrafo. Empecemos por algo tan evidente como la realidad natural.

El mundo natural tiene una organización jerarquizada de acuerdo con unos niveles de complejidad (figura 2). Se puede discutir tanto como se quiera si el número de niveles considerado es el pertinente y está ajustado a la realidad, o si es

6. La urea es el producto final del metabolismo de las proteínas. Oficialmente el historicismo determinó que fue Wöhler el primero en sintetizarla, en 1828, aunque Davy, médico y químico aficionado, lo consiguiera en 1811.

insuficiente, o si tal o cual nivel tienen tintes de artificialidad pero con un valor heurístico que los hace importantes para el trabajo científico. Pero de lo que no cabe duda es que los objetos constitutivos del mundo natural nos sirven como modelo para la concepción jerárquica de la naturaleza. Tal concepción recibe el nombre de *modelo de ontología por niveles* (Oppenheim y Putnam, 1958).

Biosfera	Ecología
Ecosistema	Ecología, Biología de sistemas
Población	Biología evolutiva
Organismo	Anatomía, Fisiología, Genética clásica
Sistema	Anatomía, Fisiología
Órganos	Anatomía, Fisiología
Tejidos	Histología, Fisiología
Células	Citología, Biología celular, Embriología, Biología de sistemas
Macromoléculas	Química orgánica, Bioquímica, Física de macromoléculas, Biología molecular
Moléculas	Química, Físicoquímica
Átomos	Física atómica, Mecánica clásica
Partículas subatómicas	Física cuántica

Figura 2. Niveles de organización de la naturaleza (izquierda) asociados con las disciplinas científicas que los investigan (derecha).

Por otro lado, asociada a la estructura jerárquica anterior existe la estructura de *cómo apprehendemos y conceptualizamos la naturaleza*. Tal asociación la realizamos en base a las disciplinas científicas que se ocupan del estudio de un nivel determinado de la organización, sin entender que tal asociación sea rígida ni mucho menos. La posición de algunas disciplinas en relación a su campo de estudio puede ser relativa a un momento dado, ya que la historia de la ciencia nos demuestra que algunas áreas han tenido con el paso del tiempo intereses de investigación cambiantes.

Pero que la estructura anteriormente mencionada tenga la disposición de unos niveles en la base (microniveles), sobre los que se asientan unos niveles de organización cada vez más complejos (macroniveles), no implica que las relaciones verticales y las horizontales sean simples, claras y rígidas. Para empezar, estas jerarquías están en el núcleo del problema del reduccionismo al configurar directamente dos aspectos diferentes de la discusión, el ontológico y el

epistemológico, que nunca deberían haber sido confundidos en la polémica entre reduccionistas y holistas pero que desafortunadamente sí que lo han sido.

Los aspectos ontológicos tienen que ver con las relaciones que se establecen entre los diferentes niveles de la organización, con lo que inmediatamente nos pueden surgir preguntas tales como ¿son las propiedades de los seres vivos independientes de las propiedades fisicoquímicas de las partículas atómico-moleculares que los componen? Si es así, ¿cuál es el grado de independencia? ¿Las propiedades de un macronivel son emergentes con respecto a las del micronivel anterior? ¿Las propiedades de los microniveles determinan causalmente las de los macroniveles? Es decir, ¿cuál es la relación entre las partes y el todo? Todos estos aspectos nos desvelan otra faceta interesante del debate y menos estudiada por la filosofía de la ciencia. Nos referimos a los aspectos metodológicos, que tienen que ver básicamente con la estrategia de investigación, la cual depende directamente de la posición ontológica que se adopte, según se sea reduccionista u holista.

La estructura jerárquica de la naturaleza y de las especialidades científicas expuestas en la figura 2 tiene una apariencia poligonal sospechosamente simple. Sin embargo la realidad es otra. Por ejemplo, existen muchos seres pluricelulares sin diferenciación de tejidos en los que una célula realiza todas las funciones. Es más, si atendemos a los tres dominios en los que se dividen los seres vivos (Woese *et al.*, 1990), en los dominios *Archaea* y *Bacteria* los organismos son unicelulares y en el dominio *Eucarya* solamente los animales y las plantas vasculares son pluricelulares, lo que nos lleva a concluir que la mayoría de los seres vivos son a la vez células y organismos, lo cual elimina las jerarquías de tejidos, órganos y sistemas y en este caso, si se quiere, hasta el nivel de organismo puede desaparecer para conectar directamente el nivel celular con el de población. Incluso podemos complicar las relaciones si dividimos el nivel celular en los tres niveles correspondientes a las tres partes de la célula, a saber, la pared celular, el morfoplasma (u orgánulos) y el hialoplasma (o líquido intracelular), pero estando los tres en una relación de ontología horizontal situada entre los niveles verticales de macromoléculas y el de tejidos. Para acabar de rematar el panorama también podemos considerar los dos niveles moleculares como factores abióticos dentro de

un ecosistema, con lo que tenemos nuevas relaciones entre niveles no directamente consecutivos. Dicho lo cual, y a tenor de lo expuesto, la imagen que surge de estas consideraciones es más bien la de una red y no la de un orden ortogonal.

Por lo que respecta a los aspectos epistemológicos, éstos se centran básicamente en si las teorías, leyes y conceptos de un macronivel pueden ser explicados por las teorías, leyes y conceptos de un micronivel dado, lo que nos lleva también a plantearnos de si los primeros pueden derivarse de los segundos. Paralelamente, e inevitablemente, los aspectos epistemológicos nos arrastran hacia el debate de lo que consideremos que es una buena explicación y de si existe un único modelo de explicación en ciencia, lo que nos destapa un aspecto concreto más, el de la unidad de la ciencia, y otro mucho más general pero no por ello menos importante: el tener que diferenciar cuando hablamos de filosofía de la ciencia y cuando lo hacemos de filosofía de la física.

Las ciencias físicas (física y química) han sido el modelo indiscutible para construir la filosofía de la ciencia, con lo que otras ciencias han pasado a ser llamadas *especiales* (biología, geología, psicología...), porque difieren en mucho del marco teórico-nomológico-deductivo de las ciencias físicas. No obstante, si bien es cierto que la biología tiene una idiosincrasia especial, el problema reside en que las reflexiones y análisis filosóficos sobre lo biológico se han construido mayoritariamente partiendo de las características conceptuales y metodológicas de las ciencias físicas, con lo que ¿dónde encaja la biología y cuál es su estatus? ¿Se tendría que elaborar una nueva filosofía de la ciencia? Al hilo de lo anterior, Rosenberg (1985) afirma que existen dos tipos de filósofos y biólogos. Por un lado están los *autonomistas*, los cuales afirman que la biología debe mantenerse independiente de la física porque los problemas conceptuales y metodológicos a los que se enfrenta son muy diferentes a los que tienen el resto de las ciencias naturales. Esto no es ninguna defensa explícita del vitalismo sino simplemente una reclamación de que aunque lo vivo se sostenga sobre los principios fisicoquímicos de la materia, los principios explicativos en biología y su articulación así como los enfoques metodológicos no deben ni pueden seguir o emular a los de las ciencias

físicas: la biología debe buscar su propia legitimación teórica, epistémica y metodológica⁷. De otro lado tenemos a los *provincialistas*, que consideran que la biología tiene que ser una provincia de la física y en consecuencia una ciencia en la que se apliquen los métodos y patrones explicativos de esta. Según Rosenberg, el éxito de la biología molecular reforzaría esta posición en la que el provincialista pretende la reducción de la biología a la física. Tal intención es, según este autor, un reflejo del ideal de unificación neopositivista.

No obstante es dudoso que al menos hoy en día sea sólo cierta la dicotomía que establece Rosenberg y no puedan darse posturas intermedias, especialmente si atendemos a los nuevos análisis dentro de la filosofía de la biología y nos fijamos también en cómo ha cambiado la biología en estos últimos 40 años. Por otro lado, a diferencia de lo que sostiene Rosenberg, Sarkar (1998) mantiene que el neopositivismo no pretendía la unidad de la ciencia a través de la reducción sino a través del *fisicalismo*, entendido este como una preocupación por construir un lenguaje descriptivo del mundo válido para todas las ciencias. En este sentido, añade Sarkar, la demanda del empirismo lógico por la unidad de la ciencia es más bien una doctrina inocua y que en realidad, la pretensión de conseguir la unidad a través del reduccionismo, sólo ha sido claramente formulada por Oppenheim y Putnam (1958). El mismo autor nos hace notar que una de las teorías unificadoras más exitosas en ciencia, la teoría evolutiva, es manifiestamente no reduccionista.

Otro aspecto de la figura 2 que nos llama la atención es el de la enorme amplitud de la biología. Desde las macromoléculas hasta la biosfera, una multitud de niveles conforman el campo de estudio de esta disciplina, lo que implica que un nivel de organización dado puede ser a la vez micronivel de un nivel superior y macronivel de un nivel inferior, lo cual significa que un nivel puede ser a la vez parte y todo, y esto es importante porque en el mismo nivel ontológico pueden confluír las posiciones reduccionistas y holistas. Es como si la biología fuera la

7. Algunos autonomistas rechazan el reduccionismo porque para ellos es como si la explicación desde el nivel molecular devaluara la idea de lo que es un ser vivo. Conciben el reduccionismo como la eliminación o la disminución de algo. Nada más lejos de la realidad.

ciencia por excelencia con el campo abonado para que surgiera el problema del reduccionismo. Pero, ¿no podría ser también que tal problema tuviera su origen en cómo la filosofía de la ciencia ha concebido el reduccionismo y en el lastre neopositivista que arrastró durante mucho tiempo?

Todo ello nos conduce inexorablemente a la conclusión de que el modelo de ontología por niveles es simplemente una manera de representar los diferentes niveles de organización, pero que no muestra todas las posibles relaciones existentes entre los todos y las partes. Este inconveniente nos indica, ni que sea de manera intuitiva, que en función de la posición ontológica y epistemológica que se adopte variará la manera de comprender (y de articular) el reduccionismo. En las siguientes secciones trataremos de arrojar luz sobre el tema y de responder a los interrogantes hasta aquí planteados. Para ello analizaremos las diversas categorías de reduccionismo y los principales modelos propuestos hasta la fecha, compararemos qué es lo que reduccionistas y antirreduccionistas critican y defienden y, en definitiva, examinaremos si el debate se ha ajustado a la práctica científica real y cuáles están siendo las consecuencias del mismo.

1.4 CENTRANDO EL PROBLEMA: CATEGORÍAS DE REDUCCIONISMO

Para Sarkar (1998) los *aspectos substantivos* (o no formales) de la reducción son mucho más importantes que los *aspectos formales*. Mientras que los formales son los aspectos sintácticos y semánticos implicados en las cuestiones de forma (estructura de las teorías científicas, la forma lógica de las leyes y teorías, la inferencia, etc.), los no formales son aquellos aspectos científica o filosóficamente relevantes relativos a la interpretación de los argumentos científicos. Estos últimos aspectos, curiosamente, no han sido tenidos en cuenta en las discusiones sobre el reduccionismo, ni siquiera por aquellos filósofos que se han mostrado más críticos con el estatus de las teorías científicas, como Cartwright o van Fraassen, simplemente por el hecho de que el tema de la reducción ha sido extensamente ignorado.

En un intento por poner algo de orden Mayr (1982) realiza una clasificación de los diferentes tipos de reducción. Esta clasificación, que ha sido seguida también por Ayala (1989) y Sarkar (1992), se obtuvo a partir de los aspectos ontológicos y epistemológicos que inicialmente fueron apareciendo de manera mezclada durante los primeros años del debate. Los diferentes modelos de reduccionismo propuestos han supuesto enriquecer y ampliar el discurso inicial sobre cada tipo de reducción, al mismo tiempo que han colaborado en el cuestionamiento, una vez más, de la idoneidad de aplicar a la biología el análisis filosófico de las ciencias físicas.

El *reduccionismo constitutivo* sostiene que los sistemas biológicos están constituidos por las mismas partículas e interacciones que conforman la materia inerte. Esta es la postura metafísica del fisicalismo y excluye cualquier vestigio de vitalismo al entender que los procesos biológicos ocurren de manera consistente con las leyes de la física. Este compromiso con el materialismo, compartido tanto por reduccionistas como por holistas, no supone grandes problemas. Sin embargo existe una versión más fuerte de este monismo materialista, el *reduccionismo ontológico*, que sí que ha generado polémica y que algunos autores como Ayala (1974) inicialmente usaron como sinónimo del reduccionismo constitutivo cuando en realidad no lo es.

Debemos entender por reduccionismo ontológico aquella postura filosófica que defiende, además del reduccionismo constitutivo, la idea de que las propiedades de los niveles de organización superiores están *causalmente determinadas en su exclusividad* por las propiedades de los microniveles inferiores. En este sentido las subpartículas atómicas y sus interacciones tendrían un valor ontológico superior, por ser considerado este nivel el más fundamental de todos, dado que a partir del mismo se han desarrollado los niveles superiores. Nótese, sin embargo, que de lo dicho anteriormente no necesariamente debe seguirse un compromiso epistemológico respecto a las teorías (y conceptos y leyes) presentes en un nivel dado. Dicho en otras palabras, el hecho de que un macronivel se haya desarrollado a partir de un micronivel no implica que las teorías (y conceptos y leyes) del macronivel puedan ser reducidas a las del micronivel subyacente. Por

ejemplo, es innegable que la última descomposición ontológica del DNA da lugar a las partículas subatómicas, pero no se puede explicar la duplicación del DNA a partir de las micropropiedades de estas mismas. Es muy dudoso que pueda existir algún reduccionista que por afirmar lo primero de ello deduzca lo segundo. Como veremos más adelante este ha sido uno de los argumentos usado por los holistas en su crítica al reduccionismo. Puede que expresiones del tipo “lo que es válido para la bacteria lo es para el elefante”, el famoso aforismo de Monod, equívocamente interpretado se entienda como una defensa explícita del reduccionismo en toda su extensión. Pero sin lugar a dudas Monod conocía las enormes diferencias entre bacterias por un lado y moscas y elefantes por el otro. Creemos que con su expresión no hacía más que subrayar la unidad del fenómeno vital por encima de las diferencias.

Finalmente es conveniente apuntar sólo por el momento que en lo expuesto anteriormente está implícita la noción de la *emergencia* de las propiedades biológicas, la cual es uno de los argumentos antirreduccionistas por excelencia. Los holistas sostienen que en los diferentes niveles de organización de la materia aparecen propiedades que no son reducibles a las propiedades de un nivel inferior. El debate, a grandes rasgos, se centra básicamente en establecer cuáles son las condiciones requeridas para clasificar una propiedad como emergente o no emergente y si existen diferentes tipos de emergencia, alguno de los cuales pueda ser compatible con alguna forma de reduccionismo. Este aspecto será discutido más adelante cuando hablemos del consenso antirreduccionista.

Otra categoría de reduccionismo, el *reduccionismo explicativo*, propone que los sistemas biológicos, entendidos como conjuntos de procesos, pueden ser explicados en base a los procesos físico-químicos subyacentes. Vendría a ser una explicación del todo por las partes, en la que las representaciones de las características de los niveles de organización superiores pueden ser explicadas por las representaciones de las propiedades de los niveles inferiores y, en consecuencia, estos modelos estarían comprometidos con la idea de que la explicación reductiva es una explicación causal. En esta categoría aparece un compromiso ontológico adicional porque se establecen relaciones de identidad

ontológica entre entidades de macroniveles con entidades de microniveles, en tanto en cuanto es la misma cosa la entidad biológica cuyo comportamiento quiere ser explicado y los sistemas fisicoquímicos utilizados para tal efecto (Sarkar, 1991, nota 3). Los objetos o propiedades referidos por los términos de la teoría que se quiere reducir son ontológicamente idénticos a los objetos o propiedades referidos por los términos de la teoría reductora, como ocurre por ejemplo con la identidad que se establece entre la temperatura de un gas (magnitud macroscópica) y la energía cinética media de sus partículas (magnitud microscópica) o la que tiene lugar entre gen (genética clásica) y fragmento de DNA (genética molecular). Como tales afirmaciones son fuertes es inevitable preguntarnos sobre los criterios que deben seguirse para poder establecer que una relación entre cosas (objetos, conceptos, propiedades, etc.) es una relación de identidad ontológica y no una mera correlación. Este aspecto, poco explorado aún por la filosofía de la ciencia (Kuipers, 2005), es el que subyace por ejemplo en la tremenda y larga polémica que se levantó ante la posible reducción de la genética molecular a la genética mendeliana, todo ello como consecuencia de que se identificara equivocadamente el gen mendeliano con el gen molecular tras la caracterización química y funcional del DNA.

Los modelos de este tipo de reduccionismo son ricos porque se centran básicamente en los aspectos substantivos de la reducción y, en consecuencia, consideran que las teorías científicas no son realmente el punto de partida de la reducción explicativa. Estos modelos parten de la idea de que la explicación científica usa a menudo reglas semiempíricas y fragmentos de teorías en las que se invocan a mecanismos que actúan en interniveles y que no forman parte de ninguna teoría plenamente explicada. En estas condiciones la reducción solamente puede construirse en base a la relación entre las reglas, los mecanismos y los fragmentos de las teorías, por lo que probablemente sean estos modelos de reduccionismo los más cercanos a la realidad de la práctica biológica, al menos la que tiene lugar en el laboratorio. Las propuestas de Kauffman (1970), Sarkar (1991, 1992, 1998, 2001, 2002), Waters (1990, 1994, 2000), Weber (2005) y

Wimsatt (1976a, 1976b, 1980, 2000, 2006a, 2006b) caerían claramente dentro de esta categoría de reduccionismo.

El *reduccionismo teórico* incluye aquellos modelos en los que necesariamente la reducción es entendida como una relación en la que una teoría puede ser lógicamente deducida a partir de otra. Esta categoría se torna más restrictiva que la del reduccionismo explicativo porque la relación supone, a veces, una explicación, en el sentido de que la teoría reducida es explicada por la teoría reductora, pero ello no quiere decir que se incorpore explícitamente la idea ontológica de que una reducción explica el todo en términos de sus partes. Dado que esta forma de reduccionismo está íntimamente ligada a la tradición neopositivista, no es de extrañar que arrastre el prejuicio de que “[...] el contenido epistemológico de la ciencia es totalmente caracterizable en términos de las teorías acabadas de la ciencia” (Suárez y Martínez, 1998, p. 341).

Para Mayr (2004) el reduccionismo teórico es un fracaso porque la mayoría de los conceptos biológicos no son traducibles a conceptos fisicoquímicos, ni siquiera aquellos conceptos que se refieren a procesos claramente fisicoquímicos, como la meiosis. Según Mayr esta reducción a la fisicoquímica sólo es ocasionalmente factible en la biología funcional de las actividades fisiológicas de los organismos, especialmente a nivel celular; es decir, en la biología de lo que él llamó de las *causas próximas*. Añade que incluso los grandes avances de la genética molecular no hacen más que demostrar tal imposibilidad. A partir de sus palabras Mayr deja entrever que para él esta biología de las causas próximas, por importante que sea, suena demasiado a molecular, en contraste con la biología evolutiva de las *causas últimas*, a la que quiere defender de las influencias reduccionistas. Mayr se aferra tanto a la intraducibilidad de los términos biológicos como justificación de la irreducibilidad, que incluso necesita clasificar a la meiosis como proceso claramente fisicoquímico, cuando en realidad este es un proceso netamente celular explicable en términos moleculares.

Como modelos más relevantes en la categoría de reduccionismo teórico tenemos los de Kuipers (1990), Nagel (1961)⁸ y Schaffner (1967, 1969a, 1969b, 1974, 1976), de los que conviene precisar que aun concibiendo a la reducción como una forma de explicación, su clasificación más idónea es dentro del reduccionismo teórico debido a la fuerte presencia de los aspectos formales en cada una de las propuestas.

El orden en el que hemos expuesto las categorías de reduccionismo podría ser visto también como una relación jerárquica de las mismas, en tanto en cuanto una categoría pueda tener unas asunciones más fuertes que la categoría precedente. En tal caso los modelos de reducción teórica serían los más fuertes porque están comprometidos con la noción de que la explicación es una relación entre teorías. Análogamente, un modelo de reducción explicativa también puede tener pretensiones constitutivas. Tendríamos así que estas categorías no son mutuamente excluyentes. Pero por otro lado estos compromisos no son obligatorios. Por ejemplo, se puede defender un reduccionismo ontológico y negar el reduccionismo explicativo en la medida en que sigan fallando los intentos reduccionistas de explicar algún fenómeno. Estos fallos pueden tener lugar porque el éxito de una explicación depende tanto de las preguntas realizadas como de lo que conocemos. En otras palabras, un sistema puede ser demasiado complejo como para dar alguna respuesta reduccionista a alguna pregunta sobre el mismo debido a conocimientos parciales y a las limitaciones de las capacidades computacionales actuales. Por ello hoy en día es temerario sugerir que se pueda explicar reductivamente el comportamiento de los organismos en términos de interacciones moleculares, por mucho que esas interacciones determinen los fenómenos en todos los niveles superiores de organización (Sarkar, 2001).

Por otro lado, debido al fuerte componente del trabajo de laboratorio en la biología experimental, es conveniente apuntar una cuarta categoría de reduccionismo -la del *reduccionismo metodológico*- que Mayr no tuvo en cuenta. A

8. Originariamente del 1949, fue revisado por el mismo autor y re-publicado en el año 1961.

la luz de esta categoría cualquier científico puede ser considerado como reduccionista en un lugar y momento determinados, ya que debe restringir el ámbito de la realidad que quiere investigar. Este *método* de investigación no debe confundirse con la *estrategia* de investigación, la cual depende de la posición ontológica de la que parte el investigador, siendo precisamente en este último aspecto donde también los reduccionistas y antirreduccionistas discrepan. Mientras que los reduccionistas centran su atención en los niveles inferiores de un todo los holistas se dirigen exclusivamente a las partes superiores del mismo. Por eso el reduccionismo ha sido asociado al análisis (estrategia *bottom-up*) y el holismo a la síntesis (estrategia *top-down*) aunque, si hay que ser honestos, y visto desde la perspectiva que ofrece la práctica científica, estas consideraciones tienen poca influencia en el quehacer cotidiano porque son consideradas no excluyentes.

Sin embargo, tomado como estrategia de investigación y añadiendo compromiso explicativo, el reduccionismo metodológico sostiene que el éxito en la investigación de los sistemas biológicos es debido a la aplicación de estrategias reduccionistas propias de la física y de la química (Küppers, 1990), con el objetivo de descubrir las causas moleculares subyacentes que permitan dar una explicación del fenómeno vital. Esta perspectiva fisicalista extrema implica la descomposición material en partes que puedan ser analizadas por métodos y principios físico-químicos. Este tipo de reduccionismo en su versión fuerte es controvertido porque puede comportar un principio eliminacionista de los niveles superiores de descripción, a la vez que la utilización de estrategias de investigación exclusivamente reduccionistas pueden verse desviadas por la aparición de características emergentes. Por ello sería conveniente establecer una metodología que integre las causas moleculares con la investigación de las características de niveles superiores (Wimsatt, 1980).

En conclusión, dadas las cuatro tipologías de reduccionismo, uno no puede sino pensar que en realidad existen múltiples posiciones que se corresponden con los compromisos que se adopten respecto a cada categoría. Esto, lejos de ser un problema, creemos que puede que sea la solución para el hallazgo de puntos de encuentro y de integración ya que, tal y como veremos, ni el reduccionismo

extremo es la panacea para la total comprensión de la realidad biológica ni el holismo extremo proporciona una metodología alternativa (Van Regenmortel, 2004)⁹.

Finalmente es muy conveniente hacer otra distinción básica en las categorías de reduccionismo, la cual se lleva a cabo en función de los dominios de estudio implicados en la relación reductiva (Nickles, 1973). Tenemos así una *reducción intranivel* (también llamada diacrónica, homogénea, sucesional o preservadora del dominio)¹⁰ cuando se establece una relación reductiva entre teorías dirigidas hacia mismo dominio que tienen sucesión histórica, mientras que estamos ante una *reducción internivel* (o reducción sincrónica, heterogénea o combinadora de dominios) cuando las teorías que están en relación se dirigen a dominios de diferentes niveles de complejidad. Esta distinción es importante para comprender los modelos de reducción explicativa que expondremos en la siguiente sección.

1.5 MODELOS DE REDUCCIÓN

Antes de pasar a considerar los modelos de reducción más importantes es muy conveniente hacer una precisión nada trivial: la mayoría de los modelos se han desarrollado entorno al debate de la reducción de la genética clásica¹¹ a la genética molecular. La importancia de esta precisión radica en el hecho de que en tal debate muchas veces se han hecho afirmaciones sobre la biología molecular que en realidad pertenecen al ámbito de la genética molecular. Incluso ahora, desde los

9. Importante biólogo celular molecular del ámbito de la inmunología. Destaca por su posición crítica con el reduccionismo como estrategia de investigación.

10. Desafortunadamente en la propuesta de sus modelos de reducción muchos autores han generado su propia terminología sin tener en cuenta que simplemente estaban refiriéndose, con otras palabras, a cuestiones iguales o similares que ya estaban presentes en las diversas publicaciones. Existe un acuerdo unánime en que este hecho ha entorpecido mucho al propio debate.

11. Se entiende por genética clásica aquella que se basa en las leyes de Mendel (genética mendeliana) y que, entre otras cosas, estudia los fenotipos en base al gen como entidad abstracta y al lugar que ocupan sus diferentes alelos en los cromosomas. Analizaremos con más detalle sus cimientos en el capítulo IV.

holistas y nuevos organicistas más extremos que defienden la elaboración de un nuevo paradigma evolutivo, se emiten consideraciones con la misma equivocación. Esto es importante porque las consecuencias y las conclusiones en relación al reduccionismo no son las mismas si hablamos de la genética o de la biología molecular, y es por ello que creemos conveniente exponer brevemente la demarcación entre ambas¹². No en vano a partir de los años 90 algunos autores empezaron a llamar la atención sobre el tema (Burian, 1993; Kay, 1993; Olby, 1990; Rheinberger, 2009; Weber, 2005; Zallen, 1993).

No existe una definición clara de lo que es la biología molecular, por muy obvio que sea que esta se asienta sobre tres patas: la física, la bioquímica y la genética (Valpuesta, 2008). En un sentido amplio, la biología molecular es una entidad altamente tecnológica y extremadamente bien institucionalizada y organizada, con el rango más que discutible de disciplina, que se extiende por un vasto campo de investigación donde convergen la genética molecular, la microbiología, la virología, la bioquímica o la inmunología. La biología molecular no se centra en un grupo de preguntas sino que, en esencia, es el estudio de la estructura y comportamiento de las proteínas, polisacáridos, lípidos, lisosomas, ribosomas, membranas, fibras musculares y demás. Por su parte, la genética molecular sí es una disciplina, porque está construida alrededor de un cuerpo de preguntas centrales: ¿qué es y cómo está organizado el material genético?, ¿cuál es la relación entre la estructura, la expresión y la función génica? y ¿cómo se transmite el material genético y cómo afecta su expresión al fenotipo? (Burian, 1993).

No obstante parece ser que tanto a nivel de divulgación social como para un buen grupo de autores -incluidos filósofos y biólogos poco familiarizados con el tema y más centrados en el estudio del desarrollo desde una perspectiva antidarwinista- la biología molecular es la ciencia que estudia los mecanismos de almacenamiento y de transmisión de la información genética necesarios para la estabilidad y la reproducción de los seres vivos. Desafortunadamente esta

12. Este aspecto quedará más explicitado en el capítulo IV.

concepción, que se correspondería más bien con la genética molecular, está demasiado arraigada. En la medida de lo que sea posible seguiremos en este capítulo la precisión aquí planteada, en aras de una mayor claridad en la exposición de los argumentos del debate entre reduccionistas y antirreduccionistas.

1.5.1 Modelos de reducción teórica

El rápido progreso de la ciencia propició durante el siglo pasado que los filósofos y científicos con intereses filosóficos fijaran su atención en el análisis epistemológico de cómo se produce tal progreso, el cual era entendido casi exclusivamente como la sucesión de teorías. En este sentido aparecieron dos polos de interpretación opuestos. Por un lado la visión de que la sucesión de teorías es de tipo reductivo, en la que la teoría sucesora o reductiva absorbe la teoría antecedente y explica los éxitos de la teoría reducida. Por el otro lado, la defensa de que los cambios teóricos se producen a través de revoluciones que dan lugar a una nueva teoría sin relación racional con la anterior. Con este giro historicista se pretendía devaluar el teoreticismo heredado del neopositivismo; esto es, no centrar tanto la filosofía de la ciencia en el estudio de las teorías científicas y sí hacerlo más en cómo tiene lugar la práctica científica. No obstante, las perspectivas no se cumplieron y ni el propio Kuhn fue capaz de desprenderse totalmente de ese lastre, ya que continuó afirmando que el éxito en la investigación en la etapa de ciencia normal es “[...] la demostración explícita de un acuerdo ya implícito entre la teoría y el mundo” (Kuhn, 1977, p. 216).

Sin embargo el considerar o no a la reducción como una relación entre teorías depende de cuáles consideremos que son los criterios apropiados para identificar las teorías científicas. Además actualmente está bastante claro que lo que constituye una teoría científica no puede ser considerado como una cuestión sintáctica (Sarkar, 1998). Entonces, ¿por qué es importante el reduccionismo teórico? Por un lado porque es conveniente tener en cuenta sus modelos para comprender los modelos alternativos posteriores, que fueron concebidos tras

constatar que la biología no encajaba bien en el reduccionismo teórico. Por el otro, porque buena parte del consenso antirreduccionista sobre el que se asienta el actual holismo surgió como crítica al reduccionismo teórico, aunque los antirreduccionistas no se dieran cuenta de que lo que realmente estaban criticando era una postura que no era (ni es) la defendida por la mayoría de los reduccionistas en biología.

1.5.1.1 El modelo de Nagel y las correcciones de Schaffner

En 1949 Nagel publica el primer modelo de reducción (teórica). El ejemplo clásico más analizado con este modelo es el de la reducción de la termodinámica a la mecánica estadística. Desde entonces ha habido un extenso debate de si la versión de Nagel de la reducción es adecuada o no para su aplicación en la biología, pero según Weber (2005) lo más relevante de este hecho es el tremendo efecto que tuvo la propuesta de Nagel en el debate de la reducción de la genética clásica a la genética molecular.

Aún reconociendo Nagel (1961) la dificultad de definir *ley* con precisión lógica y de apuntar ya dudas sobre la posibilidad de la integración teórica en una sola teoría de vasto alcance, también añadió que tal propósito era recurrente en la ciencia. Suponemos que con esto último el autor se refería a las ciencias físicas, la historia de las cuales sí es una historia de reducción. Así Nagel desarrolla su modelo dentro del marco de trabajo del empirismo lógico, donde las teorías son sistematizaciones de observaciones (léase leyes o regularidades) legitimadas por procedimientos experimentales. Por este motivo el modelo de reduccionismo de Nagel se basa en la concepción nomológico-deductiva (N-D) de lo que es una explicación científica, la cual había estado ampliamente articulada con anterioridad por Hempel y Oppenheim (1948) en su modelo por cobertura legal.

El esquema N-D procede como sigue. Para la explicación de un fenómeno particular se requiere, un *explanans*, esto es un conjunto de leyes L_i (premisas nomológicas) y las condiciones iniciales C_i que actúan sobre el fenómeno. De la conjunción de las leyes y de las descripciones de las condiciones iniciales se

deduce lógicamente el *explanandum*, una sentencia que describe ese fenómeno particular. Así, una teoría T_2 es reducida por una teoría reductora T_1 si las leyes de T_2 pueden derivarse lógicamente de las leyes de T_1 .

Nagel distingue entre *reducciones homogéneas* y *reducciones heterogéneas*. Las primeras no presentan ningún problema y son consideradas como una fase más en el desarrollo normal de una ciencia. En ellas, tanto la teoría reductora como la reducida se aplican a fenómenos del mismo dominio y en ambas aparecen los mismos términos teóricos, por lo que estas reducciones también reciben el nombre de reducciones *preservadoras del dominio* (Nickles, 1973). Sin embargo son las reducciones heterogéneas o *combinadoras del dominio* como la incorporación de la termodinámica a la mecánica estadística o la posible reducción de la genética molecular a la genética mendeliana las que presentan problemas, dado que hablamos de fenómenos de dominios diferentes. Para salvar los obstáculos en estas reducciones Nagel establece unas condiciones formales y no formales.

Las principales condiciones no formales son que ambas teorías (o leyes) deben tener suficiente apoyo por la evidencia empírica y que la teoría reductora debe ser más general que la teoría reducida. Las condiciones formales, llamadas *condición de derivabilidad* y *condición de conectabilidad*, son las más importantes para Nagel.

La condición de derivabilidad, ya apuntada brevemente al explicar el modelo N-D, es debida al convencimiento de que la reducción es una explicación nomológico-deductiva. Esta condición implica que las explicaciones científicas pueden obtenerse por inferencia deductiva de un hecho concreto bajo la cobertura de una ley universal y de un conjunto de condiciones iniciales. Sin embargo esto no garantiza el éxito de la reducción, porque en la teoría a ser reducida puede haber unos predicados que no existan en la teoría reductora y viceversa. Dada la dificultad de que exista una correspondencia de uno-a-uno entre los términos referidos en cada teoría, Nagel sugirió que para satisfacer la condición de conectabilidad podrían establecerse unas hipótesis auxiliares, llamadas *reglas de correspondencia* (o principios puente), que permitieran conectarlos. Pero debido a que estas reglas son leyes empíricas que tienen la función de correlacionar los términos entre ambas teorías, nos encontramos otra vez ante la problemática

sobre las relaciones de identidad ontológica, cuestión comentada brevemente con anterioridad cuando hablábamos del reduccionismo explicativo.

Otro problema, apuntado inicialmente por Feyerabend (1962) y retomado posteriormente por Sarkar (1992), surge con este modelo a partir de la condición de derivabilidad. Si tenemos dos leyes independientes y podemos establecer la derivación de una a partir de la otra, la ley derivada no es exactamente igual que la primera sino análoga, lo cual está introduciendo un criterio de aproximación que no está contemplado en el modelo N-D porque en este último la reducción es un proceso de inferencia lógica, por lo que podemos concluir que la reducción teórica es imposible. El hecho de que muchas derivaciones no sean deducciones lógicas, porque aunque sean fundamentalmente matemáticas incorporan también las llamadas *aproximaciones físicas* y otras heurísticas (Sarkar, 1998) no hace más que confirmar tal imposibilidad.

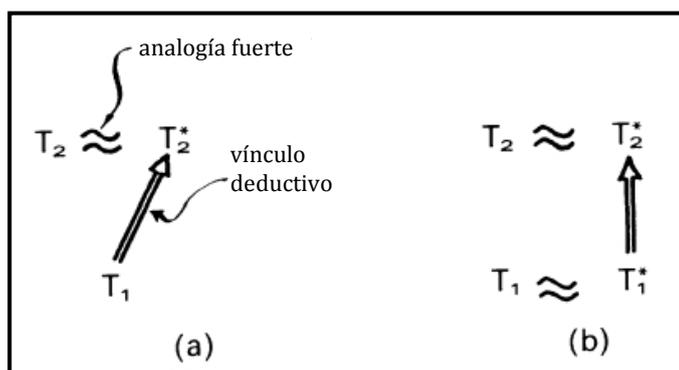


Figura 3. Reducción teórica de Schaffner (modificado de Wimsatt, 1976a).

Ante las dificultades anteriormente apuntadas, Schaffner (1967, 1969a, 1969b, 1974, 1976) modifica el modelo de Nagel en el marco del debate de la posible reducción de la genética clásica a la genética molecular. En un primer momento (figura 3a) sugiere que la reducción es una relación construida mediante argumento deductivo entre una teoría reductora T_1 y una teoría reducida corregida T_2^* fuertemente análoga a una versión original no corregida T_2 . Posteriormente, para que se cumpla la condición de derivabilidad, Schaffner sugiere que ambas teorías tienen que ser corregidas (figura 3b), evitándose así la posibilidad de la inconmensurabilidad a lo Kuhn.

Para Schaffner la corrección de las teorías es un proceso que tiene lugar en el tiempo y es una consecuencia de las mejoras técnicas experimentales. Con ello se obtienen unas teorías corregidas que proporcionan predicciones más precisas

verificables experimentalmente, y con capacidad explicativa tanto de los éxitos como de los fracasos de las teorías no corregidas. Obsérvese que para Schaffner la reducción es posible si la teoría reductora, en este caso la versión corregida de la genética molecular T_1^* , está plenamente desarrollada. Esto nos lleva a considerar que aunque el modelo de Schaffner sea una secuela del análisis positivista de la reducción, la introducción del factor histórico es significativa porque asienta las bases para la distinción entre el contexto de justificación y el contexto de descubrimiento en el análisis del reduccionismo.

El modelo de Schaffner también distingue entre aspectos formales y no formales de la reducción, que no deben ser confundidos con las condiciones formales y no formales de Nagel. Por *aspectos formales* Schaffner entiende la construcción de *referencias extensionales*, las cuales son afirmaciones de *identidades sintéticas* entre términos que están presentes en la teoría reductora pero no en la teoría reducida¹³. Así, por ejemplo, el término gen que aparece en la genética molecular debe poder ser asociado de alguna manera con alguna entidad de la genética clásica, donde inicialmente no aparece el término gen. A su vez, los predicados y las relaciones que se establezcan entre las dos teorías tienen también que referir a las mismas circunstancias, como por ejemplo cuando nos referimos a la dominancia entre alelos.

Los *aspectos no formales* son una consecuencia de lo expuesto en el párrafo anterior. De esta manera, para poder afirmar que la genética clásica y no cualquier otra teoría totalmente diferente ha sido reducida, deber haber una *analogía fuerte* entre la teoría original y la corregida, ambas deben conducir a leyes aproximadamente equivalentes (*equivalencia aproximada*) y los resultados experimentales deben ser muy cercanos (*concordancia cercana*). Sin embargo, el considerar estos tres aspectos no formales, advierte Schaffner, no implica que la

13. Sarkar (1998, p. 33) objeta que Schaffner está confundiendo *sintético* con *factual* y que es desafortunado el haber escogido tal terminología, porque provoca que se identifique la dificultad que surge al trazar la distinción entre hecho y convención para afirmaciones independientes del contexto con la dificultad para trazar la distinción entre analítico y sintético.

relación existente entre las teorías corregidas reductora y reducida tenga que ser concebida como vaga o imprecisa. La indefinición implícita en las aproximaciones es propia de la relación histórica entre la forma corregida y no corregida de la teoría reducida, porque la teoría corregida es más precisa y adecuada y la no corregida es más inadecuada y en parte falsa. Al mismo tiempo esta vaguedad es una exigencia lógica, ya que sería de lo más inusual que entre las dos versiones de la teoría corregida se estableciera una relación formal en términos lógicos.

Otro problema con la postura de Schaffner es que en ningún momento aclara qué quiere decir analogía fuerte. Aunque intuitivamente veamos su significado no podemos valorar el grado de analogía, porque la propuesta clásica de la reducción no permite aproximaciones, ya que la concepción sintáctica de las teorías considera que estas son sistemas axiomatizables mediante predicados de primer orden.

Todos los problemas expuestos anteriormente llevaron a que tanto Ruse (1971) como Hull (1974) apuntaran que, más que una reducción, lo que se conseguía con el modelo de Schaffner era la sustitución de la genética clásica por la genética molecular. De hecho Ruse inicialmente era partidario de un reemplazo fuerte, argumentando que la genética molecular explica cualquier cosa que sea también explicada por la genética clásica así como aquellas cosas que esta última no puede explicar. Posteriormente Ruse (1976) adoptó la postura de que la naturaleza de la reducción era informal debida al conocimiento incompleto que se tenía de los fenómenos biológicos en estos campos de investigación. En cambio para Hull (1972) la reducción es imposible porque entre los predicados de las dos genéticas no existe relación de uno-a-uno. Así, según Hull, un único mecanismo molecular, como la producción de una enzima, puede ser responsable de diferentes tipos de predicados *mendelianos*, como dominancia en algunos casos o recesividad en otros. Igualmente mucho más recientemente Schaffner (2006) ha acabado afirmando que las reducciones fuertes son un mito, incluso las que tienen lugar en la física, porque son reducciones incompletas y parciales, lo cual nos lleva a la conclusión de que las reducciones teóricas tienen un éxito reducido. El mismo autor pone como ejemplo la derivación incompleta de la teoría de la óptica física de

Fresnel a partir de la teoría electromagnética de Maxwell para ilustrar que lo que estas reducciones nos dejan son residuos en forma de fragmentos importantes de explicaciones. Las reducciones se arrastran, no pasan barriendo, afirma Schaffner (2006, p. 378).

Schaffner cambió de opinión gradualmente con el paso de los años. Primero afirmó de modo optimista que había buenas razones para creer que los científicos estaban en el camino de la reducción teórica completa de una disciplina biológica, la genética, a la química y a la física (Schaffner, 1969b). Posteriormente, basándose también en el estudio de diversos casos, como el del modelo de Jacob y Monod del operón lactosa¹⁴, defendió que la reducción de la biología molecular a las ciencias físicas no era el interés principal de los biólogos, sino que el reduccionismo en la biología molecular era una cuestión periférica (tesis de la *periferialidad*) (Schaffner, 1974). Luego sugirió (Schaffner, 1976) que las reducciones obtenidas, ahora ya no completas sino parciales, parecen “[...] to cohere well with the semantic interpretation of scientific theories, which is a nice additional bonus” (Schaffner, 1993, nota 9, p. 343)¹⁵, para finalmente mantener que hasta las reducciones fuertes en física son un mito, tal y como hemos apuntado anteriormente, y que habría que volver a las raíces de la discusión para analizar más generalmente lo que es la explicación científica sin centrarse tanto en los modelos de reducción (Schaffner, 2006). En este sentido, mediante el estudio de la estructura de la explicación teórica en la biología, este autor llega a la conclusión

14. Operón: unidad genética funcional formada por un grupo de genes, la regulación de la expresión de los cuales se realiza mediante la interacción entre las proteínas que codifican y los substratos sobre los que estas actúan. Regulan procesos metabólicos y se encuentran tanto en eucariotas como en procariotas. El operón de la lactosa (operón *lac*) fue el primero en ser caracterizado.

15. La Concepción Semántica de las teorías se desarrolló en los años 60 del siglo pasado como alternativa a la Concepción Sintáctica. En esta concepción las teorías no son un sistema de axiomas que da lugar a la deducción de leyes, básicamente no son entidades lingüísticas, sino más bien un sistema formado por las teorías que intervienen en el diseño del experimento y en el experimento en sí mismo y por las teorías sobre los datos. Aunque esto supone una mayor flexibilidad que la concepción sintáctica, el problema continua siendo que la concepción semántica concibe a las teorías como estructuras matemáticas, lo cual hace difícil el análisis de los aspectos histórico-funcionales de la construcción del conocimiento científico (Diéguez, 2005).

de que en esta ciencia las teorías son de *rango medio* por dos motivos: porque están situadas en el continuo delimitado por la bioquímica en un extremo y la evolución en el otro y porque están a medio camino entre las teorías universales y la simple recopilación de datos; es decir, las teorías biológicas son *modelos temporales interniveles* que ofrecen mecanismos explicativos apelando a conexiones entre diferentes niveles del sistema jerárquico de organización, básicamente entre el bioquímico (molecular), el celular y el de organismo (Schaffner, 1980). Tal afirmación supone implícitamente que Schaffner acabó siendo consciente de que el análisis del reduccionismo en biología tal vez tenía que seguir otros derroteros diferentes a los del reduccionismo teórico.

Los cambios de opinión de Schaffner son claramente atribuibles a las expectativas generadas por los descubrimientos, allá por la década de los 70, de las bases químicas de la generación y de la transmisión de la información genética, que en pocos años pasaron de ser de una euforia inicial a la toma de conciencia sobre la enorme complejidad de los fenómenos vitales. No obstante, los primeros trabajos de Schaffner tuvieron de positivo que motivaron un intenso debate sobre la posibilidad de la reducción de la genética clásica a la genética molecular, lo cual a su vez propició un cambio de orientación en el análisis del reduccionismo, llevándolo quizá a un terreno más próximo al de la actividad real de los científicos; a saber, investigar y explicar, sin interesarse en absoluto por los aspectos filosóficos de la reducción teórica. Todo ello, en conjunción con nuevos frentes de discusión, como los acaecidos con los aspectos de la autoorganización y de la emergencia, no hizo más que enriquecer el debate y dinamizar la filosofía de la biología. En consecuencia, se propusieron nuevos modelos de reduccionismo, llamados ahora explicativos, con la intención de romper con el marco formal del análisis del reduccionismo.

El modelo de reducción de Nagel (1961), aun habiendo recibido la mayor parte de las críticas, cuenta todavía con quienes sostienen que es el modelo correcto de reducción interteórica, por ejemplo de la termodinámica a la mecánica estadística (Dizadji-Bahmani *et al.*, 2010). Nagel era consciente de que con las dos condiciones formales (derivabilidad y conectabilidad) no bastaba para distinguir entre éxitos

científicos triviales y éxitos valiosos, y de que si la única condición para la reducción fuera la deducción de la teoría reducida a partir de premisas arbitrariamente elegidas, sería relativamente fácil satisfacer este requisito. En consecuencia Nagel propone que “[...] parece razonable imponer como requisito no formal el que las suposiciones teóricas de la ciencia primaria (reductora) reciban apoyo de elementos de juicio empíricos que posean algún grado de fuerza probatoria” (1961, p. 471). Incluso Sarkar (1998) afirma, en su defensa, que las continuas referencias de Nagel a las teorías no son más que un artefacto esperado del propio modelo y que no podemos añadir nada más a este, una vez reemplazadas esas referencias por las referencias a los diferentes ámbitos de estudio. Al hilo de lo dicho, y para finalizar, apuntemos que a pesar de todas las críticas que se puedan hacer al reduccionismo teórico, este no es un mal modelo de reduccionismo, si bien su aplicabilidad es limitada en buena parte de la ciencia.

1.5.1.2 Biología y leyes

A la luz de la condición de derivabilidad surgió una importante discusión que se ha alargado en el tiempo hasta llegar a nuestros días. Nos referimos a la polémica de si existen *leyes auténticas* en la biología, evidentemente entendiéndose por auténticas las leyes de la tradición empirista de las ciencias físicas. Creemos conveniente dedicar una sección a este aspecto, ya que en la argumentación de los diferentes autores aparecen justificaciones directamente relacionadas con el reduccionismo y con la complejidad de los seres vivos.

Existen básicamente tres grupos de opinión de filósofos y de científicos respecto a este tema (Elgin, 2006). Un primer grupo lo formarían los que sostienen que las generalizaciones en las ciencias especiales son tan diferentes de las generalizaciones de la física -que en esta son libres de excepción o dependientes de probabilidades invariantes- que ello nos lleva a considerar a las primeras como no-leyes. Otro grupo, sin embargo, opina que estas diferencias solamente nos muestran que existen dos clases de leyes, las leyes *ceteris paribus* y las *leyes estrictas*, y que las ciencias especiales tienen solamente leyes *ceteris paribus*.

Finalmente un tercer grupo afirma que el concepto tradicional de ley, estrictamente empírica y universal, tendría que ser más modesto. Algunos incluso se muestran mucho más críticos con la manera en que la filosofía de la ciencia tradicional ha llevado este asunto:

[...] once philosophers *decided* that biology lacked genuine laws, they seem to have lost interest in analyzing the empirical generalizations of the science. *Meanwhile, biologists continue to generalize* (Waters, 1998, p. 6, énfasis añadido).

Ciertamente, las teorías de la física, y por extensión las de la química, se suelen basar en leyes que descansan en todo un entramado matemático y que permiten a su vez, dada la regularidad y la universalidad de los fenómenos naturales, hacer predicciones sin limitaciones espacio-temporales. Las ciencias biológicas también cuentan con regularidades en el mundo de lo vivo, pero estas regularidades no son universales, están limitadas temporalmente y presentan excepciones; se da en ellas un elevado grado de contingencia. Mayr añade al respecto:

Cuando un biólogo utiliza la palabra “ley” se está refiriendo a una afirmación lógica general, directa o indirectamente susceptible de confirmación o refutación mediante observaciones, y que se puede utilizar en explicaciones y predicciones (1995, p. 80).

Para Mayr el concepto clásico de ley tiene una efectividad dudosa en la construcción de teorías biológicas. En este sentido, si bien las predicciones y explicaciones dan buenos resultados a nivel molecular (entiéndase en el pensamiento de Mayr el nivel físico-químico), ya no lo hacen en niveles de organización superiores. Debido a ello, elaborar un concepto de ley basado en su aplicabilidad dentro del marco de la física y de las matemáticas, que son casi siempre estrictamente deterministas, da lugar a que las leyes desempeñen “[...] un papel más bien pequeño en la construcción de las teorías biológicas” (Mayr, 2004, p. 45).

Pero por otro lado es evidente que no es un argumento fuerte el afirmar que en la biología no existen leyes estrictas porque las regularidades en el mundo de lo

vivo son muy diferentes a las que ocurren en el mundo fisicoquímico, como tampoco sería igualmente bueno el mismo argumento pero suponiendo ahora que hubiésemos concebido la filosofía de la ciencia a partir de la biología. Entonces, ¿cuáles son los argumentos más habituales usados para defender la ausencia de leyes estrictas en la biología? Elgin (2006) apunta básicamente dos:

- (1) Los organismos son demasiado complejos para tener leyes universales estrictas. A diferencia de los electrones o de los planetas, los seres vivos muestran realizabilidad múltiple: existen diversas maneras de llegar a ser un ser vivo.
- (2) Los genes, los organismos, los grupos y las especies son los objetos de las generalizaciones biológicas. Al estar sometidos a la fuerza de la evolución están siempre en constante cambio, por lo que en consecuencia es casi imposible tener generalizaciones universales ciertas, y si lo son en un momento concreto, entonces son generalizaciones contingentes y no leyes.

El primero en sugerir la ausencia de leyes estrictas en biología fue Smart (1963) al afirmar que en esta ciencia las leyes están ausentes porque cualquier aspecto de esta ciencia pertenece al planeta Tierra y por lo tanto no puede ser considerado universal, pero en cambio las leyes de la física son universales en el espacio y en el tiempo y por ende aplicables a todos los mundos posibles. Además la física trabaja con modelos simples y la biología no puede trabajar con modelos idealizados; y finalmente, los fenómenos biológicos tienen un componente histórico que la física no tiene. En consecuencia es imposible que existan en la biología proposiciones lingüísticas que relacionen causalmente eventos antecedentes y consecuentes.

Toda esta argumentación tomando la física como modelo es discutible. La física también tiene una vertiente histórica: ¿existían las leyes actuales inmediatamente después del Big-Bang? ¿No es también una dimensión histórica el hecho de que existan sistemas con dinámicas irreversibles que tienen un principio y un final? Respecto a la universalidad, ¿no podría existir algún mundo posible donde se viole

alguna de las leyes físicas que conocemos? Es más, ¿podría haber algún mundo donde se repita exactamente el mismo fenómeno biológico y por ende podamos considerarlo como menos singular y más universal?¹⁶ Asumiendo en este punto que lo dicho es altamente especulativo, y aceptando que hasta ahora las predicciones en el mundo fisicoquímico nos han ido muy bien¹⁷, las líneas antecedentes no son más que otra manera de poner de relieve dudas sobre lo que quiere decir *ley auténtica*, y si sería conveniente redefinir tal concepto para dar cabida a otras *regularidades* que no se atengan estrictamente a la estructura neopositivista.

Ahondando un poco más en lo anterior, se afirma que la estructura de las ciencias físicas es un reflejo del *ideal euclidiano*, esto es, la sistematización deductiva de una amplia clase de generalizaciones bajo un número pequeño de axiomas. Tal estructura, aunque incompleta, solamente tendría un paralelismo en biología si nos centramos en unas pocas pero importantes teorías de amplio espectro, caracterizables en su forma simplificada por un conjunto de leyes que admiten la axiomatización y la elaboración deductiva. Nos referimos a ciertos aspectos de la genética clásica y de la genética de poblaciones. Pero un examen más cercano a otras teorías en una gran variedad de disciplinas biológicas nos revela que la estructura teórica es de modelos temporales interniveles solapados, lo cual dista mucho de la estructura teórica en física y pone de manifiesto una vez más la inconveniencia de hacer paralelismos con esta ciencia e incluso de importar modelos explicativos de la misma (Love y Hüttemann, 2011; Schaffner, 1993).

16. En este sentido es interesante la teoría de la inflación cósmica del cosmólogo Alexander Vilenkin (2006), que basándose en el hecho de que en la mecánica cuántica es posible todo lo que no esté prohibido por las leyes de conservación de la energía, sugiere que existen infinitos universos pero un número limitado de combinaciones de partículas subatómicas (aquellas que no violan las leyes de conservación), con lo cual pueden existir universos que contengan las mismas combinaciones: los universos paralelos.

17. No obstante sirva como contrapunto de rabiosa actualidad el desconcierto que supone para los físicos que el 96% del universo conocido esté formado por la llamada materia oscura, de la que no se sabe nada en absoluto. Ello significa, de momento, que las leyes físicas actuales sólo son aplicables al 4% de la materia total del universo, por lo que estas generalizaciones no son ya muy universales que digamos. Añadamos a ello que tampoco se sabe nada de la naturaleza de la fuerza oscura, la responsable del aumento de la velocidad de separación entre las galaxias.

Desde un punto de vista diferente Waters (1998) sostiene que en la biología existen dos tipos de generalizaciones empíricas: las *distribuciones*, que serían generalizaciones de contingencia histórica, y las *regularidades causales*, las cuales exhiben muchas de las características atribuidas a las leyes científicas tradicionales y que, aunque los biólogos nunca las hayan articulado plenamente -desde un punto de vista filosófico, se entiende- son identificadas a través de la investigación y la explicación. El no tener en cuenta esta consideración ha comportado, según Waters, que los filósofos de la ciencia establecieran la comprensión de la biología como la aplicación poco sistemática de modelos abstractos más que como la aplicación sistemática de leyes universales. En contraposición Beatty afirma en su *tesis de la contingencia evolutiva* que en las regularidades biológicas, si existe una regularidad causal subyacente, tal regularidad es física o química y no es distintivamente biológica -en esto coincide con Weber (2005)- y si es distintivamente biológica entonces no es una ley, dado que “For, whatever ‘laws’ are, they are supposed to be more than just contingently true” (Beatty, 1995, p. 217). Pero, ¿no es esta una afirmación demasiado arriesgada? ¿Cómo se puede afirmar que sean lo que sean las leyes, son más que verdades contingentes? ¿Debemos entender que dentro del “sean lo que sean” también podremos considerar cualquier otra afirmación sobre las mismas? ¿O debemos considerar que en el “sean lo que sean” sólo está implícito el concepto clásico de ley?

Pues bien, sean lo que sean las leyes, Elgin (2006) afirma que la relación entre la tasa metabólica B y la masa corporal M de cualquier organismo es una ley auténtica porque es universal, tiene demostración empírica y soporta contrafácticos y además es una ley *distintivamente* biológica. Esta ley toma la forma siguiente:

$$B \cong M^{3/4} e^{-Ei/kT}$$

donde $e^{-E_i/kT}$ es el factor de Boltzmann¹⁸. El mismo autor añade además que aunque el exponente 3/4 pueda ser contingente, porque otras investigaciones arrojan un exponente de 2/3 (Dodds *et al.*, 2001), lo que es verdaderamente crucial es que la relación entre B y M es universal, al igual que otras relaciones alométricas presentes en plantas y animales, como la que describe las relación entre la densidad de una población y el tamaño del cuerpo (Enquist *et al.*, 1998).

En los mismos términos se expresa Morgan (2010) respecto a la teoría de Caspar-Klug sobre la estructura de la cápsida icosaédrica de los virus esféricos. La ecuación matemática que la describe es una ley distintivamente biológica aunque los virus esféricos sean contingencias evolutivas.

La conclusión que podemos extraer es sencilla: los fenómenos naturales son muy variados y su comprensión científica es mucho más complicada de lo que inicialmente se pensó, lo que nos lleva a considerar que es conveniente ampliar los horizontes en el análisis filosófico. Es un error montar todo un entramado argumentativo partiendo de una preconcepción para afirmar posteriormente que todo lo que no se ajuste a tal entramado ya no es *auténtico* o *estricto*. El concepto de ley estricta o auténtica no puede ni debe ser un obstáculo que dificulte o sesgue el análisis de los modelos explicativos en ciencia. Debemos ir más allá.

1.5.1.3 El modelo de Kuipers

Este modelo lo incluimos en la categoría de reduccionismo teórico porque, aun siendo denominado de explicación y reducción, y a pesar de que para este autor la reducción teórica tiene un fuerte componente explicativo, el núcleo central de su tesis continúa siendo el de la reducción entre teorías (y leyes). Debido a que este modelo se parece al de Nagel-Schaffner, no es de extrañar que no haya sido utilizado en la prospección del reduccionismo en la biología.

18. Expresión que relaciona la energía de un estado físico con la temperatura absoluta.

De la propuesta de Kuipers (1990, 2001) se obtiene como resultado sumamente interesante que se pueden llegar a dar hasta ocho tipos diferentes de reducciones (teóricas), lo que sugiere que la relación reductiva entre teorías es mucho más rica de lo que inicialmente se pudo pensar. El mismo autor afirma incluso que ha encontrado doce ejemplos de explicación de leyes que siguen el esquema de los cinco pasos de los que consta su modelo: aplicación, agregación, identificación, correlación y aproximación. Sostiene que no se tienen que dar necesariamente los cinco, aunque el autor nos advierte que para que una explicación sea también considerada como una reducción al menos uno de los siguientes pasos -agregación, identificación o aproximación- debe ocurrir. Kuipers expone su modelo utilizando como ejemplo la reducción de la ley de los gases ideales (LGI) a la teoría cinética de los gases (TCG), a la que califica de paradigma general de la reducción (deductiva). Veámoslo.

- (1) *Aplicación*. La TCG asume que en este estado de la materia las partículas se mueven constantemente, chocando entre ellas y con las paredes del recipiente de acuerdo con las leyes de Newton del movimiento. Para la aplicación de estas leyes a una sola partícula de gas hace falta a la vez la utilización de la hipótesis auxiliar H1 de que la colisión de la partícula con la pared del recipiente es perfectamente elástica. El resultado es una ley individual (o regularidad) sobre la cantidad de movimiento de la partícula después de chocar con la pared:

$$L_1 \quad q = 2 m v$$

El primer paso de la reducción siempre es la aplicación, llamado así porque en este paso la teoría reductora es aplicada o ajustada a una clase de objeto que no pertenece a la teoría o ley reducida. En este paso se usan varias hipótesis auxiliares que especifican las condiciones iniciales y finales del sistema.

- (2) *Agregación*. En este paso se aplica una hipótesis auxiliar estadística H2 y el número de Avogadro N como número estándar de partículas, lo que significa que agregamos L_1 al total de colisiones debido al número de

partículas N . De ello se deriva que el producto de la presión cinética p por el volumen V del recipiente es igual a $2/3$ de la energía cinética media \bar{u} de todas las N partículas:

$$L_2 \quad pV = \left(\frac{2}{3}\right) N \bar{u}$$

Con la agregación se obtiene una *ley o regularidad agregada* mediante la utilización de hipótesis auxiliares de naturaleza estadística (*agregación no trivial*) o simplemente por la suma de regularidades individuales (*agregación trivial*). Obsérvese pues que en este caso se establecen relaciones de las partes con el todo.

- (3) *Identificación*. En esta etapa de transformación se introducen dos hipótesis auxiliares de identidad (H3) -o reglas de transformación en la terminología de Kuipers- que serían equivalentes a los principios puente o reglas de correspondencia de la terminología neopositivista. Mediante estas reglas se establecen relaciones de identidad ontológica: la presión cinética p es lo mismo que la presión macroscópica P y la energía cinética media de las partículas \bar{u} se relaciona con la magnitud macroscópica temperatura absoluta T del gas de acuerdo con la constante de proporcionalidad R , que es la constante de los gases, con lo que obtenemos:

$$\bar{u} = \left(\frac{3}{2}\right) \left(\frac{R}{N}\right) T$$

Finalmente con esta última expresión podemos deducir de L_2 la ley del gas ideal:

$$LGI \quad PV = RT$$

En este paso se hacen necesarias reglas de correspondencia que conecten los términos de la teoría (o ley) reducida con los de la teoría reductora. Estos saltos de lenguaje heterogéneos implican relaciones de identidad ontológicas.

De esta forma, debido al paso de la *agregación* el ejemplo que aquí nos ocupa es una *microrreducción*; gracias a la etapa de la *identificación*, es un ejemplo de *reducción identificativa heterogénea*, y debido a que estos tres pasos se pueden derivar *deductivamente* de la teoría cinética de los gases, de ello concluimos que estamos ante una *reducción deductiva*. En suma, la ley de los gases perfectos es un ejemplo de una *microrreducción identificativa heterogénea deductiva*. Los pasos cuarto y quinto, que no aparecen en esta reducción, se explican a continuación.

- (4) *Correlación*. Aquí también encontramos saltos heterogéneos de lenguaje porque, al igual que ocurre en la identificación, este paso también es de transformación. Lo que ocurre concretamente es que la correlación expresa relaciones causales entre los términos de las teorías reductoras y los de las reducidas y no relaciones de identidad ontológica.
- (5) *Aproximación*. La ley obtenida deductivamente es simplificada mediante algún artefacto matemático contrafactual. Con esta corrección la ley o teoría reducida es derivada aproximadamente.

Las combinaciones de estos cinco pasos darían lugar a ocho tipos de reducción la clasificación de los cuales se muestra en la figura 4.

Obsérvese que de los cinco pasos, tal y como hemos comentado anteriormente, sólo la aplicación se da en todos los tipos de reducción, con lo que en consecuencia este paso no es importante para las distinción entre formas de reducción. Por otro lado las reducciones se denominan *homogéneas* si no existe paso de transformación y *heterogéneas* si lo hay. Las reducciones heterogéneas se pueden dividir en *identificativas* y/o *correlativas* y finalmente si existe una aproximación serían *aproximativas* y si no, *deductivas*. Kuipers sólo apunta que la reducción de las leyes de Mendel a la genética molecular sería un caso de isorreducción heterogénea identificativa aproximativa, sin tener claro el autor de si existe una microrreducción debido a algún tipo de agregación. Volveremos a esta cuestión en el siguiente capítulo cuando hablemos del reduccionismo en genética.

APLICACIÓN	AGREGACIÓN	TRANSFORMACIÓN		APROXIMACIÓN	TIPO DE REDUCCIÓN
		Identidad	Correlación		
X	-	-	-	-	No es una reducción. Es una isoexplicación homogénea deductiva
X	X	-	-	-	Microrreducción homogénea deductiva (Reducción de la mecánica del sólido rígido a la mecánica clásica de partículas)
X	-	-	-	X	Isorreducción homogénea aproximativa (Ley de Galileo de la caída libre de un objeto reducida a la ley de Newton de la gravitación. Reducción de la mecánica newtoniana a la teoría de la relatividad especial de Einstein)
X	X	-	-	X	Microrreducción homogénea aproximativa (Reducción de la ley del gas ideal a la teoría cinética de los gases)
X	X	X	-	-	Microrreducción heterogénea deductiva identificativa y/o correlativa (Ciencias sociales: reducción de la hipótesis de Olson al utilitarismo. También la reducción explicativa de los efectos Bohr y Haldane pertenecientes a la fisiología del oxígeno en la sangre)
X	X	-	X	-	
X	X	X	-	X	Microrreducción heterogénea aproximativa (Reducción explicativa de la tabla periódica de Mendeléiev por la teoría atómica cuántica)
X	X	-	X	X	
X	X	X	X	X	
X	-	X	o X	-	Isorreducción heterogénea deductiva#
X	-	X	o X	X	Isorreducción heterogénea aproximativa#

Figura 4. Los ocho tipos de reducción que surgen del modelo de Kuipers. Entre paréntesis se muestra el ejemplo de cada tipo encontrado por el autor. El símbolo # indica que no hay constancia de que estas reducciones hayan tenido lugar.

1.5.2 Modelos de reducción explicativa

En 1972 Hull apuntaba que unos pocos filósofos se estaban interesando por la transición de la genética mendeliana a la genética molecular, en contra de la literatura mayoritaria dominante centrada en el estudio de la reducción a partir de los ejemplos suministrados por la física. Este autor fue uno de los primeros en anotar que era necesario un nuevo modelo de reducción. Para Hull, al no existir leyes propias de la tradición empirista en la genética molecular, las explicaciones ofrecidas por esta disciplina no son deducciones sino que más bien se articulan en base a los *mecanismos* implicados en los fenómenos biológicos. Debido a que no se puede cumplir la condición de derivabilidad del modelo N-D porque no existe una correspondencia de uno-a-uno entre los predicados de ambas genéticas es muy difícil, aunque no imposible, según Hull, formular las leyes clásicas dentro del marco teórico de la genética molecular (Hull, 1972, 1974, 1976, 1981). En este sentido, puesto que el problema de la reducción está directamente relacionado con la concepción clásica de ley, otros autores también coincidieron con Hull en que el marco de trabajo del positivismo lógico no era el idóneo para tratar la estructura del conocimiento en biología (Kitcher, 1984; Rosenberg, 1985, 1994; Schaffner, 1992, 1993, 2006; Waters, 1990;). Wimsatt es muy explícito al respecto:

The unitary Nagel-Schaffner account of reduction has dissolved, leaving a polyphonic disunity. Studies from different sciences have become needlessly decoupled, seldom citing one another, but agreeing in focusing more on actual scientific practice. [...] Biology is a worthy methodological paradigm: an unproblematically compositional science, it has seen the richest complexity and greatest diversity of mechanistic approaches (Wimsatt, 2006b, p. 447).

Viendo la pérdida de interés en los modelos de reducción teórica y con el doble objetivo de acercarse al trabajo de los biólogos de laboratorio y de caracterizar mejor la esencia de lo que constituye una explicación en biología, se empezaron a desarrollar los modelos de reducción explicativa. Tal y como se ha apuntado en la sección anterior, estos modelos se diferencian de los de reduccionismo teórico en dos aspectos fundamentales. El primero es que se desmarcan del concepto de

reducción como una relación entre teorías, pero incorporan fragmentos de teorías, mecanismos y generalizaciones a diferentes niveles. El segundo es que se concibe la explicación reductiva como una explicación causal, en la que una propiedad de un nivel de organización es explicada por la interacción de sus partes constituyentes, las cuales suelen pertenecer a un nivel inferior. Esta explicación del todo por las partes no estaría centrada pues en la noción epistémica de deducción, la cual sí era un requisito básico en la reducción neopositivista.

En esta sección haremos una explicación muy general de dos modelos, el de Kauffman y el de Weber, y dedicaremos dos subsecciones específicamente a dos de los modelos más elaborados y que sí que parece que captan el sentido del reduccionismo en biología, el modelo de Wimsatt y el de Sarkar.

1.5.2.1 Los modelos de Kauffman y de Weber

Kauffman (1970) considera que la reducción no es necesariamente una relación entre teorías. Según su modelo los biólogos utilizan estrategias reduccionistas en la construcción de explicaciones, dando origen a unas reducciones que él denomina *explicaciones por articulación de partes*. Estas estrategias se basan en tres puntos. Primero se realiza una descripción del organismo con la intención de descomponerlo en partes o procesos, las cuales se articularán para que el organismo se comporte tal y como se ha descrito. Segundo, con la descripción anterior se elabora un modelo cibernético con las condiciones suficientes necesarias para que el modelo muestre cómo las partes simbólicas representadas se articulan para dar lugar a una versión simbólica del proceso descrito. Tercero, el modelo cibernético ayuda a encontrar una relación causal isomórfica entre las partes del sistema real y el proceso o comportamiento que se está estudiando. Añade Kauffman que dado que pueden existir más de un conjunto de condiciones suficientes que describan el comportamiento de un sistema, a partir de ellas puede construirse más de un modelo cibernético y en este caso estos modelos no serán isomórficos, porque responderán a diferentes descomposiciones del mismo. En consecuencia, la descripción de las partes y de los procesos

resultantes de una descomposición concreta de un sistema no es deducible a partir de otra descomposición diferente, aunque sí tiene que haber compatibilidad entre ambas.

En una línea de argumentación muy diferente Weber (2005) sostiene que grandes partes de la biología experimental moderna son reduccionistas. Su propuesta se basa en el reduccionismo explicativo espacial de Sarkar pero poniendo el énfasis en los *mecanismos*. Weber considera que los mecanismos juegan un papel central en la configuración de la explicación biológica y no han sido debidamente tratados en los modernos debates de la filosofía de la ciencia. Aunque trataremos este tema más adelante, apuntemos aquí muy brevemente que a pesar de que no exista una definición consensuada de lo que es un mecanismo, todas giran en torno a las partes de un sistema y a las operaciones integradas que ellas realizan para dar lugar al funcionamiento cohesivo del sistema.

Weber usa el mecanismo de la neurotransmisión del potencial de acción para explicar su modelo de *heteronomía explicativa*. Justifica el uso de este ejemplo porque en él ve algunas coincidencias con el modelo de Schaffner respecto a las teorías: la transmisión del potencial de acción es una teoría de rango medio (no tiene alcance total en toda la filogenia, pero es aplicable a todos los animales con sistema nervioso), es internivel porque incorpora entidades de diferentes niveles ontológicos y el estudio del mecanismo tiene un marcado carácter interdisciplinar.

El modelo de heteronomía explicativa, el cual no está comprometido con ningún modelo de explicación científica, defiende que el *explanans* incorpora básicamente leyes bioquímicas (físicoquímicas en última instancia) aunque -y esto es lo relevante- también puede hacer referencia a estructuras de un nivel de organización superior, como partes celulares. A su vez el *explanandum* obtenido, más que una teoría o una ley genuina, es la explicación de un hecho o de una generalidad sobre los mecanismos biológicos. La presencia de términos biológicos en el *explanans* no representa ningún problema, porque simplemente sirven para identificar el tipo de sistema en el que se están aplicando los conceptos físicoquímicos (por ejemplo, axones en la transmisión del impulso nervioso y cable conductor para explicar el funcionamiento de un circuito eléctrico). Por último,

Weber concluye que la explicación apelando a las leyes fisicoquímicas es el gran éxito (e ideal) de la biología moderna y añade que en los casos en los que los biólogos no la han conseguido se han quedado muy cerca del objetivo. Es en este sentido que el autor sostiene que la biología moderna tiene una tendencia fuertemente reduccionista, con la excepción de la teoría evolutiva o de la genética clásica, las cuales son teorías con autosuficiencia explicativa y, en consecuencia, no necesitan recurrir a principios propios de las ciencias de los niveles de organización inferiores. No obstante creemos que respecto a la genética clásica Weber no está acertado porque para él existen dos genéticas, que ofrecen explicaciones en dos niveles de la organización, cuando lo que ocurre es que posiblemente exista una sola genética, molecularizada, que explica fenómenos citológicos que pertenecen a un nivel de organización superior al molecular. Ya trataremos esto último en los más adelante, pero en general estamos de acuerdo con Weber de que al menos, cuando tratamos con cuestiones bioquímicas, su modelo de heteronomía explicativa parece captar el sentido en que aplicamos la reducción:

Experimental biologists must apply theories from physics and chemistry in order to provide explanations of biological phenomena. The explanatory force is provided solely by the *physicochemical theories that describe how molecules interact and how they behave in the bulk*. There is no specifically biological explanatory import; all the explanatory concepts are physicochemical ones (Weber, 2005, p. 28, énfasis añadido).

1.5.2.2 El modelo funcional de Wimsatt

Wimsatt (1976a, 1976b, 1980, 2006a, 2006b) es uno de los primeros en articular extensa y profundamente un modelo de reduccionismo que rompe definitivamente con las influencias neopositivistas de los modelos anteriores. En su propuesta de modelo funcional se toma en consideración de una manera importante la actividad de los biólogos:

At least in biology, most scientists see their work as explaining types of phenomena by *discovering mechanisms*, rather than explaining theories by deriving them from or reducing them to other theories and *this is seen* by them as reduction, or as integrally tied to it (Wimsatt, 1976a, p. 671, énfasis añadido).

Pero, ¿por qué Wimsatt define a su modelo como *funcional*? Para comprender su postura tenemos que partir de la crítica que hace al giro lingüístico tomado por los filósofos de la ciencia. Wimsatt opina, acertadamente, que el cambio de rumbo de la filosofía la aleja de la práctica científica y, en consecuencia, son los filósofos los que tienen la falsa impresión de que los biólogos no conceden importancia a la reducción porque éstos últimos, frecuentemente realistas¹⁹, hablan desenfadadamente de mecanismos, relaciones causales y fenómenos.

Para Wimsatt el origen del problema estriba básicamente en que el neopositivismo, centrado exclusivamente en el análisis de la estructura lógica de las leyes, teorías, explicaciones y experimentos científicos, se olvidó de que existen dos formas diferentes de reconstrucción racional. Por un lado tenemos el análisis de las *estrategias óptimas* (racional-1)²⁰, enfocado a la construcción de unos patrones de actividad eficientes (*funcionales*) mediante la abstracción de la práctica científica de los detalles irrelevantes. Y por el otro está la *reconstrucción formal* (estructural) de la lógica matemática (racional-2), que es la que nos sirve para validar o no las conjeturas, la que nos permite más rigor en el respaldo de un argumento o mejor precisión de las condiciones que lo sustentan. Como ambas reconstrucciones responden a objetivos diferentes, según Wimsatt, no son

19. Según Mayr (1995, p. 73, nota al pie), “La cuestión de la validez del realismo, que tanto ha preocupado a los filósofos, ha sido notablemente irrelevante en el trabajo práctico de los científicos y, sobre todo, en el de los biólogos”. Mayr afirma que los biólogos son realistas de sentido común porque aceptan como un hecho la existencia de una realidad externa que es tal y como la percibimos, porque actualmente hay muchas maneras de comprobar esa realidad con los instrumentos de que disponemos. Mayr sostiene que el sentido común no es muy apreciado por la filosofía basada en la lógica porque ella encaja mejor en un mundo determinista y esencialista basado en leyes universales, pero defiende que es una buena herramienta para un mundo probabilista como el de la biología, gobernado por la contingencia y el azar y donde hay que explicar fenómenos únicos.

20. Seguimos la terminología de Wimsatt para las dos clases de reconstrucción.

equivalentes, porque no está claro que el incremento en el rigor propio de la reconstrucción formal, que *a priori* parece ser la manera más eficiente de elaborar explicaciones, sea un fin por sí mismo para realizar una práctica científica eficiente. La eliminación de las diferencias entre ambos tipos de reconstrucción ha tenido un efecto desastroso en el análisis del reduccionismo y, en consecuencia, en la propia elaboración de un modelo de reducción, porque sólo la reducción teórica podía dar cuenta de la dinámica científica al ser esta exclusivamente concebida desde una óptica nomológico-deductiva. Por todo ello el modelo formal de reducción, al no ser racional-1, es inefectivo e ineficaz para conseguir explicaciones funcionales y al mismo tiempo, debido a que es un modelo racional-2 por definición, tampoco es un modelo eficaz para algún fin porque no responde a ninguna demanda que se haya hecho desde la práctica científica. Entonces ¿cómo elaborar un modelo de reducción alternativo al modelo formal?, se pregunta Wimsatt. Este autor apuesta por un modelo no formal que ponga el acento en el análisis de los patrones de la actividad científica. Ello significa pasar a considerar de forma deliberada el análisis y la caracterización funcional de la reducción. Si hacemos esto observaremos, según Wimsatt (1976a, 2006b), que la ciencia consigue elaborar explicaciones vía *reducciones informales* porque los científicos raramente tienen como meta los objetivos metafísicos del incremento del rigor filosófico, la certeza epistemológica y la economía ontológica propios del modelo formal de reducción teórica, cosa que también apuntó Schaffner (1974) al defender su tesis de la periferialidad.

La propuesta de reduccionismo de Wimsatt (1976a, 2006b), que parte del modelo de Schaffner (1967, 1969a) e incorpora elementos del modelo de Nickles (1973), se basa en el modelo de explicación científica de Salmon (1971)²¹. Wimsatt distingue entre dos tipos de reducción, la *reducción sucesional* y la *reducción explicativa*. A continuación las veremos con un poco más de detalle. Otros aspectos

21. Salmon elabora su modelo, llamado de relevancia de estadística, para superar las limitaciones del modelo por cobertura legal de Hempel y Oppenheim, aunque continúe siendo un modelo afín al mismo porque Salmon incorpora leyes estadísticas en el *explanans*. La explicación científica está formada por enunciados formados por factores estadísticamente relevantes. Así, dadas unas circunstancias *A* y un fenómeno *B* bajo las mismas, una propiedad *C* es estadísticamente relevante para *B* si y sólo si la probabilidad de *B* es diferente en la presencia y en la ausencia de *C*.

relacionados con su modelo, como la realizabilidad múltiple de las propiedades biológicas y el fenómeno de la emergencia, se discutirán en la sección dedicada a los argumentos antirreduccionistas.

Las reducciones sucesionales o intranivel son habituales en las teorías (y modelos) expresados matemáticamente y tienen lugar entre teorías del mismo nivel de organización. Su objetivo es localizar, mediante la utilización de transformaciones matemáticas, similitudes y diferencias entre dos teorías -una más antigua y otra más moderna o una más aproximada y otra más exacta- que versan sobre el mismo fenómeno. Al ser el proceso transformador por definición, podemos decir que la reducción sucesional es una relación que tiene lugar entre la versión corregida de la teoría (T_2^*) y su versión original no corregida (T_2), equivaliendo esta transformación a la analogía fuerte del modelo de Schaffner. Esta relación de transformación no ocurre automáticamente ni es evidente, se construye en el tiempo y tiene relevancia científica solamente si una teoría (T_2) es la antecesora *inmediata* de la teoría siguiente (T_2^*)²². Esta relación es también por definición un fenómeno *intransitivo* en la medida en que la teoría posterior no reemplaza a la anterior. Solamente cuando se han acumulado suficientes diferencias como para dificultar la comprensión del mapeo entre las dos teorías, la reducción sucesional falla y la vieja teoría y su ontología deben ser reemplazadas o eliminadas, porque las dos teorías se han convertido en teorías rivales pertenecientes al mismo nivel de organización. Nótese pues que en este modelo el reemplazo de teorías y la reducción sucesional son procesos opuestos.

Estas reducciones son las que Nickles (1973) denomina *preservadoras de dominio* porque tienen lugar entre dos teorías que pertenecen al mismo nivel de organización. No obstante, y a diferencia de Wimsatt, para este autor es la teoría más nueva la que puede ser reducida *en el límite* de la teoría anterior²³, con lo que

22. "Whatever the claim of historians, no scientist sees scientific relevance in tracing special relativity back to Aristotelian physics!" (Wimsatt, 2006b, p. 449, énfasis original).

23. Como por ejemplo ocurre en el caso de la mecánica de Newton y la relatividad especial de Einstein, que explica el movimiento en ausencia de campos gravitatorios. La última es reducida a la

estas reducciones claramente no son explicaciones porque una teoría precedente no puede explicar su sucesora en ningún sentido razonable.

Por otra parte es muy interesante observar que en la reducción sucesional de Wimsatt la dimensión temporal cobra toda su fuerza, y si bien es cierto que en el modelo de Schaffner ya aparecía esta dimensión en el proceso de corrección entre teorías, Wimsatt consolida definitivamente la idea de que hay que considerar los aspectos asociados al contexto de descubrimiento en el análisis del reduccionismo; es decir, los procesos y recursos epistémicos usados en la construcción de las relaciones entre teorías tienen que ser considerados como factores importantísimos en la construcción del conocimiento científico.

Respecto al segundo tipo de reducción, la reducción explicativa (o *combinadora de dominios*, según Nickles), Wimsatt considera que es la que en general los científicos entienden como reducción y es la forma de reducción que estos persiguen. Esta afirmación es importante porque en ella está implícita la idea motor del pensamiento de este autor: la constatación de la separación existente entre la filosofía de la ciencia digamos tradicional y la práctica científica más moderna.

La reducción explicativa es interniveles y consiste en una explicación mecanística la función de la cual es la de localizar, identificar y articular mecanismos que expliquen las entidades y sus relaciones en los fenómenos de los niveles superiores de la organización. Como ejemplos tenemos la explicación de las propiedades de los gases por la teoría cinética molecular de la materia o del comportamiento de los genes en términos de DNA y su entorno. Wimsatt no entiende esta reducción como una relación entre teorías sino como una explicación causal de un hecho en la que se incorporan reglas y mecanismos que no forman parte de ninguna teoría desarrollada. Dado que esta explicación por mecanismos

primera cuando se toma el límite apropiado de la velocidad de la luz; esto es, la mecánica derivable de la relatividad especial es idéntica a la mecánica newtoniana sólo bajo la condición de velocidades pequeñas en comparación con la velocidad de la luz.

es interniveles, los organismos son entendidos como sistemas con relaciones complejas entre las partes. Las propiedades de los sistemas complejos pueden ser pues explicadas por las propiedades de las partes y sus interacciones. Este tipo de reducción, añade Wimsatt, tendría lugar solamente entre teorías en casos degeneradamente simples lo cual contrasta, recordemos, con el modelo de Schaffner expuesto anteriormente, en el que la reducción como relación deductiva tiene lugar entre una teoría reductora corregida T_1^* y una teoría reducida corregida T_2^* , sin la necesidad de que estos casos sean simples en extremo.

¿Cuáles son las características más sobresalientes de las reducciones explicativas? Son *transitivas* a través de los niveles de organización, porque refieren a términos localizables en diferentes niveles ontológicos. Para ilustrarlo Wimsatt pone el ejemplo de los factores mendelianos: situar a estos en los cromosomas fue la base para explicar la herencia de los mismos de acuerdo con explicaciones citológicas mecanicistas. Posteriormente estos factores fueron referidos a los genes y a un lugar concreto del cromosoma (*locus*) mediante la elaboración de los mapas de ligamiento y la obtención de las bandas cromosómicas resultantes de los mapas de deleciones; finalmente los genes fueron localizados físicamente en el DNA mediante las modernas técnicas moleculares²⁴. Estas reducciones también son *composicionales*; esto es, implican un todo configurado por partes interactuantes y presentan *emergencia* porque explican fenómenos (ya sean entidades, relaciones o regularidades causales) de un nivel de organización superior mediante operaciones con mecanismos cualitativamente diferentes en los niveles inferiores. Por otro lado este tipo de reducciones utilizan *identidades* o *localizaciones* para referir a fenómenos, y no similitudes teóricas como las reducciones sucesionales. Ello comporta que sean potentes generadoras de hipótesis reduccionistas, al sugerir nuevas predicciones en un nivel de organización a partir de las propiedades o de las relaciones presentes en otro u

24. Ver sección 4.2.1, pp. 148-149.

otros niveles de organización inferiores. Esto da lugar a un amplio abanico de causas con las que construir las explicaciones reduccionistas por mecanismos.

Otro aspecto nuevo que surge de la propuesta de Wimsatt es que ambos tipos de reducciones están relacionados en el tiempo y se entrecruzan de una manera algo intrincada: las teorías de diferentes niveles co-evolucionan y se transforman mutuamente por la presión de unas sobre las

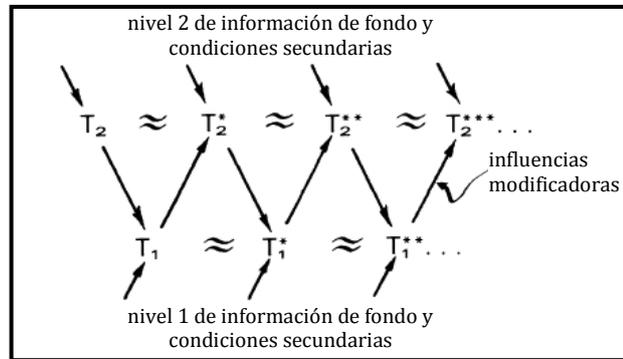


Figura 5. Co-evolución de las teorías a diferentes niveles (modificado de Wimsatt, 1976a, p. 676).

otras y bajo la influencia de factores modificadores externos (figura 5). El mismo Wimsatt reconoce que esta concepción es cercana a la corrección de las teorías de Schaffner.

Finalmente, y no menos importante, Wimsatt no cree que se tengan que evitar en la investigación las estrategias reduccionistas -o *heurísticas*, como él las llama- porque estas funcionan muy bien dada la estructura del mundo, “[...] reductionism is a good research strategy [...], afirma Wimsatt (1976a, p. 680), pero advierte que el uso de cualquier estrategia conlleva la introducción en las explicaciones de los sesgos particulares de cada tipo de estrategia. Veamos algunos ejemplos asociados al reduccionismo (Wimsatt, 2006b, pp. 468-469):

- (1) Sesgo de localización descriptiva: “[to describe] fitness as if it were a property of phenotypes or genes, *ignoring* de fact that is a relation between organisms and environment” (énfasis añadido).
- (2) Sesgo de construcción de teorías y de modelos: “Structural properties are regarded as more important than functional ones”.
- (3) Sesgo de observación y diseño experimental: “Test a theory only for local perturbations, or only under laboratory conditions, or only with specially

engineered “model organisms” rather than testing it in natural environments [...]”.

En el caso que nos ocupa estos sesgos inevitables surgen, básicamente, por la descomposición del sistema objeto de estudio sin tener en cuenta su entorno o por no otorgar a este último la importancia que se merece. En este sentido Wimsatt reclama muy explícitamente que, a pesar de la inevitabilidad, se sea consciente de ello cuando se elaboren explicaciones reduccionistas y que se opte por otras estrategias con el objetivo de detectar y corregir las desviaciones que puedan tener lugar.

1.5.2.3 El modelo de Sarkar

Sarkar (1991, 1992, 1998, 2001, 2002) es otro de los prolíficos autores que ha estudiado en profundidad el reduccionismo en biología, centrándose especialmente en el contexto de la biología molecular. Su propuesta, además de no comprometerse con ningún modelo de explicación científica y de no depender de los aspectos formales de la reducción, es muy interesante porque pone el acento en el análisis de la *representación del sistema* para explicar el comportamiento del mismo. La representación conlleva aspectos ontológicos y epistemológicos porque establece el nexo entre las características del mundo natural y la cognición del mismo. Sarkar, biólogo y filósofo, utiliza amplios conocimientos de genética para explicar y justificar su análisis y la propuesta de su modelo. Veámoslo.

Para Sarkar los aspectos no formales, que él denomina *substantivos*, son tan importantes que hacen insignificantes los aspectos formales de la reducción. Estos aspectos se centran alrededor de dos cuestiones:

- (1) ¿Cómo son representados el sistema y su comportamiento cuando tiene lugar la explicación reductiva?
- (2) ¿Qué asunciones deben llevarse a cabo sobre los objetos del sistema y sus interacciones para que la explicación funcione?

La estrategia básica del análisis de Sarkar empieza con dos intuiciones generales que le sirven como guía para escoger tres criterios substantivos, a partir de los cual diferenciará cinco tipos diferentes de reducción. Estas intuiciones son, por un lado, que la reducción implica la explicación de las leyes o fenómenos de un reino por las leyes y fenómenos de otro (entiéndase reino como dominio de investigación) y por el otro, que muchas de las reducciones intentan explicar las propiedades de los todos en términos de sus partes constituyentes. Respecto a lo primero la reducción incrementa el potencial para la unificación del conocimiento, lo cual es un aspecto controvertido porque está relacionado directamente con la unidad de la ciencia. En relación a lo segundo, esta era la clase de reducción esperada por la filosofía mecánica del siglo XVII, la clase de reducción que tiene lugar entre la termodinámica y la teoría cinético molecular de la materia y la clase de reducción que se supone que tiene lugar en la biología molecular, en la que los fenómenos biológicos son explicados en base a los mecanismos moleculares que los conforman. Finalmente, el requerimiento de dos reinos es necesario para poder diferenciar entre reducciones y otros tipos de explicaciones.

Sarkar insiste en que para su análisis es importante separar los criterios de reducción de los de explicación, cosa que no ocurre en los análisis más antiguos, porque así se obtienen dos beneficios: el análisis de la reducción se vuelve inmune a las críticas relacionadas específicamente con los modelos de explicación²⁵ y se puede centrar más la atención en la naturaleza precisa de la reducción. Su modelo de reducción parte de cuatro asunciones básicas sobre la explicación:

- (1) Se asume que una explicación empieza con una representación del sistema, normalmente en forma de diagrama. La representación no es necesariamente la descripción física del sistema en el espacio²⁶. La

25. Sarkar realiza directamente cinco críticas al modelo de Salmon e indirectamente critica el modelo de Wimsatt porque este, al basarse en el análisis de Salmon, arrastra algunos de los déficits del mismo (Sarkar, 1998, pp. 30-32).

26. Por ejemplo, dados dos caracteres representados por dos alelos cada uno (A , a , B y b), del hecho de que dos individuos puedan tener dos genotipos diferentes (p. ej., $AaBB$ y $AaBb$) no se sigue ningún compromiso con la disposición física de los *loci* que ocupan estos alelos.

distinción entre representación y sistema no es una cuestión trivial, porque un sistema puede tener diversas representaciones dependiendo del contexto de investigación. Esto comporta a la vez que nos planteemos dos cuestiones, el *grado de coherencia* entre las diferentes representaciones y el *grado de riqueza* de dichas representaciones. Por ejemplo, en cuanto al grado de coherencia, en los mapas de ligamiento un cromosoma se representa como un grupo de *loci* mientras que en la biología celular se representa como un objeto físico. Paralelamente, el orden lineal de los *loci* en la genética clásica no se corresponde con el orden físico encontrado en el DNA. En cuanto al grado de riqueza de las representaciones, se da el caso de que una explicación puede fallar debido a que se ha escogido una representación pobre. Esta asunción tiene el mismo papel que la condición de conectabilidad de Nagel, porque la representación indica cómo encaje el sistema en los dos reinos conectados mediante la reducción.

- (2) Se asume que lo que está siendo explicado es alguna característica del sistema, como una ley a la que obedezca o cualquier evento en el que participe.
- (3) Se asume que la explicación de una representación implica un proceso de razonamiento científico o de argumentación, llamado derivación, que puede tener diversos grados de precisión y de rigor matemático en función del contexto científico. Algunas de estas derivaciones son triviales, como las explicaciones matemáticas en el contexto de la biología molecular, donde generalmente no se usan. En muchos otros casos la mayoría del trabajo explicativo está dentro de la propia construcción de la representación y la derivación última no es más que un argumento verbal. Esta asunción juega el mismo papel que la condición de derivabilidad de Nagel aun cuando la derivación de Sarkar no signifique lo mismo que la derivación lógica del modelo N-D.
- (4) Se asume que cualquier explicación usa un conjunto de factores explicativos que se presume que son los relevantes. Estos factores llevan

el peso de la explicación, en el sentido de que son ellos los que otorgan la fuerza o profundidad a la misma. La lista de factores y la explicación como tal son dependientes del contexto porque es este el que determina cuáles son los factores relevantes, cuándo las explicaciones deben parar y cuándo son incompletas.

De acuerdo con estas cuatro asunciones Sarkar establece tres criterios para analizar y caracterizar los diferentes tipos de reducción. Estos criterios son substantivos porque versan más sobre las asunciones hechas durante la explicación reductiva que sobre la forma que tal explicación debe tomar. Los criterios son:

- (a) Fundamentalismo. Se consigue la reducción debido a la creencia de que algún otro reino es más fundamental que el reino que está siendo estudiado, en tanto en cuanto el primero puede proporcionar una comprensión más profunda del segundo. La reducción es necesariamente una empresa fundamentalista, al menos en un sentido leve, y es lo que este criterio trata de capturar, más que un fundamentalismo ideológico u ontológico. Este criterio incorpora tres requerimientos: (1) comporta que la explicación de la característica de un sistema apele a factores de un reino diferente y más fundamental (reino-**F**), (2) comporta que la característica que es explicada sea el resultado solamente de las reglas operativas de ese reino (reglas-**F**), y (3) comporta que aquello que es explicado pueda ser derivado de las reglas-**F** usando solamente procedimientos lógicos, matemáticos o computacionales totalmente justificables. El requerimiento (1) es necesario para distinguir las reducciones de otras formas de explicaciones, mientras que el requerimiento (2) sirve para eliminar la duda de qué debe ser tomado como reino-**F**. En este sentido se considera que dos reinos son diferentes si son explorados mediante tradiciones de investigación diferentes, lo cual implica a su vez que intervienen dos niveles de organización de la estructura jerárquica de la naturaleza.

(b) Jerarquía abstracta (o estructura jerárquica). La representación del sistema tiene una organización jerárquica explícita, con el sistema en la parte superior de la misma y otras entidades en los niveles inferiores siguiendo las reglas-F. La jerarquía no debe ser construida *ad hoc* para la explicación que perseguimos y los factores explicativos refieren solamente a las propiedades de las entidades de los niveles inferiores de la jerarquía. Existen

tres maneras de satisfacer la independencia de la jerarquía: que pueda haber otras explicaciones que usen esa construcción en concreto, que la jerarquía forme parte de programas generales de investigación y que la misma jerarquía sea

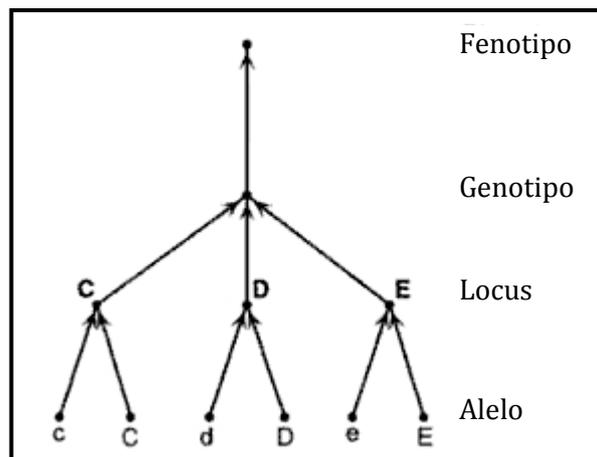


Figura 6. Representación gráfica jerárquica abstracta. Obsérvese que este gráfico puede representar cualquier jerarquía abstracta y que no supone compromiso alguno con ninguna entidad o proceso físico en el espacio (modificado de Sarkar, 1998).

usada para diferentes tipos de explicaciones²⁷. La manera convencional de representar una explicación jerárquica es mediante un diagrama (figura 6) dirigido como mínimo hacia un aceptor, con los límites impuestos por la propia jerarquía y con la dirección determinada por la dirección de la explicación. Las entidades representadas jerárquicamente son aquellas que tienen interacciones relevantes y uno de los aceptores debe representar el sistema que se quiere explicar. No puede haber ciclos. Las jerarquías más simples son representadas como árboles y se

27. Por ejemplo, la jerarquía genética se construyó para explicar la transmisión de un carácter y esto es independiente del hecho de que se use también para explicar el origen de un carácter complejo a partir de la expresión de los genes implicados.

encuentran normalmente en las explicaciones genéticas. Según Sarkar, este criterio no falla en las circunstancias habituales de la genética pero sí que lo hace en las explicaciones evolutivas, las cuales intentan explicar la eficacia biológica de los individuos en términos de las entidades superiores del nivel ecológico, dado que el reino-F estaría situado por encima del nivel de organización al que pertenece esta característica.

- (c) Jerarquía espacial (o instanciación espacial). Supongamos ahora que las conexiones dirigidas a lo largo de estos gráficos no solamente representan la dirección en la que puede proceder la explicación, sino que también ilustran una parte de la relación espacial. La jerarquía se denomina entonces jerarquía espacial (figura 7) y los niveles de esta jerarquía normalmente se denominan niveles de organización, los cuales no suelen ser los niveles de la organización jerárquica de la naturaleza. La jerarquía espacial es la representación de la jerarquía abstracta en el

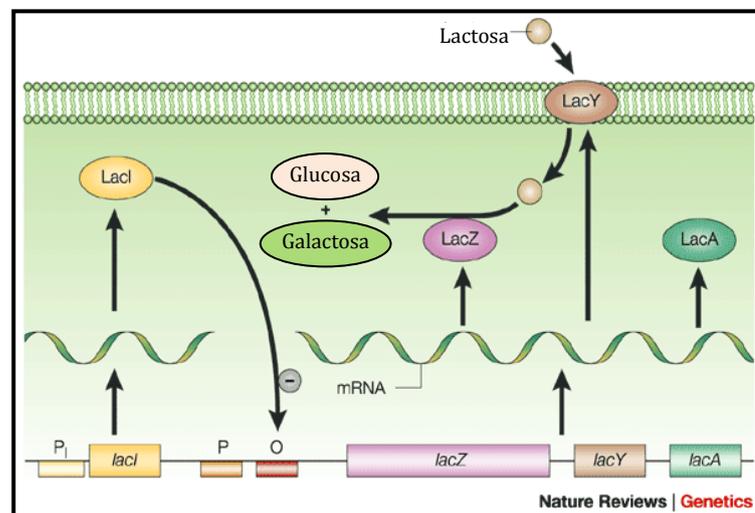


Figura 7. Jerarquía espacial del modelo de Jacob y Monod de regulación génica del metabolismo de la lactosa. Obsérvese que solamente se incluyen aquellos elementos relevantes para la explicación. Así, por ejemplo, no se incluye la fórmula estructural de la molécula de la lactosa y el DNA, que contiene los genes (*lacI*, *lacZ*, *lacY* y *lacA*) y las regiones P y O reguladoras, es una tenue línea recta, en vez de estar representado con la secuencia específica de bases y en forma de doble hélice (modificado de <http://www.nature.com/scitable/content/the-lactose-operon-of-escherichia-coli-7005>). [Consulta 05-09-2014].

espacio físico, y para obtener la primera se requiere antes satisfacer la segunda. Se obtiene como resultado una representación de la relación del todo con las partes.

Así, de acuerdo con las asunciones generales anteriormente expuestas, y teniendo en cuenta los tres criterios substantivos, Sarkar distingue entre cinco tipos de reducciones:

- (1) Reducción débil: sólo se satisface el criterio (a) del fundamentalismo. Como ejemplo, el intento de explicar el fenotipo de un organismo a partir de una base genética usando las propiedades de la herencia.
- (2) Reducción jerárquica abstracta aproximada: criterio (a) satisfecho aproximadamente y criterio (b) satisfecho plenamente. Un ejemplo tiene lugar cuando las propiedades atribuidas a varios *loci* y alelos no pueden explicarse en base a los análisis de ligamiento. Este tipo de reducción procede del tipo (3) cuando las asunciones o aproximaciones²⁸ usadas en la derivación de lo que está siendo reducido no pueden justificarse totalmente a partir de las reglas-**F**. Estas reducciones son raras en genética.
- (3) Reducción jerárquica abstracta: se cumplen los criterios (a) y (b). La reducción en la genética clásica es de este tipo: explicar el fenotipo a partir del genotipo, a partir del conjunto de los alelos y *loci* que forman un genotipo estructurado jerárquicamente, aunque esta jerarquía no esté necesariamente integrada en el espacio físico. Se asume que las reglas de la genética son más fundamentales que las que gobiernan el fenotipo. Esto es el reduccionismo genético. Obsérvese que si nos movemos del tipo (2) al (3) se asume que puede cambiar el reino-**F**.

28. Sarkar (1998, pp. 48-52) establece una serie de características que pueden ayudar a distinguir entre diferentes formas de aproximación.

- (4) Reducción fuerte aproximada: solamente se satisfacen totalmente los criterios (b) y (c) mientras que el fundamentalismo (a) solo se cumple de manera aproximada. Este tipo de reducción surge del tipo (5) porque las explicaciones implican aproximaciones que no pueden ser totalmente justificadas. Un ejemplo en genética molecular son las explicaciones basadas en el uso del término información, aun cuando está claro que no existe ninguna teoría sobre la transferencia de la información que pueda proporcionar una base para tales explicaciones. Otro ejemplo más importante es el uso en las explicaciones del modelo paño-llave de interacción molecular, en el caso de si asumimos que lo que está teniendo lugar es una reducción a la física (o química).
- (5) Reducción fuerte: se satisfacen los tres criterios. Este es el tipo de reducción que tiene lugar cuando las propiedades de los todos son explicadas por las partes. El paso de (4) a (5) también comporta que el reino-**F** pueda cambiar. No existe otra restricción, sobre lo que pueden ser las interacciones entre los elementos inferiores de la jerarquía abstracta, que aquella que asume que estos elementos son más fundamentales que los niveles superiores. Sin embargo, una vez las entidades de la jerarquía se tornan partes espaciales, sus interacciones son definidas por las interacciones conocidas de estas partes espaciales. En los contextos científicos naturales estas interacciones serán las *interacciones físicas* propias del mundo fisicoquímico. Este es el tipo de reducción implicado en la teoría cinética de los gases y, como veremos más adelante, en muchas explicaciones de la biología molecular. Para Sarkar la reducción fuerte es la *reducción física* y recordemos que esta es también la tesis que sostiene Weber en su modelo de la heteronomía explicativa.

Según Sarkar la reducción débil, la jerárquica abstracta y la fuerte son los tipos más activamente perseguidos en el contexto de la genética, lo cual abre la cuestión de si las reducciones que no cumplan totalmente el criterio (a) del fundamentalismo deberían ser tenidas en cuenta como formas de reducción. Es

más, cuando la asunción del fundamentalismo falla completamente, uno podría preguntarse si la explicación en curso es en efecto una explicación a todos los efectos²⁹.

Sarkar completa su análisis comentando seis aspectos filosóficos generales colaterales que se ven afectados en el debate sobre la reducción, algunos de los cuales, como el valor de las reducciones y la relación entre el reduccionismo y la unidad de la ciencia, ya han sido tratados en este ensayo³⁰. A continuación expondremos brevemente los otros cuatro aspectos.

Las reducciones del tipo (1), (3) y (5) darían lugar al *eliminativismo epistemológico* de las teorías reducidas, pero existen dos razones para pensar que esta tesis fuerte es altamente improbable. Primera: todos los casos conocidos de reducciones que usan solamente las reglas-**F** dan lugar a explicaciones mucho más complejas de lo que las reglas de reino reducido pueden soportar. Es por esta razón, según Sarkar, que la biología celular y la de los niveles superiores continúa usando su aparato conceptual tradicional, a pesar de hayan tenido lugar muchas reducciones parciales a la biología molecular³¹. Segunda: en muchos casos las reducciones obtenidas fomentan la confianza en el uso de las reglas del reino reducido, porque su aplicabilidad cae dentro del rango permitido, como por ejemplo la constatación de que la mecánica newtoniana reducida a la teoría de la relatividad especial funciona bien para velocidades pequeñas.

Por otro lado tenemos la tesis fuerte del *eliminativismo ontológico*, la cual sostiene que todas las entidades y procesos del reino-**F** pueden substituir a las entidades y procesos del reino reducido. Tal postura es imposible de mantener, debido a que las diferentes aproximaciones hechas en reinos diferentes han dado

29. Recordemos que en la reducción intranivel, Nickles considera que las reducciones al límite no son explicaciones (pp. 53-54).

30. Ver el modelo de Nagel (p. 30) y el apartado 1.3 (p. 15) respectivamente.

31. Sarkar no está teniendo en cuenta que hace ya tiempo que la biología celular y la molecular son una única disciplina, y en el caso de considerarlo así, debería especificar que se está refiriendo a las reducciones explicativas acaecidas cuando la citología aún no había evolucionado a biología celular.

lugar a propiedades diferentes de lo que se supone que es la misma entidad o proceso. Así, por ejemplo, es difícil ver en qué medida la representación del átomo de la mecánica cuántica puede substituir a la del átomo de la química clásica.

Por lo que respecta a la contraposición *reducción-construcción*, aquellos que dudan de la posibilidad de la reducción a veces desarrollan la idea de que aunque se pueda encontrar una explicación reduccionista de un fenómeno después de que este haya sido descrito en su propio reino, uno no podrá ser capaz de sugerir tal explicación si solamente tiene acceso a lo que es conocido en el reino-F. Sarkar apunta que esta observación es claramente correcta para la mayoría de los casos y que no deber ser interpretada más allá de lo que es, porque en parte el tema que aquí subyace es el de las diferencias entre predicción y explicación: la explicación es normalmente una categoría más débil que la predicción y la reducción, y ni siquiera siendo esta última un tipo de explicación, no siempre permite elaborar una predicción. Sin embargo todo esto es un problema general sobre la explicación y no proporciona ninguna razón apremiante para dudar del valor de las reducciones.

Finalmente queremos comentar un último aspecto, el de la metodología, ligado también al papel de la reducción en ciencia. Como esta cuestión ya ha sido tratada en diferentes partes de este ensayo, ahora solamente cabe añadir que las reducciones jerárquicas abstractas y fuertes (tipos (3) y (5)) son usadas normalmente para generar nuevas herramientas de investigación, con la esperanza de que continuarán habiendo nuevos éxitos de reducción que permitan trazar provisionalmente nuevos dominios. Tal y como hemos visto las reducciones de este tipo asumen una estructura particular de la jerarquía en la representación de un sistema. Si es asumido que una característica particular puede ser reducida de acuerdo con este patrón entonces podemos inferir la existencia interna de estas características estructurales. Por ejemplo, la reducción a principios del siglo XX de

algunos caracteres a la genética³² dio lugar al programa del análisis del ligamiento, en el que se asumió que estas reducciones podrían también tener lugar para otros caracteres, lo cual llevó a relacionar definitivamente caracteres con los factores mendelianos y posteriormente con grupos específicos de ligamiento en los cromosomas.

En conclusión, podemos decir sin lugar a dudas que el modelo de reducción de Sarkar está profundamente concebido y enraizado en la práctica biológica, concretamente en el ámbito de la biología molecular y la genética. Este modelo se centra básicamente en la representación, en la medida en que los fenómenos naturales son simbolizados y descritos mediante ecuaciones, diagramas abstractos y otras herramientas. De acuerdo con ello, para Sarkar existen en biología básicamente dos clases de reducción explicativa: la reducción jerárquica abstracta y la reducción jerárquica espacial (o reducción fuerte), y aunque en las dos los *explanans* contienen elementos de un nivel inferior a aquellos que aparecen en el *explanandum* (se cumple el criterio del fundamentalismo), sólo la reducción jerárquica espacial requiere la condición ontológica de que las entidades del nivel jerárquico inferior sean partes físicas de las entidades del nivel superior. Esta diferenciación será vital, en secciones posteriores, a fin y efecto de poner claro sobre oscuro en cuanto a la forma de reduccionismo que se ha practicado en la genética clásica y en la biología molecular. Ello nos llevará, a su vez, a analizar si está justificado que desde el holismo se atribuyera a la biología molecular ser el paradigma del reduccionismo en biología y, en consecuencia, la culpable de los fracasos en algunos programas de investigación actuales, como los de diseño de nuevos fármacos o de vacunas contra el cáncer (Van Regenmortel, 2004)³³.

32. Como por ejemplo la alcaptonuria (Garrod) y la braquidactilia y las cataratas congénitas (Bateson) (Sarkar, 1998, p. 112).

33. Cinco años después se renovó el entusiasmo en estas vacunas al mejorar las técnicas de ingeniería de péptidos (Mocellin *et al.*, 2009). Actualmente esta línea de investigación sigue en activo.

1.6 CONCLUSIONES

La demanda de la construcción de una filosofía de la biología aligerada del lastre que ha supuesto la filosofía de la ciencia estructurada alrededor de las ciencias físicas es una consecuencia lógica e inevitable del debate del reduccionismo.

El reduccionismo es un tema central en la filosofía de la ciencia y es dentro de la filosofía de la biología donde el debate entre reduccionistas y antirreduccionistas ha mostrado y continua mostrando su auténtica amplitud. La biología es un terreno abonado para la discusión dada la enorme amplitud de niveles de estudio que abarca esta ciencia. Así, mientras que los niveles inferiores hacen de frontera con las ciencias fisicoquímicas, los niveles superiores se mueven a escala planetaria. Esta jerarquía de ontologías es lo que ha permitido considerar la posibilidad de reducir las categorías superiores a inferiores; pero ¿qué es lo que se reduce: las ontologías, las explicaciones, la metodología de la investigación...? Es por ello que ante los distintos significados del término reducción hemos expuesto las categorías de reduccionismo y los principales modelos asociados, entendiendo como principales tanto aquellos que son importantes por su impacto en el debate (modelos de reducción teórica de Nagel, Schaffner y Kuipers) como aquellos que están más acorde con la práctica científica y, en consecuencia, parecen captar la esencia del reduccionismo practicado en la biología (de laboratorio) (modelos de reducción explicativa de Wimsatt, Kauffman, Weber y Sarkar).

Una vez descartado el reduccionismo teórico como forma de explicación, debido a la dificultad de su aplicación en la biología, autores como Hull y Wimsatt fueron de los primeros en apuntar que el análisis debía ir en otra dirección. Es con el reduccionismo explicativo, el cual no se compromete con la concepción de que la reducción es una relación entre teorías, con el que podemos explorar las explicaciones reduccionistas de los fenómenos biológicos. Los diversos autores expuestos coinciden en que tanto las explicaciones causales por mecanismos, que conforman la mayor parte de las explicaciones reduccionistas en la moderna biología de laboratorio, como el uso del reduccionismo como estrategia de investigación, son la mejor manera que tenemos -al menos por el momento- para

aumentar nuestra comprensión de los fenómenos biológicos. Más concretamente, respecto a las explicaciones reduccionistas, estas son transitivas (o interniveles) y composicionales por mecanismos (Wimsatt), algunas usan leyes fisicoquímicas (Weber) y ya más específicamente dentro de la biología molecular, donde la representación de las jerarquías abstracta y espacial del sistema adquieren una importancia significativa, estas reducciones apelan al reino fundamental **F** de la física macromolecular y a las reglas fundamentales **F** de las interacciones que allí ocurren, para dar lugar a la reducción fuerte de una parte de la biología (Sarkar).

CAPÍTULO II

El consenso antirreduccionista

2.1 INTRODUCCIÓN

En los años setenta del siglo pasado, conforme iba progresando el análisis del reduccionismo en biología, fue emergiendo paralelamente el denominado *consenso antirreduccionista* en base a lo que podríamos llamar la *tensión epistemológica* entre la genética mendeliana y la genética molecular. Era como si con la publicación por Watson y Crick de la estructura del DNA en 1953 se hubiera destapado la caja de los truenos entre ambas genéticas.

En esta sección analizaremos este consenso que, nacido básicamente dentro del dominio de la genética y argumentado en clave interna, rápidamente se fue extendiendo más allá del mismo, llegando a desvelar otros aspectos interesantes del debate filosófico sobre el mundo biológico. Estos aspectos continúan hoy en día siendo parte de sendas controversias en las biología evolutiva y del desarrollo.

El consenso antirreduccionista nació básicamente como rechazo al reduccionismo teórico, pero tal rechazo nunca fue desarrollado tan sistemáticamente como los modelos de reduccionismo. Esto es debido a la asimetría inherente al mismo debate, porque los argumentos en favor del reduccionismo son afirmaciones positivas que prueban que existe alguna forma de relación reductiva entre dos áreas de investigación, mientras que los argumentos antirreduccionistas, por el contrario, tienen que ser interpretados como afirmaciones sobre la imposibilidad de la reducción, tratando de demostrar que falla el establecimiento de la relación reductiva entre las dos áreas (Andersen, 2001).

Los tres principales argumentos antirreduccionistas son los *gory details* (detalles sangrientos, escabrosos) de Kitcher, la *realizabilidad múltiple* y la *teoría*

de la emergencia de las propiedades biológicas. Demostraremos que no son argumentos antirreduccionistas fuertes y que incluso uno de ellos, la teoría de la emergencia, no es incompatible con el reduccionismo. No obstante empezaremos profundizando en el análisis del modelo de ontología por niveles más allá de la mera presentación realizada al inicio de este ensayo, por ser este modelo un elemento común en el que se basan estos argumentos antirreduccionistas. Observaremos cómo la falta de análisis de algunos de los detalles del modelo ha dificultado la comprensión de la posición que defiende el reduccionismo moderado actual.

2.2 EL MODELO DE ONTOLOGÍA POR NIVELES

Recordemos que, desde su elaboración, el modelo de ontología por niveles ha servido como visión estándar de la organización de la naturaleza al proponer una visión canónica de la misma. En esta concepción la ontología de la realidad es entendida como un sistema jerárquico en el cual cada entidad, propiedad o fenómeno tienen designado un nivel jerárquico único y fijo. Así, en esta ordenación en la que las partículas atómicas están asignadas al nivel 1 y los grupos sociales conforman el nivel 6, la descomposición de un objeto en sus partes constituyentes da lugar a que este objeto sea considerado un macroobjeto de nivel superior y a que sus partes sean designadas como microobjetos de nivel inferior, estableciéndose una *relación mereológica* de las partes con el todo. Igualmente, las propiedades asociadas a tales objetos siguen la misma consideración, con lo que podemos hablar de macro y micropropiedades. Si además a todo ello añadimos un compromiso epistemológico obtenemos la reducción explicativa de un macroobjeto (o macropropiedad) de un nivel superior en términos de microobjetos (o micropropiedades) de nivel inferior. Esto es reduccionismo global. No obstante es conveniente profundizar en estos aspectos utilizando el consabido ejemplo del diamante y el grafito.

Ambas sustancias están formadas solamente por átomos de carbono y, por lo tanto, de la descomposición ontológica de un fragmento de ambos se obtendrá un

conjunto de átomos de carbono. De la simple relación mereológica no podemos esperar la explicación reductiva. El diamante y el grafito tienen propiedades diferentes debido a la manera en que los átomos de carbono se enlazan. Por lo tanto la reducción explicativa sólo será satisfactoria si además de la relación mereológica (o vertical) añadimos también la relación entre las partes.

Puede que la no consideración del aspecto anteriormente explicado sea uno de los orígenes de la mala concepción que se tiene del reduccionismo en biología. El antirreduccionismo critica al reduccionismo suponiendo que lo que el reduccionismo defiende emana de la aceptación del modelo de ontología por niveles. Pero es un error pensar que el reduccionista pretende reducir una propiedad de un macroobjeto a una propiedad *única* de un microobjeto del nivel inferior. Teniendo esta idea no es de extrañar que se objete al reduccionismo que es imposible reducir los complejos fenómenos biológicos a las propiedades de un único mecanismo molecular: “There is little likelihood that all of these phenomena [...] are produced by a *single* molecular mechanism” (Hull, 1974, p. 40, énfasis añadido). Pero el hecho de que las propiedades y las entidades básicas de un nivel sean diferentes de las propiedades y entidades básicas de otro nivel no es inconsistente con la reducibilidad (Wimsatt; 1976b, 2000). En términos generales lo que el reduccionismo realmente defiende es que *una macropropiedad de un macroobjeto pueda ser explicativamente reducida, atendiendo conjuntamente a las propiedades de los microobjetos que lo constituyen y a las relaciones que se establecen entre estos microobjetos.*

Es muy posible que la aproximación mereológica suministrada por el modelo de ontología por niveles no sea lo suficientemente precisa para caracterizar qué tipos de relaciones se establecen entre las macro y las micropropiedades, ya que asumimos que existen más tipos de relaciones que las puramente constitutivas que emanan de este modelo. Así, en el seno de la relación del todo con las partes, también existen relaciones entre la estructura y la función y relaciones causa-efecto que se tienen que tener en cuenta (Darden y Maull, 1977). Veámoslo a partir del siguiente ejemplo suministrado por la biología molecular.

Las células procariotas del dominio *Bacteria* poseen un sistema de reparación del DNA, el sistema SOS, que se induce cuando súbitamente se produce algún daño en el DNA o cuando se interrumpe la replicación del mismo. Este sistema, que es uniforme en cuanto a la extensión y a la regulación dentro de este dominio (Riera y Barbé, 1995; Michel, 2005) está formado por una red de al menos 40 genes cuya expresión está bajo el control de dos proteínas, RecA³⁴ y LexA. De estas dos proteínas ahora nos interesa la segunda, LexA. Esta es el represor del sistema y en condiciones normales está unido a una secuencia específica del DNA, llamada caja SOS, presente en la región promotora³⁵ de los genes SOS, inhibiendo la expresión de los mismos. Cuando se produce alguna lesión en el DNA o aumenta la cantidad de DNA de cadena sencilla como consecuencia del paro en la replicación, la proteína RecA promueve la lisis de LexA, desbloqueándose la transcripción e iniciándose así la expresión de los genes que intervendrán en la reparación de la lesión.

Por otra parte en las levaduras, seres unicelulares del dominio *Eucarya*, cuando la proteína Gal4 se une a la región promotora, activa la transcripción de los genes responsables del metabolismo de la galactosa, un glúcido que las levaduras pueden usar como fuente de carbono.

LexA y Gal4 parece que nada tienen que ver: tal y como hemos visto son proteínas con funciones diferentes y pertenecen a seres vivos que aunque posean el mismo nivel de organización, el celular, son muy diferentes en cuanto a complejidad porque son seres de dos dominios muy diferentes. Además ambas

34. La proteína RecA está presente en la mayoría de los seres vivos. En las bacterias está asociada básicamente a la reparación del DNA mientras que en las células eucariotas es la responsable de la recombinación homóloga durante la meiosis (forma de división celular que da lugar a las células reproductoras o gametos). La recombinación supone siempre la alteración del orden físico lineal en el que están colocados los alelos. La recombinación homóloga es el intercambio de fragmentos de DNA entre cromosomas homólogos, que son cada uno de los cromosomas del mismo par presentes en una célula diploide (ver también nota 37, p. 76). Los fragmentos intercambiados contienen los alelos de los genes recombinados, con lo que se obtienen nuevas combinaciones de alelos y, en consecuencia, material de base sobre el que puede actuar la selección natural.

35. Promotor: región del DNA responsable, conjuntamente con las proteínas que se le unen, del control del primer paso de la expresión génica: la transcripción o síntesis del mRNA.

proteínas también tienen una estructura diferente y sus tamaños difieren enormemente. No obstante LexA y Gal4 tienen en común que son factores de transcripción, y estos se unen al DNA mediante una región específica denominada *dominio de unión al DNA*. Por otro lado, diversos motivos estructurales confieren a esta región una configuración determinada, habiéndose reportado hasta el momento 10 motivos estructurales diferentes (Brown, 2002), de los cuales cuatro son los más habituales entre los factores de transcripción: homeodominio hélice-giro-hélice (HTH), dedo de zinc, cremallera de leucina y dominio hélice-bucle-hélice básico (bHLH). De todas las propiedades aquí comentadas fijémonos en dos: la propiedad “ser un factor de transcripción” y la propiedad “motivo estructural del dominio de unión al DNA”. Nótese que la primera es una propiedad funcional que viene especificada por la segunda, que es una propiedad estructural. Ello equivale a decir que la propiedad “motivo estructural del dominio de unión al DNA” (llamémosla ahora propiedad primaria P_1) tiene un papel causal para la propiedad “ser un factor de transcripción” (propiedad secundaria P_2). No obstante, y aquí está la clave, no existe ninguna relación mereológica entre P_1 y P_2 , ya que ambas pertenecen al mismo nivel ontológico. Nadie puede considerar seriamente la posibilidad de clasificar “estructura del dominio de unión al DNA” y “ser un factor de transcripción” como micropropiedad de un micronivel y macropropiedad de un macronivel respectivamente. En conclusión, podemos decir que a la ontología vertical a la que pertenecen los factores de transcripción añadimos ahora una ontología horizontal, en la que las propiedades P_1 y P_2 son propiedades diferentes del mismo objeto, con lo que podemos establecer cierta relación reductiva intranivel entre estas dos propiedades³⁶. Esto puede ser importante porque muy a menudo encontramos relaciones entre propiedades funcionales y estructurales que pertenecen al mismo nivel ontológico. Tengamos en cuenta que las propiedades funcionales, que son definidas como tales debido a los efectos que generan, son muy abundantes en la biología.

36. No confundir con la reducción intranivel (o reducción teórica sucesional) de Nickles.

El ejemplo anterior nos ilustra que uno de los aspectos que ataca el antirreduccionismo es en realidad una mala comprensión de lo que la posición reduccionista defiende, y ello es debido a que el antirreduccionismo realiza su análisis básicamente a partir de las consideraciones mereológicas que emanan del modelo de ontología por niveles, sin tener en cuenta que muchas propiedades biológicas no pueden clasificarse exclusivamente, netamente, como macropropiedades de nivel superior y micropropiedades de nivel inferior. La existencia de la ontología horizontal debilita todavía más la posición antirreduccionista.

Los principales argumentos antirreduccionistas han sido propuestos solamente en contra del reduccionismo teórico, lo cual ya supone por sí mismo un cierto debilitamiento de la posición antirreduccionista, porque hay mucho más que este tipo de reduccionismo. Además el antirreduccionismo cree que el reduccionismo teórico, al estar comprometido con el modelo N-D de explicación científica, lo que pretende es la explicación de los macroobjetos de los niveles superiores partiendo de la simple descomposición descendiente de los mismos y de los *explanans* que fundamentan los niveles inferiores. De las consideraciones que emanan del ejemplo anterior sobre los factores de transcripción, se debe entender que lo que se reclama, desde las filas del reduccionismo moderado, es cierto tipo de reduccionismo localizado y considerado en su vertiente funcional que complementa a la reducción explicativa interniveles.

2.3 LOS GORY DETAILS DE KITCHER

Este argumento antirreduccionista está ya prácticamente fuera de escena. No obstante lo expondremos porque generó mucha polémica, dinamizó el análisis filosófico de la genética y porque en él tiene su origen la idea, en referencia al fenómeno de la emergencia, de que las propiedades de los macroniveles tienen toda la fuerza explicativa por sí mismas.

Kitcher (1984, 1989, 1999) rechaza el reduccionismo en base a la *relevancia explicativa* de los niveles superiores. Para este autor no es posible la reducción de

las explicaciones, de lo que él denomina biología funcional, a las de la biología molecular, porque las disciplinas biológicas de nivel superior explican perfecta y completamente todos los fenómenos biológicos de nivel superior sin necesidad de recurrir a los detalles del nivel molecular. Para defender su argumento Kitcher recurre al fenómeno de la meiosis.

La meiosis es una forma de división celular que se da en todos los seres vivos con reproducción sexual y tiene como objetivo la formación de gametos (células reproductoras) con una dotación cromosómica haploide (la mitad de la que tiene la célula madre de la que provienen). En una primera etapa los cromosomas homólogos³⁷ se duplican (cada cromosoma pasa a estar formado por dos brazos llamados cromátidas hermanas) y se agrupan formando una tétrada, momento en el cual tiene lugar el entrecruzamiento y la recombinación homóloga. Posteriormente la célula se divide separándose los cromosomas homólogos y dando lugar a dos células con la mitad de los cromosomas iniciales. Seguidamente tiene lugar una segunda división en la que se separan las cromátidas hermanas, obteniéndose cuatro células hijas. Estas células haploides son los gametos, los cuales debido a la recombinación presentan nuevas combinaciones de alelos.

La formación de la tétrada (o apareamiento cromosómico) y la posterior separación de los cromosomas son los principales eventos que tienen lugar en la meiosis y la descripción dada reside en el plano citológico³⁸. Kitcher defiende que el proceso PS explica completamente la recombinación y la transmisión génica a nivel citológico sin necesidad de entrar en detalles moleculares porque estos no son relevantes. Es más, Kitcher afirma que una explicación citológica del proceso que refiera a mecanismos moleculares no aumenta nuestra comprensión del mismo y por el contrario disminuye la fuerza explicativa de las explicaciones

37. La cromatina (DNA asociado a proteínas) se reestructura en la división celular (mitosis y meiosis) adoptando la configuración de cromosoma. Los cromosomas se clasifican numéricamente por su estructura y tamaño. Como las células eucariotas son diploides serán visibles durante la división dos cromosomas 1, dos cromosomas 2, etc. Cada cromosoma del mismo par recibe el nombre de cromosoma homólogo, proviniendo cada uno del progenitor correspondiente.

38. Kitcher llama PS a este proceso (Pairing and Separation). Seguiremos esta nomenclatura.

citológicas. En consecuencia, las explicaciones citológicas sobre el comportamiento cromosómico durante la división celular son las adecuadas, porque para la citología los fenómenos cromosómicos son los tipos naturales causalmente relevantes; es decir, el principio de la segregación cromosómica de la genética clásica es explicado plenamente por los procesos celulares que describen el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis. La reducción epistémica ofrecida por la genética molecular falla por razones ontológicas, añade Kitcher, porque esta disciplina no captura la estructura de clase natural del fenómeno cromosómico estudiado por la genética clásica. Por ello las explicaciones moleculares no tienen fuerza explicativa, porque no incluyen las clases naturales que subyacen en las relaciones causales (Kitcher, 1984).

El núcleo del argumento de Kitcher reside en su *teoría de la unificación explicativa*. Para él una explicación científica es un relato unificado de diferentes fenómenos y la mejor explicación es aquella que aumenta la comprensión científica del mundo con el mínimo número de patrones explicativos. En consecuencia, la explicación citológica es la mejor explicación posible porque incrementa la comprensión científica de un fenómeno biológico usando simplemente el proceso PS como único patrón explicativo. Por el contrario, si bien los detalles moleculares colectivamente proporcionan una mayor sistematización de nuestro conocimiento, también amplían innecesariamente la colección de patrones explicativos, con lo que se pierde unificación explicativa (Kitcher, 1989). Es por todo ello que el nivel citológico es un “[...] autonomous level of biological explanation [...]” (Kitcher, 1984, p. 371), en el que la autonomía se debe mantener porque los variopintos microdetalles moleculares pueden diluir la unificación de los macroeventos biológicos, porque el proceso PS:

[...] may occur because of the action of electromagnetic forces or even nuclear forces; but it is *easy to think* of examples in which the separation is effected by the action of gravity (Kitcher, 1984, p. 350, énfasis añadido).

Lo que Kitcher quiere decir en esta cita es que la dilución puede ser debida a que los microeventos moleculares causales pueden ser muy variados para un

mismo macroevento. En este sentido es fácil imaginar, pero imaginar no es argumentativo. La realidad es que los mecanismos moleculares asociados al apareamiento y separación de los cromosomas son conocidos y resultan altamente uniformes entre seres vivos de niveles de complejidad muy diferentes, por lo que podemos decir que existe una explicación molecular unificada de tal proceso, sin rastro de fuerzas electromagnéticas y demás.

De lo anteriormente expuesto se deduce que Kitcher tiene una concepción más bien estrecha de lo que es la biología molecular, la cual asocia a una disciplina que debe limitarse a identificar genes y el lugar de éstos en los cromosomas. Pero ¿puede la relevancia explicativa de la citología explicar el dimorfismo sexual? En otras palabras, ¿pueden simplemente el apareamiento y la separación de los cromosomas dar cuenta de por qué en los mamíferos un embrión con los cromosomas sexuales XX es hembra y con los cromosomas sexuales XY es macho? Es más, ¿puede el proceso PS explicar por qué a veces ocurre que un embrión XY es hembra? La respuesta es no. Desafortunadamente para Kitcher, los escabrosos detalles moleculares son los que dan una explicación. En el brazo pequeño del cromosoma Y se encuentra el gen *sry* (*sex-determining region y*) que codifica para un factor de transcripción que es determinante en la formación de los testículos durante el desarrollo un embrión XY³⁹.

Siguiendo con el ejemplo anterior, el proceso PS tampoco puede explicar la compensación de dosis génica en un embrión hembra XX. En tales embriones solamente uno de los dos cromosomas X está activo. Si no fuera así habría una actividad génica duplicada y en consecuencia un desarrollo anormal del embrión y su muerte. Otra vez los detalles moleculares nos dan la respuesta. En el cromosoma X se encuentra el gen *xist* la transcripción del cual da lugar a un RNA que recubre solamente el propio cromosoma y lo inactiva, evitando así la

39. Los manuales universitarios recogen algunos de los ejemplos moleculares expuestos en este ensayo. Sirvan como referencias tres excelentes manuales: Allis *et al.* (2007), Lodish *et al.* (2004) y Watson *et al.* (2004).

expresión de los genes que en él se encuentran, quedando el otro cromosoma X en estado funcional.

Con lo anteriormente expuesto se ilustra claramente como la posición de Kitcher falla en reconocer la fuerza explicativa real de la biología molecular. De hecho es preocupante que en la defensa de su postura llegara a afirmar “[...] I hope that I have said enough to make plausible the view that [...] molecular studies cannot *cannibalize* the rest of biology” (Kitcher, 1984, p. 373, énfasis añadido). Tal afirmación nos traslada al falso escenario de una confrontación entre dos biología (la molecular y la que él denomina funcional), mostrando preocupación por la unificación reductiva que podría ofrecer la genética molecular. Pero por otro lado no deja de ser curioso -por decirlo de alguna manera- que unificación sea un concepto esencial en su propuesta antirreduccionista.

Finalmente hay otro aspecto de la posición de Kitcher que merece un breve análisis. Cuando habla de explicaciones moleculares y de explicaciones citológicas ¿debe entenderse que se trata de alguna forma de defensa del pluralismo explicativo? En caso de ser así debería otorgar a las explicaciones moleculares la misma fuerza explicativa que la que otorga a las citológicas, siendo ambas explicaciones independientes, compatibles e igualmente aceptables para explicar el mismo fenómeno. Ello comportaría que ambos niveles de explicación tienen la misma fiabilidad y robustez. Como para Kitcher el nivel citológico de explicación es autónomo, independiente del nivel molecular, considera que su robustez está garantizada *per se* y por tanto no se verá alterada por ninguna perturbación del nivel molecular inferior. Pero la realidad no juega a favor de esta postura. Por citar solo un ejemplo, el mal funcionamiento o la ausencia de las proteínas separasa o de las ciclina B1 y B2 (Nam y van Deursen, 2014), produce una mala separación de la segregación de los cromosomas durante la división celular, dando lugar a una alteración citológica del número de cromosomas que genera células hijas poliploides o aneuploides. De ello se deduce que el macroproceso PS de un nivel de organización superior no es explicativamente tan robusto ni tan irreducible, dado que no puede explicar a nivel citológico como se generan tales anomalías. En consecuencia, ¿cómo se puede aceptar que tanto las explicaciones de un nivel

superior como las de un nivel inferior sean igualmente aceptables? ¿No será que la preferencia por una explicación o por la otra es una cuestión subjetiva? En el caso de que así sea, esta forma de pluralismo explicativo no ayuda a la explicación de los complejos fenómenos biológicos.

En definitiva, la posición antirreduccionista de Kitcher de considerar que la mejor explicación de un fenómeno está asociada al nivel de ontología por niveles al cual pertenece el fenómeno nos da la imagen de una biología estructurada por capas, con teorías y algunas leyes en cada nivel de organización. Para cada nivel ontológico hay una disciplina que sería la que mejor explicaría un fenómeno de su nivel, con lo que no sería posible hacer una (buena) reducción explicativa a nivel molecular. De esta forma la citología explica mejor la transmisión de los caracteres hereditarios a nivel citológico, dado que el proceso de división celular tiene lógicamente lugar a este nivel. Ante esta posición un simple argumento emerge: en tanto en cuanto una célula está formada por moléculas, cualquier proceso celular puede estudiarse a nivel molecular, y esto es precisamente lo que los biólogos moleculares han hecho con la meiosis. Cuando uno examina los resultados, es simplemente falsa la sugerencia de que tales investigaciones no producen las mejores explicaciones de los procesos cromosómicos (Waters, 2008a). Ello supone, una vez más, una muestra de lo débil e infructuosa que se vuelve la defensa de un antirreduccionismo basado simplemente en las consideraciones mereológicas extraídas a partir del modelo de ontología vertical.

2.4 LA REALIZABILIDAD MÚLTIPLE

Cierto es que la posición reduccionista, por moderada que sea, está interesada en última instancia en el éxito epistémico de la explicación de las macropropiedades de los niveles superiores a partir de las micropropiedades de los niveles inferiores de la organización. Esto es así aunque se añadan ontologías horizontales, se hable de reduccionismo localizado o se piense que tal o cual reducción, aunque no sea posible *en la práctica actual* debido a las limitaciones computacionales y de conocimiento, lo pueda ser en un futuro cuando se solventen

estas limitaciones. Los que se oponen a la reducción se han esforzado en proponer algún buen argumento para demostrar que *nunca* se podrán explicar algunas propiedades de los niveles superiores, de ahí que se haya propuesto la realizabilidad múltiple (RM) como el argumento definitivo, básicamente en contra del reduccionismo teórico diacrónico (interniveles) (Sober, 1999). No obstante y a pesar de los esfuerzos holistas, resulta que la RM *no es una tesis obvia* (Shapiro, 2000).

El argumento de la RM fue formulado inicialmente por Putnam (1975) y Fodor (1975) dentro del ámbito de la filosofía de la mente, con el objetivo de demostrar la irreducibilidad de la psicología a la física. Posteriormente fue adoptado por Hull (1972, 1974, 1976) y Kitcher (1984, 1999) para demostrar la irreducibilidad de la genética clásica a la molecular. También Rosenberg (1978, 1985) ha estudiado este argumento en defensa de tal irreducibilidad pero desde una perspectiva diferente a la de los dos autores anteriores, perspectiva que veremos posteriormente.

Aunque los filósofos mayoritariamente la hayan aceptado, decíamos anteriormente que la RM no es una tesis precisa aunque en su presentación aparezcan ejemplos que apelen intuitivamente a la fuerza de la misma. No obstante, antes de la evaluación de la fuerza de esta tesis como argumento en contra del reduccionismo, Shapiro (2000) afirma que primero deberíamos poder decir con seguridad qué condiciones debe satisfacer la RM, y esto precisamente tampoco está claro:

[multiple realization is] not a precise thesis. Indeed, as far I know, no philosopher has ever tried to complete the sentence '*N* and *M* are distinct realizations of *T* when and only when _____' (Shapiro, 2000, p. 636).

El núcleo de la RM reside en la consideración de que las ciencias especiales hacen uso de conceptos funcionales, la función para la cual especifican puede tener lugar de diferentes maneras. Dicho en otras palabras, el papel causal del concepto funcional puede tener diversos realizadores materiales, lo que es lo mismo que decir que en una teoría de nivel inferior existen diversos realizadores de una función perteneciente a una teoría de nivel superior. Por ejemplo, el dolor es una

propiedad funcional que tiene RM y por lo tanto no es posible identificar este tipo de propiedad con algún tipo de propiedad física. Al fallar tal identificación, también falla la explicación, y es debido a este razonamiento donde se origina la presunción de que la RM es un serio obstáculo tanto para la reducción teórica como para la explicativa.

Paralelamente, en el caso de la genética clásica, Kitcher y Hull apuntan que el término gen se corresponde con diversos términos de gen a nivel molecular⁴⁰, con lo que el predicado “es un gen” de la genética clásica no es coextensivo con el mismo predicado de la genética molecular, porque en esta última existen diversos predicados heterogéneos y disyuntivos. De esta falta de correspondencia de uno-a-uno es imposible establecer leyes o principios puente entre la teoría clásica y la molecular, con lo que se imposibilita la reducción de la genética clásica a la molecular. A su vez, según los antirreduccionistas, este impedimento se ve reforzado por el hecho de que al no existir leyes estrictas en la genética clásica⁴¹ no es posible que a partir de los principios moleculares se deriven leyes sobre la transmisión génica y, en consecuencia, estos principios no serían reductores. No obstante Schaffner (1993) demuestra como en el caso simple de un fenotipo determinado por dos alelos, de los que uno es dominante y otro es recesivo, sí se pueden conectar los predicados mendelianos con los moleculares. En cualquier caso obsérvese, no obstante, que lo que hacen Kitcher y Hull es basar su crítica en el modelo de Nagel de reducción teórica y hacerla extensiva a la reducción de tipo o reducción global. Pero es más que probable que esta no sea la clase de reducción presente en la biología molecular, tal y como sugeríamos con el ejemplo de los factores de transcripción o tal y como veremos en breve con los argumentos de Weber sobre la RM, y ya más concretamente, tal y como defenderemos en el siguiente capítulo, dedicado exclusivamente a la genética.

40. A nivel molecular un gen puede ser muchas cosas. Véase la sección 5.2 (p. 194).

41. Para el argumento antirreduccionista no es suficiente que las leyes de Mendel sean regularidades conservadas en todos los organismos eucariotas. La mera existencia del ligamiento hace que en determinados casos haya excepciones a la tercera ley de Mendel. El argumento aquí expuesto necesita de la concepción neopositivista de ley.

Otra crítica importante a la reducción relacionada con la RM procede de Rosenberg (1978, 1985, 1994), pero este la lleva a cabo a la luz del concepto de superveniencia de Davidson (1970), lo cual supone una línea argumental muy diferente a la de Hull y Kitcher. Muy brevemente, el concepto de superveniencia defiende que los eventos de nivel superior sobrevienen a los eventos físicos subyacentes si alguna diferencia entre los eventos superiores implica una diferencia en los eventos de la base física. O dicho en otras palabras, dados dos conjuntos *A* y *B* de propiedades, *A* sobreviene sobre *B* si no existen dos objetos distintos que teniendo las mismas propiedades de *B* difieran en las propiedades de *A*. Por lo tanto, los objetos que no pueden distinguirse a nivel molecular comparten las mismas características a nivel mendeliano. Nótese que tal postura sería una forma de reducción ontológica sin reducción epistemológica (fiscalismo no reductivo). Las propiedades/eventos biológicos sobrevienen a las propiedades/eventos físicos, pero debido a la existencia de RM como producto de la complejidad de los fenómenos moleculares, podemos tener la misma macropropiedad a partir de dos o más micropropiedades físicas diferentes. Por ejemplo, dos seres vivos pueden tener el mismo grado de adaptación debido a dos propiedades físicas diferentes, o a una combinación de propiedades físicas diferentes, en las que no es necesario tener un valor concreto de una propiedad para obtener un valor concreto de adaptación. Dada la complejidad de los objetos, por mucho que la adaptación esté fijada por las propiedades físicas no podemos establecer una relación directa entre la primera y las segundas. Como resultado de la superveniencia tenemos que las teorías de nivel superior llegarían a generalizaciones porque se abstraen de las variaciones irrelevantes en las teorías de nivel inferior, lo que en el ámbito de la genética comportará que, si bien los eventos cromosómicos sobrevienen a los moleculares, la reducción de los primeros a los segundos es imposible. Tal reducción sería disyuntiva debido a la RM entre los tipos de eventos moleculares y los tipos de eventos de la genética clásica.

La posición de Rosenberg ha sido objeto de varias críticas:

- (1) Si bien el nivel de complejidad en relación con nuestras capacidades cognitivas actuales representa un problema para la construcción de la

relación entre los predicados, esta limitación puede ser temporal y será solventada conforme mejore la tecnología computacional. Es Rosenberg quien tiene que proponer un ejemplo en el que algún mecanismo no pueda ser explicado por la complejidad molecular en lugar de por la parcialidad de los conocimientos actuales (Sarkar, 1998).

- (2) Si por otro lado resulta que en última instancia la reducción no es más que una forma apropiada de explicación sin compromiso ontológico, la objeción de la superveniencia queda enormemente debilitada (Waters, 1990), quedando circunscrita esta a un papel de salida negociada para aceptar el fisicalismo sin comprometerse con el reduccionismo (Caponi, 2012).

Efectivamente, la posición de los defensores de la RM no es otra que la de abrazar el fisicalismo y al mismo tiempo defender la independencia epistemológica de los fenómenos superiores. Sin embargo esta posición es inestable, porque creer en el fisicalismo implica aceptar, por un lado, que todo está formado solamente por substancia física y por el otro, que el *principio del cierre causal del dominio físico* nos permite poder seguir el rastro del ancestro causal de cualquier evento sin salir del dominio físico. En consecuencia, es difícil sostener el fisicalismo -para evitar el dualismo- y al mismo tiempo negar la posibilidad de la reducción a los microniveles fundamentales (Jones, 2004).

La reducción tipo-tipo, que refiere a la relación entre clases naturales, mantiene que cada tipo de fenómeno de un nivel de organización superior se corresponde con un tipo de fenómeno de nivel inferior. Esto da lugar a una versión fuerte de reducción epistémica en la que los conceptos y el conocimiento sobre los eventos de un macronivel pueden en principio ser reducidos a los conceptos y conocimientos propios del nivel molecular. Si la RM impide esta clase de reducción es esperable que de ello se derive que las ciencias de nivel superior proporcionen buenas y mejores explicaciones que las ciencias de nivel inferior, y esto no es así, tal y como hemos visto con la meiosis. Sober ha criticado también este argumento antirreduccionista con otro ejemplo:

Perhaps pain is multiply realizable, but human pain may not be. And if human pain is multiple realizable, then some even more circumscribed type of pain will not be. What gets reduced is not pain in general, but specific physical types of pain (Nagel 1965). The multiple realizability argument is said to err when it assumes that reductionism requires global reduction; local reduction is all that reductionism demands (Sober, 1999, p. 559).

La crítica anterior sugiere que lo que se quiere reducir no son propiedades en general, sino más bien tipos físicos específicos de propiedades, lo cual nos lleva a considerar tales propiedades como localizadas y estructuralmente específicas. En otras palabras, de entre las múltiples realizaciones de una propiedad, *lo que se demanda es una reducción local de tipo* en base a consideraciones espaciales y estructurales específicas de la propiedad en cuestión. Así, cuando los investigadores trabajan con la propiedad *ser un factor de transcripción* lo hacen a la luz de estas consideraciones, porque investigan una propiedad local y especificada estructuralmente para lo cual da lo mismo que el factor de transcripción sea bacteriano, humano o de levadura.

Como podemos ver la discusión filosófica sobre la RM siempre ha girado alrededor de cosas que se definen por lo que hacen. ¿Cuánta similitud deben tener entre si los realizadores para justificar que tales realizadores lo son de la misma cosa? La respuesta no es fácil, ni definitiva, ni obvia, porque el problema sobre la RM tiene que ver con el problema de las clases naturales. Sin embargo Shapiro (2000), usando el ejemplo de los sacacorchos, arroja algo de luz sobre el tema. Por un lado, ¿son dos sacacorchos, iguales en constitución y mecanismo pero diferentes en el color, dos realizaciones diferentes de la clase sacacorchos? Por el otro, ¿son el sacacorchos de camarero y el de alas, ambos diferentes en mecanismos y en su manipulación, realizaciones diferentes de la clase sacacorchos? Decir que hay una RM para una clase es lo mismo que decir que existen diferentes maneras de dar lugar a la función que define a la clase en cuestión. Pero si dos cosas difieren solamente en propiedades que no afectan a la consecución de la realización que las define como clase, entonces no existe razón alguna para decir que estas dos cosas son diferentes realizaciones de cosas de la

misma clase. Las RM son *auténticas* cuando difieren en las propiedades causalmente relevantes, esto es, en las propiedades diferenciales que generan la capacidad que está siendo estudiada (Shapiro, 2000).

Por otro lado, si bien podemos considerar como acertada la crítica de Sober y la importante apreciación de Shapiro anteriores, continuamos con el problema de que el mundo biológico no ofrece un perfil claro de lo que es un tipo o clase natural. La RM de la función es un producto de la selección natural, donde cada fenómeno biológico es en realidad un fenómeno local producto de una selección natural en circunstancias locales. En consecuencia, lo que nosotros vemos no son tipos sino eventos biológicos particulares con relevancia explicativa y causal en la investigación biológica. La evolución ha asegurado un vacío nomológico respecto a las clases naturales de los tipos funcionales porque la selección natural es ciega para la estructura. Como la mayor parte del vocabulario en biología es mayoritariamente funcional, y las funciones son aquellos efectos para los cuales la naturaleza ha seleccionado, habrá siempre un rango de estructuras subyacentes para cada uno de los tipos funcionales en las teorías, generalizaciones y explicaciones que proporcione la biología. Es en esta línea que Rosenberg propone el *reduccionismo de casos* (*reduccionismo token*) como un modelo más apropiado de reduccionismo aplicable a los fenómenos biológicos (Rosenberg, 2001a, 2001b, Rosenberg y McShea 2008). A este tipo de reduccionismo también se han apuntado, sorprendentemente, algunos defensores del pluralismo explicativo, como Steel (2004), posición que analizaremos más adelante cuando hablemos de la explicación en biología.

Otro problema asociado a las clases naturales es que un mismo evento puede estar representado en diversas ciencias de nivel de organización diferente y no conservar la clasificación de tipo que pueda tener en la ciencia de nivel superior. Por ejemplo, hormona es una clase natural a nivel fisiológico: aquel compuesto químico de los seres vivos que sintetizado en unas glándulas concretas causa respuestas fisiológicas en un tejido diana alejado del lugar de síntesis. Pero hormona no conforma una clase natural a nivel químico, dada la gran heterogeneidad en la composición y estructura existentes.

Sin embargo Weber (2005) sostiene que aun a pesar de los problemas con las clases naturales en biología, y aceptando que la RM es un hecho, no existe ningún obstáculo para la reducción. Para ilustrar tal afirmación Weber usa el ejemplo de la quimiotaxis, la respuesta de un ser vivo frente a un estímulo químico ambiental. La quimiotaxis es una propiedad que se extiende por todo el abanico de seres existentes y que tiene RM, porque tanto su base causal como los sistemas encargados de dar la respuesta quimiotáctica son muy heterogéneos. Así, por ejemplo, la respuesta quimiotáctica en bacterias es muy diferente a la que tiene lugar en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. En las primeras tal respuesta no implica neuronas ni células sensoriales especializadas, porque la detección de la señal química y la transducción de la misma tienen lugar en una única célula aislada. Sin embargo nada de esto afecta a la explicación reductiva del comportamiento quimiotáctico de *C. elegans*, al igual que tampoco importa para la explicación el grado de conservación de tal respuesta o si es única y específica para los nematodos terrestres. El hecho de que el comportamiento quimiotáctico tenga RM no afecta a la explicación reductiva del comportamiento de este gusano. Paralelamente, de la comprensión del quimiotactismo en una especie concreta como el *C. elegans* no se sigue que el fenómeno general de la quimiotaxis pueda ser reducido a su base molecular. Para que podamos hablar de reduccionismo es suficiente con que se conozcan los diferentes mecanismos en diferentes especies, y esta es precisamente la función de los investigadores: ampliar el abanico de estudio a seres vivos representativos de un orden concreto. Es por ello que:

[...] it is simply not necessary to find an equivalence class at some lower level that exactly corresponds to the behavioral equivalence class of chemotaxis (as some antireductionists require) (Weber, 2005, p. 48).

A partir de lo dicho Weber (2005) se pregunta por qué la RM es un problema para la reducción de la genética clásica. Sugiere que esto ocurre porque tanto las leyes de Mendel como otros conceptos -como el de dominancia o un concepto evolutivo como el de adaptación- son generalizaciones muy amplias que abarcan un muy elevado número de casos, muchos más que cualquier generalización que se pueda hacer sobre la quimiotaxis, y que además tales clases naturales no coinciden

con ninguna clase equivalente a nivel molecular, por lo que la reducibilidad de la genética clásica no es posible. Por el contrario, si una clase funcional no contiene generalizaciones significativas y de amplio rango, como es el caso del quimiotactismo, el argumento de la RM es *irrelevante* para el reduccionismo explicativo empleado en la biología experimental, con lo que la relación entre la genética clásica y la molecular queda como un caso *raro* en el que la RM tiene *algo* de fuerza. En términos semejantes también se expresa Sarkar (1998), al sostener que los problemas sobre las clases naturales raramente juegan algún papel en el trabajo científico y que si lo hacen sólo ocurre, a lo sumo, durante la reconstrucción filosófica de disciplinas muertas.

Acabemos la discusión sobre la RM con una pequeña pero importante precisión que los antirreduccionistas no tienen en cuenta. La no existencia de una relación de uno-a-uno entre los genes moleculares y el fenotipo también tiene lugar en la teoría de la genética clásica. De acuerdo con ella, un único gen mendeliano también puede afectar a caracteres diferentes, al tiempo que un fenotipo puede estar afectado por diversos genes no alélicos entre sí. De esta manera el argumento antirreduccionistas de la RM se debilita aun más, porque la relación entre gen mendeliano y genotipo mendeliano muestra la misma complejidad de muchos-a-muchos que la que existe entre el gen molecular y el fenotipo. Este tipo de relación incluso nos indica que no existe una relación directa entre genotipo y fenotipo, cosa que hasta el propio Morgan, el padre de la teoría cromosómica de la herencia, ya tenía clara (Waters, 1990, 1994).

2.5 LA TEORÍA DE LA EMERGENCIA

Cuando escuchamos la expresión “el todo es más que la suma de las partes” estamos ante la esencia de la *teoría del emergentismo*. Esta tesis, que está muy de moda actualmente, sostiene que los niveles superiores de la organización exhiben propiedades que no están en sus partes componentes, las cuales pertenecen a niveles inferiores. Como consecuencia de ello, no existe deducibilidad de las propiedades emergentes a partir de las propiedades de los componentes, por lo

que resulta imposible la reducción de las propiedades emergentes. Este argumento, en el que se mezclan aspectos ontológicos y epistemológicos, está siendo muy utilizado por los antirreduccionistas de la línea más dura, como Stotz (2007), para sostener un holismo -llamado *antirreduccionismo emergente*- que defiende la unidad e independencia explicativa de los niveles superiores de la organización. Pero dado que no es este un argumento surgido explícitamente del consenso antirreduccionistas, no nos ha de extrañar que esté siendo ampliamente cuestionado desde diferentes ópticas, las cuales tienen todas en común la visión de que la teoría de la emergencia no es incompatible con el reduccionismo (Baetu, 2012a; Corning, 2002; Delehanty, 2005; Pérez, 2009; Rosenberg, 2006).

La existencia de propiedades emergentes es uno de los principales argumentos que los antirreduccionistas usan con mayor asiduidad para descalificar al reduccionismo. Pero decir que tal propiedad es emergente es decir poco, por no decir nada. Cualquier reduccionista sabe que existen propiedades o fenómenos biológicos que no son deducibles a partir de las características de sus partes constituyentes. La mera existencia de la conciencia no es deducible de los profundos estudios de las neuronas y de los neurotransmisores. Sin embargo todo investigador sabe que se progresa mejor si el problema que se quiere resolver admite una estrategia reduccionista y esto no se sabe *a priori*, sino que se prueba, por muy ardua que sea la tarea, porque la historia enseña que tal estrategia da frutos. En este sentido, mientras la biología molecular cosechó éxitos, el antirreduccionismo fue algo menos que latente, y ante los fracasos frente a determinadas preguntas rápidamente los antirreduccionistas dijeron que éstos eran debidos al mal enfoque del reduccionismo. Añadamos además que lo que subyace en realidad no es si la emergencia existe, cosa de la que nadie duda, sino si es posible la causalidad descendente, cosa que el holismo defiende. Según esto, los fenómenos emergentes superiores determinan los procesos que ocurren en los niveles inferiores, lo cual es incompatible con la causalidad ascendente del reduccionismo.

Empecemos el análisis de la teoría de la emergencia desde la interpretación algo tendenciosa que hace Stotz (2007) del trabajo de un grupo heterogéneo de

físicos, a los que califica como *otra clase de científicos*. De ellos resalta que sus ideas, independientes de las leyes microscópicas, son peligrosas porque desafían al reduccionismo *imperante*⁴². Usando así la publicación seminal de Anderson⁴³ (1972) *More is different* como paradigma de que algo está cambiando, Stotz afirma rotundamente que Anderson “[have] challenged the prevailing reductionist strategy of modern science” (p. 3)⁴⁴.

Tomemos ahora la publicación de Anderson: el título es “Más es diferente” y no “Más es más” ni nada por el estilo. En este artículo Anderson usa el momento dipolar de la molécula del amoníaco como ejemplo de que la aparición de una propiedad emergente rompe la *simetría* en el nivel de organización en el que emerge (el molecular), aunque la simetría se mantenga a otro nivel superior (este sería el de una determinada cantidad de amoníaco por la agregación de moléculas). Por eso la emergencia (el “más”) da lugar a diferencias, sin significar con ello que el todo sea más que las partes. Anderson explícitamente afirma que “[...] we must all start with reductionism, which I fully accepted” (1972, p. 394).

El artículo de Anderson está enmarcado dentro de la polémica existente en el siglo pasado entre dos ramas de la física: la física de altas energías (física de partículas) y la física de bajas energías (física de la materia condensada). Lo que Anderson critica es la supuesta supremacía intelectual de la primera y lo que él llama la *hipótesis construccionista*; es decir, la capacidad de reconstruir el universo a partir de las leyes más fundamentales de la física de altas energías. Esta hipótesis debe descartarse debido a la aparición de propiedades emergentes en cada nuevo nivel de la organización, lo cual no es lo mismo que negar la posibilidad de la

42. Por leyes microscópicas Stotz se refiere a las de la física de partículas. Esta autora ha heredado la posición del consenso antirreduccionista (en contra del reduccionismo teórico) actualizada con la negación del reduccionismo como buena estrategia explicativa.

43. Hijo de un profesor de patología vegetal de la Universidad de Illinois y Premio Nobel de física en 1977.

44. Conferencia impartida por Stotz en la Universidad de Tilburg y que se puede encontrar en la dirección web que consta en la bibliografía. La numeración de la página no es original porque esta publicación no está recogida en formato impreso.

reducción explicativa: el momento dipolar de la molécula de amoníaco tiene explicación a partir de las propiedades de los átomos que la conforman.

Así pues, a la vista de lo expuesto, es difícil de entender cómo Stotz (y otros) se agarran a lo que *no es* para continuar defendiendo un antirreduccionismo extremo y caduco. Incluso holistas estudiosos de la complejidad, y en consecuencia defensores de la emergencia, al mismo tiempo que reconocen que la emergencia parece no ser definible en términos concretos y que es difícil comprender cómo *emerge la emergencia*, también afirman categóricamente que tanto el reduccionismo como el holismo son compatibles y sinérgicos (Corning, 2002; Schuster, 2007). Es más, algunos afirman que existe el riesgo de la devaluación del concepto de emergencia como consecuencia de sus muchas interpretaciones y campos de aplicación (de Haan, 2007). No obstante puede que haya una explicación sencilla para entender por qué la emergencia se usa de la manera en que lo hace Stotz: se están confundiendo aspectos epistemológicos y ontológicos, porque de la emergencia de propiedades (aspecto ontológico) no se puede deducir la irreducibilidad explicativa de las mismas (aspecto epistemológico).

Para acabar de complicar la confusión alrededor de la emergencia constatamos que ni entre los propios emergentistas hay acuerdo. En sus filas también existe la confrontación entre los que están comprometidos con el reduccionismo, que prima la causación ascendente de los fenómenos, y los defensores de la causación descendente, que defienden que el todo tiene poder causal sobre las partes componentes. En consecuencia, es comprensible que un reduccionista plantee objeciones contra las razones y el alcance del programa emergentista, en tanto en cuanto no existe un acuerdo entre los emergentistas sobre la validez de lo que tratan de elucidar (Pérez, 2009).

En su momento Nagel (1961) ya apuntaba que debía diferenciarse entre la cuestión de si las propiedades son emergentes en el sentido de *novedad temporal* de la de si son emergentes debido a su *impredecibilidad*. Actualmente esto es así: existen dos tesis diferentes, la *ontológica* (llamada también *emergencia débil*) y la *epistemológica* (o *emergencia fuerte*) (Delehanty, 2005). La primera es una tesis empíricamente válida que sostiene que aparecen propiedades nuevas a cada nivel

de la organización que no están presentes en sus partes componentes aisladas. La segunda defiende que debido a la impredecibilidad de la aparición de las propiedades, estas no pueden ser reducidas explicativamente a (y a veces deducidas de) las leyes, teorías y propiedades de las partes componentes y a las relaciones que se establecen entre estas. La tesis epistemológica no es aceptable: existen muchos ejemplos de propiedades que en su momento hubiéramos clasificado como emergentes que ahora podemos explicar de acuerdo con las propiedades de sus partes constituyentes. Uno de los más recurrentes para ilustrar lo dicho es el de la emergencia de las propiedades del agua, que en nada se parecen a las que muestran el hidrógeno y el oxígeno por separado. Así, por ejemplo, la dilatación anómala del agua en el punto de congelación es debida a los puentes de hidrógeno y estos son a su vez debidos a la diferencia de electronegatividad entre el átomo de hidrógeno y el de oxígeno.

El hidrocarburo más simple, el metano, nos suministra otro ejemplo. La molécula de metano tiene forma tetraédrica, con un átomo de carbono en posición central formando cuatro enlaces con cuatro átomos de hidrógeno. Estos enlaces son todos iguales y tienen una distancia de 1,06 Å y un ángulo de 109°. El átomo de carbono en su estado fundamental no exhibe la capacidad de formar estos cuatro enlaces con disposición tetraédrica, pero sí que la muestra ante el átomo de hidrógeno. Esta propiedad emergente de la molécula de metano es explicativamente reducida a dos teorías, la teoría del enlace de valencia y la teoría de la repulsión de los pares electrónicos de la capa de valencia. Ambas teorías explican y predicen la formación de los cuatro enlaces mediante la hibridación de orbitales atómicos.

Uno puede objetar a este ejemplo que la teoría de la hibridación de orbitales atómicos propuesta por Pauling⁴⁵ es un artefacto matemático, pero esto no excluye

45. Uno de los grandes científicos del s. XX y uno de los primeros químicos cuánticos. Premio Nobel en 1954 por su trabajo sobre la naturaleza del enlace químico, realizó importantes contribuciones en el campo de la inmunología y de la química de proteínas. Está considerado como uno de los padres de la biología molecular.

que la explicación de una propiedad molecular, presente sólo en ese nivel de organización, lo sea en base a una teoría sobre una propiedad atómica, que es de un nivel inferior. La objeción pierde más fuerza, si cabe, cuando añadimos que la teoría concuerda con los datos experimentales.

Tomemos ahora otro caso de un nivel de organización superior, el celular. Las células β del páncreas secretan la hormona insulina en respuesta a una subida de la glucemia⁴⁶. Muy brevemente, la entrada de glucosa en las células desencadena un aumento de la concentración intracelular de ATP⁴⁷, lo cual provoca un cambio de la polaridad en la membrana plasmática que induce la entrada de iones Ca^{2+} , que serán los encargados de activar la secreción de vesículas cargadas de insulina.

Es evidente que la síntesis de insulina es una propiedad emergente, como mínimo en el nivel celular, que requiere de la participación de propiedades y entidades de los niveles macromolecular (vesículas, proteínas de membrana transportadoras), molecular (glucosa, ATP) y atómico (iones Ca^{2+}). Ninguna de esas entidades poseen, por sí mismas, la capacidad de sintetizar insulina, ni siquiera en colaboración parcial; ello sólo ocurre cuando todos estos elementos se integran en el nivel celular⁴⁸. No obstante hemos visto que es posible la explicación reductiva del proceso y además no es casualidad que esta explicación se realice mediante un mecanismo. Es más, según lo expuesto podemos afirmar que está teniendo lugar una *reducción de casos*, y ello representa un serio desafío para la tesis epistemológica del emergentismo antirreduccionista (Delehanty, 2005).

De estos ejemplos no se sigue que existan propiedades emergentes que nunca puedan ser explicadas en virtud de las propiedades y de los elementos de sus partes constituyentes. Lo único que estos ejemplos demuestran es, por un lado,

46. Índice de glucosa en sangre.

47. Molécula fundamental del metabolismo. Es la encargada de almacenar la energía generada en los procesos exotérmicos, de forma que esté disponible para cualquier proceso que necesite un aporte energético.

48. Corning (2002) prefiere hablar de *sinergias*: el fenómeno emergente es el resultado de un vasto universo de interacciones cooperativas que producen efectos sinérgicos de varias clases.

que es insostenible asociar la tesis de la irreducibilidad a la del emergentismo, y por el otro, que la utilización de la emergencia como argumento antirreduccionista falla al no reconocer que los fenómenos biológicos son analizados en una variedad de, digamos, subniveles moleculares. Esto nos lleva a establecer la distinción entre los intentos de *explicar* la función biológica en términos de mecanismos moleculares (reduccionismo explicativo) y los intentos de *predecir* la función biológica mediante el seguimiento del comportamiento de un componente particular del mecanismo en cuestión (reduccionismo predictivo). La explicación molecular por mecanismos representa un serio desafío para el antirreduccionismo emergente, por lo que no es de extrañar que este último se empeñe en presentarse como la contraposición natural al moderno mecanicismo, e incluso quiera quitar importancia o devaluar la validez de la explicación por mecanismos. Esto último pretende llevarlo a cabo mediante la omisión manifiesta de los mismos en la explicación de fenómenos superiores, limitando el acto explicativo al macronivel de organización correspondiente (Baetu, 2012a). Sin embargo creemos que lo más significativo es que si se interpreta la emergencia más como un fenómeno epistemológico que ontológico, entonces se crea una falsa oposición entre reducción y emergencia que provoca la pérdida de atención sobre los aspectos realmente relevantes del tema. Con una comprensión adecuada de ambos aspectos uno puede ser reduccionista y emergentista a la vez (Wimsatt, 2000). Así, siguiendo un poco la estela de Crick, los científicos aceptan de manera natural que el todo no es simplemente la suma de sus partes separadas y que el comportamiento del todo puede, en principio, ser entendido a partir de la naturaleza y del comportamiento de sus partes *más* el conocimiento de cómo esas partes interaccionan. Es por ello que a partir de la explicación de las propiedades de la molécula de benceno por la mecánica cuántica nadie experimenta una satisfacción mística al decir que “la molécula de benceno es más que la suma de sus partes” (Corning, 2002).

2.6 CONCLUSIONES

Hemos mostrado como los dos argumentos antirreduccionistas clásicos, los detalles sangrientos de la biología molecular y la realizabilidad múltiple de las propiedades biológicas, no son argumentos fuertes para defender la posición antirreduccionista en la biología, ni siquiera jugando con la ventaja de haber sido concebidos contra un reduccionismo -el teórico- plagado de problemas. Estos argumentos arrastran aun buena parte del lastre neopositivista porque se centran en la concepción clásica de las teorías y leyes. Al mismo tiempo también hemos demostrado que la teoría de la emergencia, que algunos antirreduccionistas han hecho suya, no es incompatible con el reduccionismo. El antirreduccionismo no ha demostrado todavía la existencia de barreras reales epistémicas para la reducción.

Desde una defensa explícita del reduccionismo moderado en biología, lo que hemos demostrado es la existencia de reducciones funcionales localizadas. En otras palabras, los ejemplos que nos brinda la biología molecular nos enseñan que se pueden llevar a cabo reducciones de propiedades primarias y secundarias intraniveles, localizadas, y especificadas en su vertiente funcional (mecanicistas), y que el antirreduccionismo hasta la fecha no ha podido aún demostrar que esto no es posible.

En el siguiente capítulo expondremos detalladamente la explicación reductiva por mecanismos, la cual no es para nada otra forma de reducción, sino el nombre que toman las reducciones intraniveles funcionales, las cuales son, con diferencia, las más abundantes en la biología celular molecular.

Finalmente acabemos esta parte con una cita de Sober (1999), significativa donde las haya, y que ilustra de manera muy concisa las idas y venidas de las controversias en la filosofía de la ciencia:

Scientists mean a thousand different things by the term “reductionism”. Philosophers have usually been unwilling to tolerate this semantic pluralism, and have tried to say what reductionism ‘really’ is (p. 559, comillas originales).

CAPÍTULO III

El nuevo mecanicismo

3.1 INTRODUCCIÓN

Vamos a analizar en esta sección la forma de explicación mayoritaria que tiene lugar en la moderna biología celular molecular, una vez descartado que el reduccionismo teórico, como forma de explicación y de relación entre teorías, sea la mejor manera de dar cuenta de los fenómenos biológicos.

Empecemos diciendo que el tipo de explicación (reduccionista) en la biología molecular puede depender de la disciplina a la que pertenezca el fenómeno estudiado, en tanto en cuanto tengamos en mente la concepción amplia de biología molecular apuntada al inicio de la sección 1.5. Así, por ejemplo, la explicación de cualquier parte del metabolismo energético se lleva a cabo utilizando los principios de las ciencias fisicoquímicas, porque las reacciones bioquímicas son caracterizables en términos termodinámicos, cinéticos o de transferencia de electrones y de protones. En este sentido podemos decir que hay una reducción efectiva a la química de una parte de la biología. Pero, ¿cómo explicar a nivel molecular el fenómeno de la dominancia génica? Es evidente que no existe *una teoría* fisicoquímica que lo explique, pero ello no quiere decir que no exista una base fisicoquímica del proceso ya que se conocen los mecanismos moleculares implicados en la dominancia. Simplemente lo que se está afirmando es que no es posible deducir el fenómeno de la dominancia génica a partir de una teoría física, pero es posible dar una *explicación mecanicista* del mismo. La suma de las explicaciones físico-químicas y mecanicistas propuestas en todas las disciplinas biológicas conformaría el cuerpo actual de conocimientos sobre la fisiología de los seres vivos.

En este capítulo defenderemos las tesis del Nuevo Mecanicismo y analizaremos los aspectos generales de la explicación reductiva por mecanismos. Defenderemos que, aun siendo su análisis filosófico muy reciente, esta forma de explicación se postula como una buena forma de explicación reduccionista para el ámbito celular molecular. Esto es relevante porque en su momento este ámbito de la biología se encontraba en cierta tierra de nadie en relación con los esquemas explicativos de otras disciplinas, con la excepción del metabolismo, para el cual ya bastaban los esquemas explicativos fisicoquímicos. Veremos cuáles son los aspectos en los que los principales neomecanicistas, como Machamer, Bechtel o Glennan, centran su atención y expondremos los principales retos a los que se enfrenta la caracterización filosófica de los mecanismos.

Finalmente sostendremos que por mucho que la explicación por mecanismos sea la mejor forma de esquema explicativo con el que abordar la punta de lanza de la moderna biología de laboratorio, necesitamos tener en cuenta todos los esquemas explicativos posibles en su conjunto si queremos visualizar lo que es y significa esta ciencia. Con ello evitaremos el temido pensamiento único que tanto daño ha hecho al avance del conocimiento científico-filosófico.

3.2 CONSIDERACIONES FILOSÓFICAS CLÁSICAS

La realidad requiere una explicación, y en general se da por aceptado que la empresa científica tiene en sus fundamentos la explicación de los fenómenos naturales y la predicción de los mismos. Igualmente ocurre en el ámbito del saber lego, hasta el punto de que consideramos que la explicación de las cosas ordinarias y la construcción del saber sobre las mismas no son procesos substancialmente diferentes de los que se llevan a cabo en la construcción del conocimiento.

De manera general se entiende por explicar un hecho el desplegarlo ante los diferentes sujetos cognitivos, apuntando las *causas* que lo han producido o aportando *pormenores* del mismo. Así, en el primer supuesto estaríamos respondiendo a preguntas del tipo *por qué*, que se supone configuran el núcleo de la *explicación* científica, mientras que en el segundo las preguntas serían del estilo

cuánto o *cómo*, las cuales aun siendo preguntas perfectamente lícitas en ciencia, aportan con su formulación una *descripción* más que una explicación. Paralelamente también esperamos que una explicación mejore nuestra comprensión de un hecho en cuestión: si ello ocurre nos reportará cierto placer intelectual que sin lugar a dudas nos llevará a concluir que hemos obtenido una *buena explicación*. En consecuencia, a resultas del cariz medular del concepto explicación, no es de extrañar que en las últimas cinco décadas la búsqueda de un modelo de explicación se haya convertido en una de las principales empresas de la filosofía de la ciencia. Tampoco nos ha de asombrar en absoluto que vista la gran diversidad de lo que nos rodea y de las explicaciones concomitantes aún no se haya elaborado un modelo de explicación que cubra todas las posibilidades, si es que en realidad puede elaborarse tal modelo.

No es un objetivo de esta sección, ni del mismo ensayo, exponer y discutir los diferentes modelos de explicación en boga, pero es inevitable hacer una mínima referencia a los mismos para poder situar en el contexto correcto la explicación por mecanismos, forma de explicación sobre la que sí nos extenderemos posteriormente.

Para Salmon (1984), quien puede que sea a fecha de hoy el principal estudioso de la causalidad y explicación, existen básicamente dos grandes concepciones de la explicación: la epistémica y la óptica. En la concepción *epistémica* la explicación es una inferencia obtenida a partir de las regularidades naturales, sin importar lo que pueda originar esas regularidades. Dentro de esta concepción tenemos el modelo N-D por cobertura legal de Hempel y Oppenheim (el primer modelo de explicación que se elaboró), el modelo de relevancia estadística del propio Salmon y el modelo pragmático de van Fraassen. Por lo que respecta a la concepción *óptica* de la explicación, esta se fundamenta en la idea de que el hecho que quiere ser explicado tiene una posición en la estructura causal de lo que nos rodea. Así pues, dentro de este marco nos evitamos toda la problemática asociada a las leyes y que inevitablemente se arrastra en los modelos de N-D y de relevancia estadística; lo que *a priori* parece un alivio no es en realidad más que un espejismo, porque los modelos ópticos nos llevan hacia otro atolladero, el de la teoría de la causalidad.

Existen numerosas formas de aproximarse a la definición de causa y ninguna parece ser más ventajosa que otra. Así, una causa puede ser apreciada mediante el uso de *contrafácticos*, esto es, A es una causa de B si cuando A no ocurre entonces B tampoco; o también podemos definir causa desde una perspectiva *intervencionista*, lo cual supone afirmar que A es la causa de B si y sólo si la única manera de intervenir en B fuese mediante la intervención en A. Pero para el propósito de este ensayo nos interesa la concepción *mecanicista* de causa: A será causa de B cuando al intervenir en A un mecanismo que conecte A con B, produzca finalmente un efecto en B. Fijémonos, pues, que la concepción mecánico-causal, además de ser intervencionista, necesita de la existencia de los *mecanismos* y también apela directamente a factores no precisamente menores, como el espacio y el tiempo. Añadamos a todo ello el epíteto *reductiva* y el resultado es que la filosofía de la ciencia en general, y de la biología en particular, tiene aquí otro campo inmenso para explorar, el de la *explicación causal reductiva por mecanismos*, y cómo no, tratándose de la biología, otro campo abonado para la polémica. Por eso, al hilo de lo anterior y con respecto a la causalidad, algunos autores ya han apuntado otras posibilidades, como que es posible la comprensión científica de un hecho sin necesidad de privilegiar el estatus causal (De Regt y Dieks, 2005), e incluso que la explicación es una cuestión retórica en la que no todas las respuestas a preguntas de la forma *por qué* hacen referencia a causa alguna (Faye, 1999).

Finalmente no nos podemos olvidar de que existen otras formas de explicación en la ciencia, la explicación como unificación y la explicación funcional. La primera ya la abordamos cuando expusimos las críticas antirreduccionistas de Kitcher en la sección 2.3, por lo que no volveremos a ello. La segunda, que se origina en la biología, concretamente en el ámbito de las disciplinas más antiguas previas a la revolución molecular (zoología, fisiología, morfología, evolución, etc.), pretende razonar la existencia de un atributo a partir de las funciones que este lleva a cabo. Así, por ejemplo, la existencia del corazón se explica por la función del bombeo de la sangre. Dado que esto sería un fin en sí mismo, es por este motivo que las explicaciones funcionales también reciben el nombre de *teleológicas*. Reconocemos que esta muy breve referencia a las explicaciones funcionales podría dar a

entender que son explicaciones *menores* en una buena parte de la biología, pero esto no es así. Lo que ocurre es que queremos centrar nuestra exposición en el modelo de explicación reductiva por mecanismos, la forma de explicación predominante en la moderna biología celular molecular.

3.3 CONSIDERACIONES FILOSÓFICAS NUEVAS

Si bien es cierto que existe un amplio consenso sobre el hecho de que el modelo nomológico-deductivo es poco apropiado para la explicación en biología, existe mucho menos consenso sobre en qué aspectos divergen exactamente las explicaciones biológicas de las de la física (Press, 2009). Para profundizar en esto último, expondremos a continuación algunos de los nuevos aspectos filosóficos más relevantes sobre la explicación reduccionista. Para ello necesitamos, primero, partir de la siguiente consideración: los biólogos consideramos que los modelos biológicos son explicativos porque aumentan la comprensión de los fenómenos biológicos, a pesar de toda la problemática asociada a las leyes en biología, a pesar de la inexistencia de una definición única de causa, a pesar de los múltiples significados del término modelo, aceptando que no todas las explicaciones responden a preguntas de tipo *por qué* y aceptando también lo mucho que queda por estudiar en relación con las propiedades de los modelos usados tanto en la explicación científica en general como en la biológica en particular. Esta apreciación, que choca frontalmente con cierta concepción de la filosofía de la ciencia, es tomada en cuenta también por Diéguez (2012), quien circunscribe el problema de la comprensión a la falta de criterios que permitan diferenciar entre la *sensación de la comprensión* y la *comprensión genuina*.

Las explicaciones del todo por las partes no son exclusivas de la biología, sino que están extendidas por todas las ramas del conocimiento científico; tanto que incluso podemos hablar de la *ciencia parte-todo*, tal y como sugiere Winther (2011). La explicación por mecanismos propia de la biología celular molecular, la

explicación estructuralista de la morfología y del desarrollo y la explicación histórica de la biología evolutiva⁴⁹, las tres tan abundantes en las ciencias biológicas, tienen un mínimo común denominador: han de hacer *particiones de un sistema*, lo que ya es un problema en sí mismo porque existen muchas posibles particiones del sistema en cuestión (*partitioning frame*). Además existe la polémica de si las partes son preexistentes o no a la investigación teórica y experimental. Según Winther, la visión dominante entre los nuevos mecanicistas es que las partes son preexistentes, pero él considera que las partes son abstraídas mediante una partición que está íntimamente relacionada con los proyectos explicativos, con lo que la selección de ciertas propiedades y de las relaciones entre los objetos es en realidad una actividad epistémica y cognitiva que omite otros objetos, relaciones y propiedades: “A partitioning frame is a set of theoretical and experimental commitments to a particular way of abstracting kinds of parts” (Winther, 2011, p. 401, énfasis original). Sea como fuere, y aunque algún autor más haya hecho referencia a la partición⁵⁰, el análisis filosófico de la misma está poco explorado. Es evidente que en la práctica de laboratorio se trabaja con las partes de un sistema, con su composición y estructura y con las posibles relaciones con otras partes, pero esto no resuelve el problema de si la partición es una mera estrategia cognitiva o de si las partes ya existen *per se* y lo que hacen los científicos es desvelar la naturaleza de las mismas. El tema está simplemente por explorar.

También, a partir del análisis de la causación y de la composición, han surgido recientemente con fuerza otros aspectos de la explicación reductiva en biología; a saber, la *intrinsicidad*, el *fundamentalismo*⁵¹ y la *temporalidad*, los cuales son, dicho sea de paso, muy interesantes de tener en cuenta (Hüttemann y Love, 2011;

49. Una explicación estructuralista es aquella que da cuenta de cómo se estructuran y organizan las partes de un organismo, en base a las leyes matemáticas de la forma en conjunción con los procesos morfogenéticos físico-químicos. La aproximación histórica relata la situación de los organismos en un todo temporal mediante justificaciones de orden filogenético.

50. Recordemos que Kauffman también defiende esta postura en su modelo de explicación por articulación de partes (p. 48).

51. En aras de la simplicidad hemos traducido *fundamentality* por fundamentalismo para coincidir con la terminología del modelo de Sarkar (*fundamentalism*) (p. 57).

Love y Hüttemann, 2011). De hecho, la filosofía de la ciencia post-positivista ha prestado poca o nula atención a estos tres aspectos, ya sea por considerarlos irrelevantes, debido a que la obsesión por construir argumentos antirreduccionistas no ha permitido un análisis fino de los mismos o simplemente porque no se ha caído en la cuenta de la existencia de tales aspectos. A continuación expondremos el análisis llevado a cabo por Hüttemann y Love, el cual es, probablemente, el más profundo realizado hasta la fecha. Veremos cómo si tenemos en cuenta la intrinsecalidad, el fundamentalismo y la temporalidad, se refuerza el reduccionismo explicativo, por mucho que el estudio de estas características esté aún en una etapa incipiente.

Ya hablamos con anterioridad de la inaplicabilidad del reduccionismo teórico en biología y cómo de resultas de ello surgió el consenso antirreduccionista, que en esencia concluyó lisa y llanamente el fallo del reduccionismo. No obstante algunos autores como Wimsatt, Sarkar y Waters, conjuntamente con los nuevos defensores del mecanicismo, como Bechtel, Machamer o Richardson, han enfocado la situación desde otro punto de vista. Estos investigadores han llevado el análisis del reduccionismo hasta el terreno de la práctica científica, con la crítica implícita sobre la inconveniencia de importar a la biología los modelos de razonamiento (explicativo) de la física. Tal análisis novedoso se basa en considerar el reduccionismo como una relación del todo con las partes con funciones explicativas y metodológicas⁵².

Afirman Hüttemann y Love que en las explicaciones reduccionistas de la biología molecular es muy habitual encontrar referencias a la *composición* y a la *causación*. La composición alude al hecho de que las entidades de un macronivel están formadas por entidades de niveles inferiores, mientras que la causación nos sugiere que las entidades de los niveles superiores son el producto o están determinadas por las entidades de los microniveles. Esto no es trivial, dado que a

52. Recordemos, por ejemplo, el modelo de Sarkar (p. 57), según el cual los fenómenos biológicos de los niveles superiores se explican en base a las propiedades (partes, relaciones, reglas operativas, etc.) de un reino-F fundamental.

una respuesta afirmativa (o negativa) sobre un aspecto composicional no le sigue una respuesta afirmativa (o negativa) a una pregunta que verse sobre un aspecto causal. Así, por ejemplo, una cosa es cómo la secuencia de aminoácidos puede determinar el plegamiento de una proteína (determinación composicional) y otra cosa distinta es la explicación causal de cómo ello ocurre (determinación causal), teniendo en cuenta en esto último que las características físico-químicas del medio y las proteínas acompañantes (chaperonas) son factores relevantes para la explicación causal del plegamiento proteico.

Asociados con el análisis de la composición encontramos dos factores clave en el reduccionismo explicativo: la intrinsecalidad y el fundamentalismo. La *intrinsecalidad* tiene que ver con la partición del sistema, en tanto en cuanto consideramos que la reducción conlleva que las entidades de los niveles de organización superiores están formadas por entidades de los niveles inferiores, lo cual debe implicar inevitablemente la posibilidad de distinguir las microentidades correspondientes de otras que estén en el entorno. Nótese que la intrinsecalidad es un aspecto epistemológico además de metodológico, porque lo que cuente como intrínseco o extrínseco para un sistema dado dependerá de los objetivos explicativos locales que se consideren. Así, si el objetivo es la explicación del funcionamiento de la mitocondria, en la descomposición de la misma en sus partes componentes la propia membrana de este orgánulo celular delimita lo intrínseco de lo extrínseco. El establecimiento de este límite entre lo de dentro y lo de fuera del sistema también se aplica lógicamente a las propiedades correspondientes, puesto que no se apela a propiedades extrínsecas para explicar las propiedades del todo objeto de estudio.

Por su parte el *fundamentalismo* es la postura que asume que las partes son más fundamentales que el todo, con lo que las partes de los microniveles y sus propiedades son las que llevan el peso explicativo de las macropropiedades del todo. Como este aspecto ya fue tratado cuando expusimos el modelo de Sarkar de reduccionismo explicativo no volveremos a ello explícitamente pero sí que lo deberemos tener en cuenta en las valoraciones finales de esta sección.

El tercer factor a tener en cuenta en las explicaciones reduccionistas es la *temporalidad*. Este aspecto, asociado con la causación en tanto en cuanto cualquier explicación causal involucra algún elemento temporal, también está delimitado por los objetivos explicativos. Por ejemplo, cuando hay que explicar el aumento de la síntesis extracelular de una proteína concreta está implícita en la explicación la consideración de que existe un tiempo inicial, en el que los factores de transcripción interactúan en la región promotora del gen, y un tiempo final en el que se observa tal incremento. En otros términos, la temporalidad se pone de manifiesto al considerar que el comportamiento de las partes en un tiempo t_i determina las propiedades y el comportamiento del todo en un tiempo t_{i+1} . Este reduccionismo explicativo parte-todo temporal contrasta con la atemporalidad de las explicaciones en la física, las cuales se centran especialmente en los aspectos composicionales. Así podemos explicar la energía E de un gas ideal apelando a la energía de sus partes constituyentes E_i y a la aplicación de una ley de composición con carácter aditivo ($E = \Sigma E_i$). Ello no quiere decir que no existan factores temporales en las explicaciones reduccionistas en física, pero estas son menos abundantes. Asimismo, cuando la temporalidad está presente, como ocurre en la dinámica, esta temporalidad tiene lugar en el mismo nivel ontológico en el que interaccionan las partes: no existe un tiempo inicial t_i en el que interaccionan las partes y un tiempo final t_{i+1} para la observación del resultado en un nivel de organización superior. Ello nos lleva a afirmar que en la explicación reduccionista de la física la dimensión causal (temporal) es netamente separable de la dimensión composicional, lo cual contrasta con la mezcla de afirmaciones causales y composicionales que encontramos en la biología. Lo anteriormente dicho se ve reforzado aun más si tenemos en cuenta que en la biología frecuentemente nos encontramos con fenómenos o situaciones que no son composicionalmente constantes entre dos extremos temporales, como en el caso del desarrollo embrionario o la apoptosis⁵³, mientras que la física estudia básicamente sistemas aislados a los que no se añaden ni se quitan partes.

53. En los organismos pluricelulares, forma de muerte celular programada finamente regulada

La intrinsecalidad y el fundamentalismo actúan como constricciones de las explicaciones reduccionistas en su vertiente composicional, bien sea porque debido a la partición del todo no se cumple la primera, bien porque se falle en considerar qué es y qué no es fundamental. De lo dicho se deduce correctamente que el incumplimiento de uno de los factores puede ser independiente del incumplimiento del otro de los factores, cosa que podría parecerse imposible porque para cualquier tiempo t_i las partes son a la vez intrínsecas y fundamentales para el todo. Esta aparente contradicción se resuelve considerando el papel de la temporalidad, y es en este preciso punto donde esta propiedad adquiere toda su relevancia: podemos *desacoplar* la intrinsecalidad de la fundamentalidad en el reduccionismo explicativo de los fenómenos biológicos si tenemos en cuenta que una parte de un todo en un tiempo cualquiera t_i , esto es intrínseca para t_i , puede no formar parte del todo para un tiempo t_{i+1} . Para ilustrar lo dicho Hüttemann y Love exponen entre otros ejemplos el caso de la embriogénesis del corazón. Durante este proceso el flujo de la sangre es un factor clave para que el corazón adquiera la forma apropiada. Las células sanguíneas que recorren durante la ontogenia las cavidades cardíacas cumplen la condición espacial de la intrinsecalidad en un tiempo t_i y no la cumplen cuando están fuera del corazón en un t_{i+1} , pero estas células tienen un efecto causal en t_{i+1} aun cuando en ese momento no sean intrínsecas al órgano cardíaco. Esta explicación es reduccionista porque aunque no se cumpla la intrinsecalidad, sí que se cumplen la temporalidad y el fundamentalismo; esto es, las propiedades del nivel fundamental celular en un instante t_i explican los cambios de las propiedades del nivel no fundamental superior de órgano en un instante t_{i+1} .

A partir de sus propios ejemplos, Hüttemann y Love elaboran una tabla preliminar en la que se recogen diferentes posibilidades existentes de explicación

que interviene en ciertos procesos importantes del ciclo vital, como por ejemplo en el desarrollo de la forma del embrión, en el desarrollo de órganos y sistemas y en el mantenimiento del equilibrio en el número de células. Contrasta con la muerte celular por necrosis debida a lesiones tisulares, proceso que no supone ninguna ventaja para el individuo.

reduccionista en función del cumplimiento o no de los tres factores analizados. No es necesario exponer aquí tal tabla sino lo que de ella se deduce: el análisis de la relación entre la intrinsecalidad, el fundamentalismo y la temporalidad nos desvela que existen diversas posibilidades de éxito o de fallo de las explicaciones reduccionistas, y esto está muy lejos del fallo *sistémico* del reduccionismo defendido por el antirreduccionismo más recalcitrante. En definitiva, la distinción entre intrinsecalidad, temporalidad y fundamentalismo en el contexto de las relaciones parte-todo es útil para aproximarnos al estudio del reduccionismo explicativo en la biología (y en otras ciencias), nos desvela la complejidad y la riqueza del tema y también es adecuada como herramienta para investigaciones futuras, ya sean filosóficas (mejor caracterización del reduccionismo y del concepto de explicación) o de laboratorio (el estudio de enfermedades originadas por un mal plegamiento proteico, por ejemplo).

3.4 LOS NEOMECHANICISTAS

Wimsatt (1976b) fue uno de los primeros filósofos en dar cuenta de que los biólogos normalmente apelan a los mecanismos para dar explicaciones y no a teorías y leyes. Aunque el uso del término mecanismo no es nuevo en las ciencias del pasado siglo, su presencia ha ido aumentando en la literatura científica durante las dos últimas décadas aproximadamente, básicamente en la biología en general, y más concretamente dentro del ámbito celular molecular. A resultas de ello la filosofía de la ciencia del nuevo milenio ha centrado su atención en este concepto y ha iniciado la caracterización del mismo, fijándose en cómo los investigadores lo usan. Se han hecho notables esfuerzos para dar una definición precisa del término, y la literatura generada a partir de las diferentes consideraciones ontológicas y epistemológicas derivadas de tal análisis es dinámica y fresca. El trabajo realizado es tan importante que actualmente hasta existe un nombre para este reciente programa de investigación, Nuevo Mecanicismo (NM), en el que por el momento se entremezclan de forma no siempre clara tesis causales, explicativas y de estrategia de investigación (Levy, 2013). En el NM se incluyen todos aquellos filósofos y científicos que están interesados en la caracterización filosófica de los mecanismos

y que defiende el poder explicativo de los mismos⁵⁴. A resultas de la juventud del NM se engendran nuevas perspectivas que suscitan un debate no siempre acertado que traspasa los límites del propio NM. Así, por ejemplo, Moss (2012), que no pertenece al NM, aun llevando a cabo un análisis interesante de los mecanismos, sostiene que esta corriente filosófica no ha surgido como consecuencia de algún cambio en las ciencias biomoleculares -donde según él el uso del concepto de mecanismo es relativamente nuevo-, sino que en cierta medida es el resultado de una especie de venganza frente a las pretensiones de la filosofía de la ciencia de subsumir las explicaciones del fenómeno vital bajo la cobertura de leyes. Pero creemos que esto no es realmente así por varios motivos: uno, porque el término ya hace mucho tiempo que está en uso, y otro porque el mecanicismo no tiene, ni de lejos, aires de antirreduccionismo holista y, en consecuencia, no representa la venganza frente a nada; simplemente nace como alternativa al fallo del reduccionismo teórico.

El concepto de mecanismo que a nosotros nos interesa es el del mecanismo en su forma causal, el que usamos en el ámbito biomolecular cuando hablamos por ejemplo de catálisis enzimática o de regulación génica, y hace ya unas cuantas décadas que este uso está en marcha. No tiene sentido compararlo con los mecanismos de las máquinas cartesianas porque no significan lo mismo, aunque sea cierto que en determinadas situaciones se usan conjuntamente, como por ejemplo cuando se habla del mecanismo de la rotación del flagelo y del mecanismo causal que explica tal rotación.

Por otra parte sí que creemos que algo ha pasado en la biología en los últimos decenios. Una gran cantidad de descubrimientos de procesos, moléculas e interacciones reclaman explicaciones. Dada la enorme complejidad de los seres

54. Nicholson (2012), que no forma parte del NM, propone el término *mecanístico* porque *mecanicismo* según él no ha cuajado en el vocabulario inglés, a diferencia de lo que ha ocurrido en el castellano, francés, italiano y alemán. Además el autor considera que *mecanicismo* nos puede retrotraer a la filosofía mecanicista de los siglos XVI-XVIII. Nosotros consideramos innecesaria la introducción de un nuevo término cuando simplemente lo que basta es explicitar bien qué es el Nuevo Mecanicismo para diferenciarlo de lo que podríamos denominar Mecanicismo Clásico (MC).

vivos necesitamos herramientas para explicar, y la explicación por mecanismos se ha revelado como una buena herramienta para tal efecto, lo cual no significa necesariamente que consideremos a los mecanismos sólo como meros modelos heurísticos. Finalmente también debemos tener en cuenta que el NM está proporcionando un nuevo marco de trabajo en el que poder abordar cuestiones clásicas de la filosofía de la ciencia, por lo que no es de extrañar que filósofos y científicos estén usando los mecanismos para tratar sobre la explicación causal, las estrategias de razonamiento en la investigación, la reducción y la construcción y el uso de modelos (Nicholson, 2012).

Podemos trazar los orígenes del NM hasta llegar al mecanicismo clásico (MC) del periodo XVI-XVIII, el cual pretendía, recordemos, la caracterización matemática de los fenómenos naturales en base a las fuerzas y contactos entre las partes componentes de un todo. No obstante el NM es algo más y algo diferente, y este algo significa mucho. Veamos para empezar sus cuatro características más esenciales:

- (1) Cierta promesa ontológica: los organismos también son máquinas. Según Nicholson (2012) esta afirmación sería propia del mecanicismo clásico dado que en el NM no existe nada distintivamente mecanístico; esto es, las explicaciones causales del NM no tienen nada que ver con las explicaciones causales del MC. A ello podemos responder que si bien es cierto que el MC falló debido a problemas científicos (las fuerzas gravitatorias y electromagnéticas se resistieron ampliamente a una explicación mecánica) y epistemológicos (se trataba de explicaciones mecánicas barrocas en términos de formas, tamaños y movimientos de los corpúsculos, pero sin referencias a cómo podían observarse tales corpúsculos, lo que generó un problema de contraste de las teorías mecánicas) (Glennan, 1996), no es menos cierto que en el mundo biológico existen otras formas de interacciones (las químicas, por ejemplo) que implican que explicar un sistema mecanísticamente no es en realidad explicar el funcionamiento del mecanismo interno de una máquina. Un mecanismo biológico no es siempre análogo ni comparable

a un mecanismo construido por el hombre porque, o no tiene cualitativamente con qué compararse en el mundo tecnológico o bien las analogías y comparaciones se realizan en sentido contrario, en tanto en cuanto construimos artefactos y desarrollamos nuevas tecnologías tomando prestados de la naturaleza determinados ejemplos biológicos. El NM simplemente apela a unas causas diferentes a las requeridas por la MC. Nicholson (2012) niega que los defensores del NM tengan este compromiso ontológico, cuando en realidad si leemos a los neomecanicistas (por ejemplo a Craver, 2007) nos percatamos de que sí que lo tienen, pero que dejan muy claro que su postura está alejada del concepto clásico de máquina o de mecanismo. Este compromiso implicaría además una continuidad ontológica con las cosas no vivas: los seres vivos están formados por la misma clase de materia que los no vivos. Es más, Bechtel (2011, p. 536, énfasis añadido) afirma con rotundidad que “It is essentially this *extended Cartesian conception* that has been articulated by the new mechanistic philosophers of science”, por lo que no deja de ser un despropósito que algunos holistas como Nicholson afirmen que otros filósofos defienden tal y cual cosa cuando estos mismos filósofos afirman lo contrario. El problema para ciertos holistas es la tensión que aparece al intentar mantener coherentemente el antirreduccionismo fisicalista.

- (2) La aceptación de que los todos, esto es los organismos, están determinados por las actividades e interacciones de sus partes componentes.
- (3) La aceptación del reduccionismo como estrategia de investigación y el uso del reduccionismo explicativo por mecanismos como la mejor manera de explicar causalmente los fenómenos biológicos de los niveles superiores, lo que significa que existe una direccionalidad de abajo a arriba en la explicación (Delehanty, 2005). Según Nicholson (2012), que recordemos que no es un filósofo del NM, esto no sería así porque las explicaciones causales por mecanismos que defiende el NM son

multiniveles y por ello explícitamente están relacionadas con una visión no-reduccionista de la ciencia. Para apoyar tales afirmaciones Nicholson vuelve a citar a Craver (2005), pero si leemos a este último veremos que se refiere *única y exclusivamente* al reduccionismo teórico, al igual que ocurre con Machamer *et al.* (2000). Recordemos también que Sarkar demuestra como las explicaciones internivel son explicaciones reduccionistas. Desafortunadamente una vez más se pone de manifiesto como la mala comprensión de lo que es el reduccionismo desvirtúa ya el análisis de algo tan nuevo como el NM.

- (4) El total rechazo de las causas finales y la aceptación de la causa eficiente y de la causa material en la explicación biológica.

Paralelamente es curioso, por decirlo de alguna manera, que a pesar de la evidencia de que el NM nada en la sopa del reduccionismo, no falten autores que rápidamente se presten a añadir que “As philosophers of science most, if not all, of the leading expositors of the ‘new mechanism’ are *anti-reductionist* in their specific orientation yet they are *hard naturalists* to the bone” (Moss, 2012, p. 172, énfasis original). Es como si no fuera posible invocar al reduccionismo con algo (en este caso los mecanismos) que surge precisamente como una alternativa a la causación y explicación por cobertura legal. Asimismo, ¿qué significa “orientación específica” como característica de los nuevos mecanicistas? Absolutamente nada, porque en ningún caso se dice a qué se refiere tal orientación. Ya hemos visto con anterioridad que el reduccionismo es un campo muy rico en el que existen muchas posturas diferentes, y los neomecanicistas lo que sí que hacen es distanciarse del reduccionismo teórico, como no podría ser de otra manera. Además la posición de Moss quedaría aun más debilitada con la posibilidad de que sea falsa, al menos en biología, la asunción tácita de que lo que persiguen los investigadores es explicar el comportamiento global del todo, entendido este como organismo. Debido a la complejidad de lo vivo puede que lo que estén haciendo los científicos sea investigar los fenómenos particulares más que el funcionamiento global de un organismo, por lo que para comprender el funcionamiento de muchos de los fenómenos no se requieran todas las partes del organismo, lo cual sugiere a su vez

que un organismo pueda ser considerado como la suma de muchos mecanismos. Es más, incluso puede darse el caso de que partes que no pertenezcan a un organismo formen parte de un mecanismo biológico (Baetu, 2012b). Dicho lo cual, no es necesario que a la que algo suene a reduccionismo aparezca esa necesidad casi instintiva de rápidamente tomar la posición contraria. No obstante entendemos que el gran éxito de la biología celular molecular, y más recientemente la emergencia con fuerza de la biología sintética⁵⁵, represente un desafío -y hasta una contradicción- para quienes no siendo mecanicistas maquillan el mecanicismo desde una posición holista, reinterpretando a su conveniencia las propias afirmaciones de los mecanicistas.

Veamos a continuación la caracterización de los mecanismos realizada hasta la fecha, los problemas encontrados y las expectativas que se han suscitado. Expondremos tanto el análisis de los neomecanicistas más importantes como de los que sin formar parte de esta corriente, al menos explícitamente, se han sentido también atraídos por ella y han realizado algún tipo de apreciación.

3.4.1 Definición de mecanismo

Dada la gran profusión del uso del término, no deja de ser curioso que a día de hoy la filosofía de la ciencia aun no haya sido capaz de dar una definición unificada de mecanismo. No obstante, se agradece que aunque cada autor haya elaborado su trabajo de manera bastante independiente, ello no haya significado un aumento exponencial de diferentes vocablos para referirse al mismo concepto. Existe un estilo de discurso bastante unificado que incluso se respeta cuando los diferentes investigadores analizan las cuestiones ontológicas y epistemológicas asociadas. Veamos a continuación las tres definiciones de mecanismo más importantes surgidas dentro del NM y sus implicaciones.

55. Disciplina que tiene a largo plazo el objetivo de la ingeniería celular; esto es, diseñar células específicas para tareas particulares. Para ello se necesita, en primera instancia, descifrar cuáles son los genes mínimos para poder construir una célula y es en este preciso cometido en lo que básicamente está centrada por ahora la biología sintética.

3.4.1.1 La propuesta de Machamer, Darden y Craver (MDC)

Mechanisms are entities and activities organized such that they are productive of regular changes from start or set-up to finish or termination conditions (Machamer *et al.*, 2000, p. 3).

Los mecanismos están formados por *entidades* y *actividades*. Las entidades y sus propiedades son los factores implicados en las actividades, y las actividades son los productores del cambio, por lo que requieren que las entidades tengan propiedades específicas. La organización de estas entidades y actividades determina la manera en que ellas producen un fenómeno biológico. Así, por ejemplo, el neurotransmisor y el receptor (dos entidades) se unen (una actividad) en virtud de sus propiedades estructurales y distribuciones de carga electrostática, afirman MDC. Es más, las entidades a menudo deben estar localizadas, estructuradas y orientadas de manera apropiada y las actividades en las que participan deben tener una duración y orden temporales. De todo lo anterior no se puede deducir que la organización del mecanismo se limite a una secuencia lineal de eventos. MDC admiten que la existencia de ramificaciones, bucles y ciclos es perfectamente aceptable; es lo que Delehanty (2005) denomina *extensión de un mecanismo*; esto es, un mecanismo dentro de otro mecanismo.

Para MDC existen tres justificaciones para el uso de los mecanismos: óptica, descriptiva y epistémica.

Por lo que respecta al estatus ontológico de los mecanismos (o adecuación óptica) MDC sostienen que existen dos posturas. Por un lado estarían los *sustancialistas* (como Cartwright), para los cuales las entidades y sus propiedades son los elementos con relevancia ontológica porque consideran que las actividades se pueden reducir a las propiedades y a las transiciones de las mismas; es decir, los sustancialistas prefieren hablar de entidades con capacidades: son las entidades las que engarzan en las actividades y esto lo hacen en virtud de algunas de sus propiedades. Por otro lado nos encontraríamos con los *ontologistas de procesos* (como Rescher), los cuales cosifican las actividades y tratan de reducir las

entidades a los procesos, porque los procesos activos son las unidades ontológicas fundamentales.

La propuesta de MDC es claramente *dualista* -así se definen ellos mismos- al sostener que tanto las entidades como las actividades constituyen los mecanismos, porque no existen actividades sin entidades y las entidades no realizan nada sin las actividades. Existe una interdependencia entre ambas: las entidades y sus propiedades especifican las actividades en las que ellas participan y las actividades determinan que tipo de entidades (y sus propiedades) pueden ser la base para tales actividades. Los mecanismos son identificados e individualizados por las actividades y entidades que los constituyen, por sus condiciones iniciales y finales y por sus roles funcionales. Las actividades son elementos causales del fenómeno, pero también lo es una entidad cuando enlaza con una actividad productiva, aunque en este caso la causalidad lo sea sólo en un sentido derivativo. Esto último MDC lo ilustran con el ejemplo de que no es la penicilina lo que causa la desaparición de la neumonía, sino lo que la penicilina realiza.

Finalmente MDC consideran que las actividades se pueden relacionar con las leyes en el sentido de que una actividad conlleva algún tipo de regularidad. Al igual que entendemos que una ley es algo que describe algo que actúa de la misma manera bajo las mismas condiciones, lo mismo ocurre cuando hablamos de los mecanismos y de sus actividades: un mecanismo es la serie de actividades y de entidades que proporcionan de manera regular las condiciones finales. Esta regularidad no es accidental y soporta contrafacticos, como por ejemplo, si fuese cambiada una base concreta en el DNA y la síntesis de proteínas funcionase como de costumbre, la proteína obtenida tendría un sitio de unión más fuerte al sustrato.

Respecto la adecuación descriptiva, MDC toman como ejemplo la transmisión del impulso nervioso para ilustrar cómo la representación en un diagrama de las entidades, propiedades y actividades que conforman el mecanismo es la mejor manera de describir las condiciones iniciales, finales y las actividades intermedias que expliquen el mecanismo de la sinapsis. No vamos aquí a exponer este mecanismo porque lo podemos encontrar en cualquier manual de biología celular

o de fisiología, pero sí que vamos a apuntar brevemente las consideraciones que hacen MDC sobre los *esquemas* y *esbozos*.

Según estos autores los científicos no están interesados en los detalles necesarios para la descripción de un ejemplo *concreto* de mecanismo, sino que en realidad están interesados en un tipo de mecanismo, lo cual los lleva a introducir el término *esquema de un mecanismo*. El esquema es la descripción abstracta de un mecanismo que puede ser rellenada con descripciones de las partes y actividades componentes. En el esquema hemos de considerar dos parámetros importantes que no deben ser confundidos: el grado de abstracción y el grado de generalización. Así, mientras que el primero refiere al número de detalles incluidos en el esquema, el segundo tiene que ver con el alcance o tamaño del dominio instanciado, con lo que nos encontramos con esquemas simples y extensos o con esquemas muy detallados y de poco alcance. Craver (2006) profundiza un poco más en estos aspectos y afirma que los modelos usados para la descripción de los mecanismos pueden situarse en cualquier lugar del continuo existente entre el esbozo del mecanismo y la descripción idealmente completa del mismo. Es por ello que se puede fácilmente diferenciar los modelos *idealmente completos*, que son los que incluyen todas las características más relevantes del mecanismo, sus entidades componentes y actividades y sus propiedades y organización, de los que son *pragmáticamente completos*, aquellos que satisfacen la demanda pragmática que está implícita en la petición de una explicación. Lo primero implica, inexorablemente, que nos hagamos la pregunta de qué es lo que tenemos que considerar cuando hablamos de la relevancia constitutiva de un mecanismo, mientras que lo segundo nos dirige concretamente hacia la diferenciación entre descripción y explicación. El primer aspecto será tratado en el último apartado de este capítulo, el segundo será matizado a continuación.

La adecuación descriptiva nos conduce a la última justificación considerada por MDC, la de la adecuación epistémica. Los mecanismos, al igual que las teorías, también son descubiertos, evaluados y revisados cíclicamente. Son usados para describir, predecir y explicar fenómenos, para diseñar experimentos y para interpretar los resultados. La instanciación del mecanismo en un esquema da lugar

a la explicación del fenómeno producido por el mecanismo en cuestión. Estas explicaciones mecanicistas no son meramente agregativas; el fenómeno no es meramente la suma de las propiedades de las partes componentes, dado que el intercambio, la eliminación o la adición indiscriminadas de partes de un mecanismo da lugar a perturbaciones y discontinuidades en el comportamiento del mismo, sino que son *explicaciones constitutivas* que explican el comportamiento de un mecanismo como un todo en términos de las actividades organizadas e interacciones entre sus componentes (Craver, 2006). La elaboración de estas explicaciones pasa por pensar en los mecanismos en términos de actividades y de entidades, lo cual es esencial para hacer inteligible el fenómeno, con independencia de que la comprensión proporcionada por la explicación mecanicista pueda ser correcta o incorrecta. La explicación muestra cómo funcionan las cosas posiblemente, plausiblemente o actualmente. La inteligibilidad no surge de la corrección de la explicación sino de aprehender la relación existente entre el *explanans* (condiciones iniciales y actividades y entidades intermedias) y el *explanandum* (las condiciones finales o el fenómeno explicado), afirman MDC. La explicación no es sólo la descripción de una regularidad sino que también implica poner de manifiesto la *relación productiva* que existe entre las regularidades y las actividades que las sustentan.

3.4.1.2 La propuesta de Glennan

A mechanism for a behavior is a complex system that produces that behavior by interaction of a number of parts, where the interactions between parts can be characterized by direct, invariant, change-relating generalizations (Glennan, 2002, p. S344).

Otro de los prolíficos mecanicistas en el que nos tenemos que detener es Glennan (1996, 2002, 2005, 2009, 2010) el cual también sostiene, al igual que Bechtel, que su posición respecto a los mecanismos está ampliamente inspirada

por las aportaciones de los filósofos mecanicistas clásicos, pero matizando que intenta evitar los fallos científicos y epistemológicos que ellos cometieron⁵⁶. Es en este sentido que Glennan considera que los mecanismos deben ser concebidos de manera que no existan *a priori* restricciones sobre los tipos de interacciones permitidas que puedan tener lugar entre las partes del mecanismo, para añadir además que establecer una causación mecanicista solamente tiene todo su sentido cuando existen maneras (aunque sean indirectas) de adquirir conocimiento de sus partes y de las interacciones entre ellas.

Glennan comparte y toma como punto de partida la concepción óptica de la explicación de Salmon, según la cual las explicaciones mecánico-causales no son argumentos sino más bien descripciones de las características de una realidad, la estructura causal del mundo, que es independiente de la mente. No obstante existe una diferencia importante entre ambos autores. Mientras que para Salmon la unificación explicativa mediante los mecanismos ocurre porque muchos procesos físicos utilizan los mismos mecanismos causales básicos, porque Salmon entiende que los mecanismos son simples cadenas de eventos (*mechanism simpliciter*), para Glennan, como veremos más adelante, la fuerza unificadora de los mecanismos pasa por el análisis mediante la aproximación de los sistemas complejos. De quien sí que explícitamente se distancia Glennan es de Kitcher y de su concepto de explicación por unificación de los patrones explicativos.

En cuanto a la propuesta en sí misma este autor insiste y matiza. Primero, los mecanismos no son mecanismos elementales (*mechanism simpliciter*) sino mecanismos *para* comportamientos; el comportamiento de un mecanismo es lo que el mecanismo hace. Los mecanismos son sistemas complejos y es desde esta perspectiva desde donde hay que analizarlos. Segundo, los mecanismos pueden exhibir comportamientos diferentes y la descomposición del sistema depende de qué comportamiento tomemos en consideración. Tercero, los mecanismos consisten en un número de partes que deben ser objetos en el sentido más general

56. Ver pp. 108-109.

de la palabra, y estas partes deben a su vez tener cierto grado de robustez o estabilidad; esto es, en ausencia de intervenciones las propiedades de las partes deben permanecer relativamente estables.

Un mecanismo opera mediante la interacción de las partes y esta interacción debe ser entendida como un acontecimiento en el que un cambio en una propiedad de una parte da lugar a un cambio en una propiedad de otra parte. Las interacciones son caracterizables en términos de generalizaciones directas e invariantes relativas al cambio (*direct invariant change-relating generalizations*)⁵⁷; esto es, las generalizaciones describen una relación entre dos o más variables en las cuales la intervención que cambia una variable traerá un cambio en otra variable, lo que implica que el comportamiento fidedigno de un mecanismo depende de las relaciones invariables entre sus partes. Para Glennan la interacción es vista como un elemento causal caracterizable mediante afirmaciones ciertas contrafácticas relevantes.

Ahondando un poco más, Glennan añade que tanto las células como los organismos o los grupos sociales son ejemplos de mecanismos según la aproximación de los sistemas complejos. Todos ellos están formados por disposiciones estables de las partes que dan lugar al comportamiento del sistema y este comportamiento es general en un doble sentido. Primero, en tanto en cuanto las disposiciones pueden manifestarse más de una vez en el tiempo y en el espacio. Segundo, en tanto en cuanto podemos desarrollar un modelo mecanicista bajo el que podemos subsumir los diferentes casos; es decir, aun cuando cualquier mecanismo particular ocupe una región particular del espacio-tiempo, sostiene Glennan, una característica importante de nuestro mundo es que a menudo contiene muchos casos de un único mecanismo (p. ej., existen muchos casos de seres vivos con neuronas y la estructura del SNC es similar, consecuentemente

57. Glennan apunta que toma prestada esta expresión de Woodward (2000), otro de los estudiosos de la causación.

podemos desarrollar un modelo de neurona que subsuma los innumerables eventos neuronales).

Otro aspecto por el que Glennan se muestra muy interesado es el de la relación existente entre las propiedades de los mecanismos y los modelos elaborados para su representación. Rechaza de entrada la caracterización de los modelos del semanticista van Fraassen, el espacio de estados. Glennan alude que este tipo de representación, prestado de la física y también usado en biología, aun proporcionando un formalismo conveniente, conlleva una caracterización demasiado abstracta que no aporta mucha comprensión de la naturaleza de la relación entre un modelo y el sistema modelado o de las estrategias de la construcción, contraste y revisión de los modelos. Para Glennan el proceso de la explicación mecanicista requiere formular un modelo. Las dos partes de este modelo, las descripciones del comportamiento y las descripciones mecánicas, son respectivamente el *explanandum* y los *explanans* de la explicación mecanicista. Debido a que estas descripciones son generalmente afirmaciones, el modelo mecanicista puede ser visto como un argumento en el que las premisas son las afirmaciones de la descripción mecanicista y la conclusión la conjunción de afirmaciones de la descripción del comportamiento. Glennan apunta que visto así las explicaciones son aparentemente argumentos, tal y como Hempel y Kitcher sugieren, pero añade oportunamente que mientras que a veces se da el caso de que la descripción de las partes de un mecanismo comporta una descripción del comportamiento del mecanismo hacia el exterior, la explicación no descansa en una relación lógica entre estas descripciones, sino que lo hace en las relaciones causales entre las partes del mecanismo que produce el comportamiento descrito.

Lo generalmente distintivo de los modelos mecanicistas es que deben articular un conjunto de componentes cuyas actividades e interacciones producen el fenómeno en cuestión. En consecuencia, para los modelos mecanicistas aparecen un conjunto de preguntas sobre las *relaciones de similitud* entre el modelo y el fenómeno estudiado. Podemos dividir estas relaciones en dos clases. La primera concierne a la adecuación de la descripción del comportamiento o simplemente *adecuación del comportamiento*: ¿el modelo predice cuantitativa o cualitativamente

el comportamiento global del mecanismo? ¿Funcionan las predicciones para todos los inputs de variables o solamente para algunos rangos de las mismas? La segunda clase de relaciones concierne a la *adecuación de la descripción mecánica* o *adecuación mecánica*, sobre la cual Glennan apunta que se pueden realizar seis preguntas para su evaluación: ¿han sido localizados todos los modelos del mecanismo?, ¿tiene cada componente correctamente identificada su relevancia causal?, ¿proporciona el modelo descripciones cuantitativamente apropiadas de las interacciones y actividades de cada componente?, ¿representa correctamente el modelo la organización espacio-temporal del mecanismo?, ¿si el modelo incluye submodelos, son estos buenas representaciones de estos componentes?, ¿el mecanismo representado en el modelo es el único para un comportamiento o existen otros mecanismos? Las respuestas a estas preguntas suponen, según Glennan, una manera de evaluar los modelos mecanicistas.

Las cuestiones relativas a las relaciones de similitud llevan a Glennan a considerar que el problema de la infradeterminación teórica se puede trasladar a los mecanismos, pero añade que esto es más un desafío metodológico que un problema de lógica. El problema es que las múltiples descripciones mecanicistas (que sería lo análogo a las teorías) pueden conllevar descripciones del comportamiento similares o idénticas (que sería lo análogo a la observación). Las descripciones mecanicistas no son construcciones *ad hoc*, pero representan hipótesis competidoras plausibles sobre los mecanismos responsables de comportamientos observables. Si dos modelos tienen descripciones de comportamiento equivalentes, ¿cómo se decide entre ellas? Para hacerlo contamos con dos clases de aproximaciones. La primera es la *inferencia directa*: investigar el comportamiento de las partes teniendo aislado el mecanismo. Esta estrategia ha sido muy utilizada por ejemplo en neurobiología. La inferencia directa suprime el problema de la infradeterminación al romper el límite entre la teoría y la observación, porque si bien el funcionamiento interno del mecanismo puede que no sea aparente, el mecanismo en si es accesible a la experimentación. Pero a veces puede ser imposible o nada práctico diseccionar un mecanismo, por ejemplo en el caso de los mecanismos cognitivos superiores, porque las partes son ellas mismas

complejas y están distribuidas en los niveles superiores, lo cual hace que fallen nuestras estrategias de localización, como sería en el caso del habla, por ejemplo, para el que no existe otro organismo modelo además del humano. Es en casos como estos cuando se usa la aproximación de la *inferencia indirecta*, que consiste en el uso de técnicas que permiten hacer inferencias sobre la estructura interna del mecanismo mediante el examen del comportamiento exterior del mismo.

Finalmente Glennan sostiene que la aproximación de los sistemas complejos a los mecanismos no supone que la unificación explicativa derive de la unidad de los mecanismos fundamentales. De acuerdo con la aproximación de los sistemas complejos, los mecanismos son colecciones de partes y las partes son objetos y estos objetos pueden a su vez ser estructuras complejas. La unificación proporcionada por los mecanismos procedería de la existencia conjunta de leyes fundamentales comunes y de mecanismos con estructuras superiores comunes, aun cuando ellos difieran en su microestructura. Para ilustrar lo dicho Glennan pone como ejemplo el mecanismo procesador de la información usado en la cognición, el cual puede tener partes interactuantes en el sentido requerido por la aproximación de los sistemas complejos, aun cuando estas partes estén espacialmente distribuidas y formadas por diferentes componentes neurológicos en diferentes partes del mecanismo.

3.4.1.3 La propuesta de Bechtel

A mechanism is a structure performing a function in virtue of its component parts, component operations, and their organization. The orchestrated functioning of the mechanism is responsible for one or more phenomena (Bechtel y Abrahamsen, 2005, p. 423).

Bechtel (2006, 2007, 2011, 2012; Bechtel y Abrahamsen, 2005; Bechtel y Richardson, 1993) es otro de los mecanicistas imprescindibles al que hay que tener en cuenta, no sólo por su interesante caracterización de los mecanismos, sino también por la aportación que realiza al profundizar en aspectos diferentes a los tratados por los autores anteriores.

Para Bechtel los mecanismos están formados por *partes y operaciones*. Las partes y las operaciones no se muestran a los científicos de manera diferenciada y etiquetada tal y como aparecen en los libros de texto. Las investigaciones para la comprensión de los mecanismos requieren de la descomposición conceptual y física de los mismos. Esta diferenciación en partes y operaciones conlleva que se puedan dar dos clases de descomposiciones: la *descomposición estructural*, que permite la obtención de las partes componentes de una estructura, y la *descomposición funcional*, de la que resultan los componentes operacionales. Bechtel añade que no es extraño que ambas descomposiciones sean ejercidas independientemente la una de la otra por científicos de diferentes campos y empleando técnicas diferentes, como tampoco nos ha de extrañar que a menudo una descomposición proceda más rápida y exitosamente que la otra, con considerable tiempo transcurrido antes de que la investigación con más retraso se ponga al día.

Después de las descomposiciones, la caracterización completa de un mecanismo requiere del mapeo entre las operaciones en las que se ha descompuesto la función global del mecanismo y las partes en las que se ha descompuesto la estructura. Es crucial no sólo identificar las partes y las operaciones sino también esclarecer cómo se organizan estas y en qué nivel (o niveles) de organización tienen lugar. Una perspectiva combinada como esta es a menudo requerida para entender completamente cómo el mecanismo genera su comportamiento, porque frecuentemente la disposición espacial de las partes permite o facilita la organización temporal de las operaciones. Es más, como cuestión práctica, la estructura y la función frecuentemente proporcionan conocimiento crítico mutuo. La comprensión del carácter estructural de una parte puede proporcionar conocimiento de cómo esta lleva a cabo su funcionamiento, y entender la operación que se está llevando a cabo a menudo proporciona pistas de qué tipo de parte es la responsable de tal operación. Bechtel ilustra lo dicho afirmando que muchas de las contribuciones más importantes de la moderna biología celular en la comprensión de los mecanismos responsables de los fenómenos celulares ha implicado la habilidad de relacionar varios orgánulos con

las operaciones fisiológicas que ellos realizan, y en un nivel inferior, de relacionar ciertos componentes de los orgánulos con reacciones bioquímicas particulares.

Un mecanismo no es sólo una colección de partes independientes que lleva a cabo sus operaciones en aislamiento, sino que las partes y las operaciones están generalmente integradas en un sistema funcional cohesivo. Las operaciones ocurren en su turno, simplemente siguiendo un orden temporal, o puede haber una buena parte de solapamiento, interdependencia u otras complicaciones. Conforme la temporización se vuelve más compleja, especialmente en los mecanismos con muchas partes, podemos decir entonces que las operaciones están *orquestradas* para producir el fenómeno de interés. Lo que une un conjunto de partes y operaciones en un mecanismo dado es su organización y su funcionamiento orquestrado en la producción de un fenómeno particular.

La organización es pues un aspecto central para Bechtel. Para que una parte opere sobre el producto producido por la operación de otra parte necesita de acceso real al producto. Una manera de asegurar esto es que las dos partes sean espacialmente contiguas. Otra manera es que exista una forma de transporte entre ellas. Sin embargo la organización de los sistemas biológicos pocas veces exhibe una disposición secuencial. Una de las características clave de la organización de estos sistemas es la incorporación de una retroalimentación y de otros sistemas de control que permiten la regulación del comportamiento de algunos componentes del mecanismo en cuestión por otros componentes de otro mecanismo. Con ello Bechtel se desmarca explícitamente de lo que él denomina la *versión mecanicista básica* de Machamer *et al.* (2000), en la que un mecanismo es concebido como generador de un fenómeno a través de una secuencia inicio-final de operaciones realizadas por sus partes componentes. Para Bechtel esta concepción impone un orden secuencial en las actividades del mecanismo y la asunción de que este orden secuencial refleja la práctica científica, en la que se intentan prever secuencialmente los cambios cualitativos que ocurren en los mecanismos que están siendo investigados. Bechtel añade que la perspectiva secuencial no es una imposición arbitraria en la versión mecanicista básica, sino que refleja la naturaleza secuencial de los procesos mentales humanos: percibimos estados

sucesivos del mundo y en la imaginación redistribuimos los procesos perceptivos y en consecuencia imaginamos cambios secuencialmente. Representamos secuencialmente las transformaciones que ocurren en el mundo y asumimos naturalmente que tales secuencias de transformaciones se repetirán en el futuro de la misma manera, a menos que tengan lugar condiciones cambiantes notables. Asumir operaciones cualitativas repetibles y ordenadas secuencialmente no es solamente natural sino que a menudo proporciona una valiosa primera aproximación para explicar los procesos biológicos. Pero a pesar de ello, para Bechtel, la versión mecanicista básica es inadecuada para explicar los fenómenos biológicos, no porque no represente un avance significativo en el análisis filosófico de la explicación y no proporcione aportaciones importantes para los propósitos explicativos de los biólogos, sino porque aun teniendo en cuenta la importancia de la organización, no aborda las formas de organización no secuencial características de los sistemas vivos ni los desafíos biológicos que afrontamos en la comprensión de los efectos que genera esta organización.

Bechtel sostiene que como los seres vivos son organismos autónomos, intercambiadores de energía y de materia con el entorno y por ende mantenedores de una organización lejos del equilibrio, con homeostasis y autorreparación, no es posible que la simple organización secuencial de los mecanismos pueda dar cuenta de todo ello, en clara alusión a la propuesta de Machamer y colaboradores. Los sistemas autónomos deben emplear una organización no secuencial de los mecanismos⁵⁸. Machamer *et al.* (2000) reconocen la posibilidad de la organización cíclica, pero en lo que Bechtel está en desacuerdo es que estos autores no vayan más allá y que traten a los ciclos como meras variantes de la organización secuencial. Debido a que en la organización no secuencial las operaciones

58. Para Bechtel una prueba de que los mecanismos no siguen una dinámica lineal está en el reconocimiento de la existencia de oscilaciones periódicas en las actividades endógenas de los mecanismos, las cuales han sido largamente ignoradas al ser consideradas como *ruido de fondo* del sistema. Estas oscilaciones, detectadas en los ritmos circadianos, en el ciclo de la glicólisis o en la actividad cerebral, es la manera que tienen los mecanismos de conducir su automantenimiento y, en definitiva, de conservar la autonomía del organismo. Matemáticamente estas oscilaciones no pueden representarse linealmente.

realizadas por las partes del mecanismo varían dinámicamente y dependen de la actividad de otro lugar del mecanismo, resulta muy difícil aprehender cómo se comportan los mecanismos simplemente mediante un simple paseo mental desde las operaciones iniciales hasta las finales, afirma Bechtel.

Por lo que respecta a la explicación ya más concretamente, Bechtel defiende tajantemente que los mecanismos explican fenómenos; esto es, explican sucesos del mundo, lo cual es según él la principal empresa de la investigación, y el proyecto de proporcionar explicaciones mecanicistas empieza con la identificación del fenómeno, acotando qué debe ser tenido en cuenta como partes y operaciones relevantes del mecanismo. Esta idea ya fue expuesta muy anteriormente por Kauffman (1970), defensor de la autoorganización como precondition a la selección natural. Si el funcionamiento de alguna entidad no contribuye a la producción del fenómeno en cuestión entonces no es una parte del mecanismo responsable de ese fenómeno.

Bechtel defiende que los mecanismos son cosas reales de la naturaleza, pero que la distinción realizada por Salmon (1984) entre explicación óptica y explicación epistémica no captura propiamente lo que es la explicación por mecanismos⁵⁹. Sostiene que Salmon está en lo cierto al afirmar que en la explicación mecanicista el científico apele a las relaciones causales y a los mecanismos que producen el fenómeno a ser explicado, sin embargo añade que es importante tener en cuenta que ofrecer una explicación es todavía una actividad epistémica y que el mecanismo en la naturaleza no realiza directamente ningún trabajo explicativo; son las mentes las que lo llevan a cabo. Para Bechtel la dimensión epistémica de la explicación mecanicista poco o nada tiene que ver con las leyes y la derivación de las mismas porque:

59. Recordemos que Salmon califica como óptica a su aproximación causal-mecanicista de la explicación, mientras que define como concepción epistémica de la explicación aquella que apele a las leyes y a la derivación de las mismas.

- (1) El componente crucial en la explicación mecanicista es la determinación de las partes del mecanismo, las operaciones que ellas realizan y cómo están organizadas, y no la formulación de ley alguna.
- (2) Es más útil representar estas partes, operaciones y organización con diagramas y texto orientativo que describirlas lingüísticamente.
- (3) La demostración de que un mecanismo produce un fenómeno no descansa en derivaciones lógicas, sino más bien en simulaciones mentales del mecanismo en acción.
- (4) Las explicaciones mecanicistas son inherentemente reduccionistas desde el momento en que requieren de la especificación de las partes del mecanismo y de las operaciones que ellas realizan.

Existen diversas maneras de apreciar el carácter epistémico de la explicación mecanicista. Primero, los mecanismos de nuestras células ya eran operativos mucho antes de que los biólogos celulares los descubrieran y los invocaran para explicar los fenómenos celulares. Los mecanismos no son explicaciones en sí mismos; es el descubrimiento científico y la representación de los aspectos del mecanismo que produce lo que entendemos por explicación. Segundo, la diferencia entre el mecanismo y la explicación mecanicista es particularmente obvia cuando consideramos las explicaciones mecanicistas incorrectas, en las que lo que falla es el *mecanismo representado*, no el mecanismo en sí mismo. Por ello, los científicos ofrecen una explicación mecanicista al identificar y representar partes y operaciones consideradas claves en la producción del fenómeno y mostrando cómo, organizadas apropiadamente, lo llevan a cabo.

De los párrafos precedentes se deduce que la representación de los mecanismos y su comprensión son otros dos de los aspectos interesantes que Bechtel analiza en su propuesta. Así, este autor afirma que los mecanismos pueden ser representados tanto como descripciones lingüísticas como con diagramas, pero que la filosofía de la ciencia ha tendido a privilegiar las representaciones lingüísticas y a considerar a los diagramas, a lo sumo, como bastones de soporte que siguen después del argumento lingüístico. Sin embargo cuando uno considera

la práctica actual de los científicos es común observar como el investigador, al leer una publicación científica, primero le echa un vistazo al *abstract* y luego salta a las figuras clave con su pie explicativo. Nada más cierto, dicho lo cual Bechtel se pregunta si existen razones para que un científico privilegie la representación diagramática de la información por delante de la representación proposicional.

Bechtel sostiene acertadamente que es obvio el motivo para usar diagramas en la representación de los mecanismos: a diferencia de las representaciones lingüísticas los diagramas usan el espacio para transmitir información, porque la disposición espacial y la organización son a menudo críticos para la operación del mecanismo. Diferentes operaciones pueden ocurrir en diferentes localizaciones y a veces pueden tener lugar asociaciones de operaciones, todo lo cual puede ser presentado rápidamente en un diagrama. Aun cuando la información sobre una disposición espacial específica sea deficiente o no significativa, se puede igualmente usar el espacio en el diagrama para relacionar o separar operaciones conceptualmente. El color y la forma, que igualmente son accesibles al procesamiento visual, también jugarían un papel importante en estas representaciones.

Por otra parte Bechtel también añade que el tiempo es tan importante como el espacio en la operación de un mecanismo porque una operación puede preceder, seguir, superponerse o ser simultánea a otra. Esto puede ser captado usando una de las dimensiones en el diagrama para transmitir orden temporal. Pero esto presenta problemas: la mayoría de los diagramas son en dos dimensiones y si usamos una dimensión para representar el tiempo sólo queda otra dimensión para representar cualquiera de las otras cosas que se consideren importantes. Una solución es hacer un uso estratégico de las flechas que represente relaciones temporales, dejando ambas dimensiones libres para representar las relaciones espaciales o de similitud del mecanismo. Otra solución es usar técnicas para proyectar tres dimensiones en un plano bidimensional.

Un diagrama tiene ventajas claras sobre la correspondiente descripción lingüística. La más obvia -que todas las partes y las operaciones son accesibles visualmente de forma simultánea- probablemente sea la más débil. Debido a las

limitaciones computacionales, las personas podemos captar a la vez una o pocas partes del diagrama. Sin embargo el diagrama se va volviendo cada vez más familiar conforme nos movemos libremente por él. Otra ventaja es que los diagramas ofrecen inestimables fuentes de representación icónicas relativamente directas. Bechtel pone el ejemplo de la representación del ciclo cardiaco, en la que se hace aparente de manera inmediatamente que la sangre es bombeada simultáneamente desde las dos aurículas hasta los dos ventrículos, y que estas dos operaciones paralelas están en una relación secuencial con las otras dos operaciones paralelas de bombear desde los dos ventrículos hacia las vías de salida.

Además de hablar de las representaciones no podemos obviar la otra parte, el agente cognitivo, aunque poco sepamos al respecto por el momento. Bechtel sostiene que un principio importante, reconocido por los investigadores de la cognición comprometidos con el modelado computacional del razonamiento, consiste en la esencialidad de coordinar las formas de representación con los procesos de inferencia. Si los diagramas son un vehículo importante para representar mecanismos, también es necesario considerar cómo las personas razonan sobre los mecanismos. Dado que la lógica opera sólo en las representaciones lingüísticas, las operaciones de razonamiento deben ser diferentes cuando se razona con diagramas, porque los mecanismos generan el fenómeno en virtud de la realización coordinada de las operaciones que realizan sus partes componentes. La forma de razonamiento implicada tiene que capturar la operación actual del mecanismo, incluyendo tanto las operaciones que realizan los componentes como la manera en cómo se relacionan estas operaciones con otras.

El diagrama tiene también una característica importante: es estático. Aunque incorpore flechas para caracterizar las dinámicas del mecanismo, el diagrama no realiza nada en sí mismo y por ello no puede capturar la relación existente entre la operación de las partes con el comportamiento del mecanismo entero. En consecuencia, el agente cognitivo tiene que realizar la conexión de todos los elementos, debe imaginar las diferentes operaciones que están siendo realizadas

para así transformar las representaciones estáticas en algo dinámico. Parece ser que esta animación mental utilizaría los mismos recursos neuronales que se usan en la percepción, pero este aspecto está aun siendo investigado. Sabemos que los humanos somos relativamente buenos para formar y manipular imágenes de sistemas simples, pero erramos cuando pretendemos imaginar el trabajo de un mecanismo complejo con múltiples componentes interactuando unos con otros, y más si el mecanismo no tiene organización lineal, porque entonces nos es prácticamente imposible hacer un seguimiento de todos los cambios que ocurrirían en otros componentes del sistema en respuesta a las posibles alteraciones que podríamos efectuar sobre el mismo. Debido a que la utilidad de la animación mental para entender los mecanismos tiene límite, hemos creado herramientas tales como los modelos a escala, el modelado computacional y el análisis de los sistemas dinámicos, que suplen a las habilidades humanas para imaginar. Es por ello que Bechtel defiende con fuerza la aproximación de la biología de sistemas para investigar los mecanismos.

Finalmente Bechtel también analiza la relación entre las explicaciones mecanicistas y el reduccionismo. Tal y como hemos apuntado en los autores precedentes, las explicaciones por mecanismos son comúnmente caracterizadas como reduccionistas porque descomponen el sistema y suministran explicaciones de abajo a arriba. Aun así es un reduccionismo muy diferente del que figura en la clásica discusión con el holismo, porque no sostiene la idea -difundida por los holistas- de que los reduccionistas recurren en la explicación a los niveles inferiores porque niegan la capacidad explicativa de los niveles superiores. Para Bechtel el mecanismo es un todo en su nivel, aun cuando las partes y las operaciones puedan ser vistos como ocupantes de un nivel inferior al del mecanismo en sí mismo, lo cual, junto al hecho de que el estudio de los mecanismos requiere la descomposición de los mismos, da lugar a que las explicaciones mecanicistas sean habitualmente caracterizadas como reduccionistas. Pero para Bechtel de ello no se deduce que el tipo de reducción que surge de las explicaciones mecanicistas sea incompatible con el reconocimiento de la autonomía de los niveles de organización superiores. El funcionamiento de un

mecanismo depende de su constitución y de su contexto, incluyendo su incorporación dentro de sistemas que estén en niveles superiores de organización. El reduccionismo mecanicista no niega la importancia del contexto o de los niveles superiores de organización, ni invoca exclusivamente a los componentes de un mecanismo para explicar qué es lo que este hace. De hecho, apelar sólo a los componentes sirve a propósitos muy restringidos de la explicación de cómo, en un contexto dado, el mecanismo es capaz de generar un fenómeno particular. En este punto, Bechtel sostiene que para comprender mejor qué es el reduccionismo mecanicista es necesario discutir sobre el modelo de ontología por niveles. Recordemos que este aspecto ya fue tratado en las secciones 1.3 y 2.2 de este ensayo, por considerarlo muy importante en el contexto de la discusión del reduccionismo. No obstante ahondaremos un poco más en el tema, pero ahora a la luz del análisis de este autor.

Bechtel está en lo cierto al considerar que existen problemas para encajar la concepción actual de los niveles ontológicos con la práctica científica de la explicación de fenómenos, porque a menudo los fenómenos naturales cruzan estos niveles: los electrones interactúan con las moléculas, los iones con las membranas y los organismos unicelulares con los organismos pluricelulares, por poner algunos ejemplos. Dicho esto, parece prudente para la elaboración de la explicación centrar la identificación de los niveles a contextos locales en los que tengan lugar explicaciones mecanicistas para fenómenos particulares. A tal efecto supone una ventaja el hecho de que los componentes estén contenidos dentro de los mecanismos porque esto asegura que los componentes son de un tamaño más pequeño que el propio mecanismo. No obstante, es muy interesante la idea de Bechtel de que no todas las entidades de un nivel dado son del mismo *orden de magnitud* (entendamos importancia): el nivel en el cual reside una entidad particular depende del *papel* que juegue en el mecanismo. Bechtel pone dos ejemplos: el corazón de un paciente y el cirujano cardiaco que lo manipula están en el mismo nivel mientras que el corazón del cirujano está en un nivel inferior. Por otra parte, los protones de los lípidos que forman la membrana mitocondrial están en un nivel inferior de organización al de los protones que atraviesan la membrana

e interaccionan con la misma. En otras palabras, los componentes de un mecanismo son los que residen en los niveles inferiores mientras que el mecanismo como un todo y *las cosas con las que interactúa* estarían en los niveles superiores, incluidos los mecanismos superiores, por lo que la explicación de un mecanismo implica una cascada de niveles que no necesariamente se tiene que corresponder con el modelo de ontología por niveles. En las explicaciones mecanicistas las consideraciones sobre los niveles inferiores no ofrecen una teoría completa porque ninguno de los componentes en solitario genera el fenómeno. Ni siquiera la colección completa de componentes produce el fenómeno, a menos que estén apropiadamente organizados. Pero es precisamente la organización de las partes y de sus operaciones -constituido todo ello en un nivel superior- lo que proporciona el puente de unión entre el nivel de componentes con el nivel de mecanismo.

Finalmente Bechtel considera muy importante tener en cuenta que el funcionamiento del mecanismo interactúa con las entidades de su ambiente, por lo que es vital caracterizar el funcionamiento del mecanismo en su propio ambiente. Para justificar lo dicho pone el ejemplo del trabajo de Pasteur sobre el metabolismo de las levaduras. Este investigador caracterizó en la levadura el salto del metabolismo aeróbico al anaeróbico según la presencia o ausencia de oxígeno en el medio, respectivamente. Los estudios bioquímicos -a los que Pasteur no tuvo acceso- revelaron el mecanismo, los componentes y las operaciones que hacían posible este salto, pero ello no quita importancia a cómo el mecanismo como un todo realiza la función en el contexto, porque el paso del metabolismo aeróbico al anaeróbico se mantiene como algo hecho por la células de la levadura (o al menos por todo el sistema glucolítico). El nivel superior está lejos de ser superfluo porque las explicaciones requieren tanto de lo que ocurre en los niveles superiores como de lo que tenga lugar en los componentes del mecanismo. Es por ello que decimos que las explicaciones mecanicistas son compatibles con la autonomía de los niveles de organización superiores.

3.4.2 Otros aspectos a considerar

Las propuestas que hemos expuesto en la sección precedente nos brindan todo un abanico de cuestiones interesantes a tener en cuenta para los estudiosos de la filosofía de la biología. Esperamos, sin lugar a dudas, que se siga profundizando en la caracterización de los mecanismos, a la par que sostenemos la más que probable buena relación entre el NM y la biología de sistemas. El NM tiene los recursos conceptuales adecuados para el proyecto explicativo de la biología de sistemas, y ello representa a su vez un nuevo desafío para el holismo más antirreduccionista, que ha hecho de la biología de sistemas el bastión desde el cual oponerse a la aproximación mecanicista a la biología. En relación a ello Bechtel (2007) considera hasta irónico que ya hayan aparecido estas voces discrepantes con el NM cuando sólo recientemente se ha podido apreciar y analizar mínimamente el uso de los mecanismos en la elaboración de explicaciones biológicas. Dejemos, no obstante, el análisis filosófico de la biología de sistemas para el último capítulo de este ensayo y centrémonos a continuación en comentar brevemente tres aspectos que, aunque hayan sido apuntados cuando hablábamos de las propuestas de los neomecanicistas, conviene que sean perfilados un poco con las consideraciones realizadas por algunos autores no adscritos al NM. Adelantemos que tales consideraciones están aún por explorar en profundidad por la filosofía de la ciencia en general, en tanto en cuanto están ligadas substancialmente a los avances que se puedan realizar en el estudio de los mecanismos.

Empecemos con una cuarta propuesta de definición de mecanismo:

A mechanism for a phenomenon consists of entities and activities organized in such a way that they are responsible for the phenomenon (Illari y Williamson, 2012, p. 123).

Esta definición, que sigue la estela de MDC (2000), no tendría mayor trascendencia por ser excesivamente general, si no fuera porque los autores reconocen que quieren proponer una definición de mecanismo que pueda ser aplicable *también* a la física, concretamente en astrofísica. Su argumentación es

simple: los astrofísicos necesitan de modelos con los que hacer simulaciones para comprender los mecanismos que rigen ciertos fenómenos del cosmos.

Creemos que tal propuesta es innecesaria. La física no necesita de una definición de mecanismo para dar cuenta de los fenómenos físicos ni para hacer modelos matemáticos. Los autores olvidan que el estudio de los mecanismos está íntimamente ligado al de explicación en el seno de la biología, precisamente porque la aplicación del modelo N-D es problemática y no consigue los mismos resultados que en las ciencias físicas. Con ello no queremos decir que no existan mecanismos para fenómenos no biológicos, sino que simplemente sostenemos que la explicación por mecanismos es más propia del ámbito de las ciencias de la vida, donde es necesaria y fundamental; es en este contexto donde tiene que desarrollarse la investigación filosófica. Pretender su retoque, su caracterización y su elaboración desde otras áreas del conocimiento para que la explicación mecanicista sea más inclusiva comportará, sin duda alguna, una infradeterminación de lo que representa para la biología, porque es desde la filosofía de la biología desde donde se puede ahondar en su caracterización, por ser las ciencias de la vida (conjuntamente con la psicología clínica) el terreno donde mayormente se explica apelando a los mecanismos. La biología celular molecular puede que por fin haya encontrado una forma de explicación que rellene el espacio explicativo no cubierto por otras formas de explicación, también importantísimas en la biología, como la evolucionista-darwinista. Con propuestas como la que acabamos de exponer existe el riesgo de que la caracterización de los mecanismos bajo afán unificador pueda diluir enormemente su utilidad para la investigación en la biología celular molecular y en la biología de sistemas.

El segundo aspecto sobre el que queremos llamar la atención es el de la *relevancia constitutiva*; esto es, ¿cuáles son los factores causalmente relevantes para poder distinguir qué partes son constitutivas de un mecanismo y cuáles no lo son? Este es por ahora uno de los grandes retos al que se enfrentan los neomecanicistas. Desafortunadamente no existe todavía la manera de diferenciar las partes relevantes de las irrelevantes, lo cual se suma al hecho de que tampoco podemos explicar bien cómo a nivel cognitivo lo hacen los investigadores para

tener ideas intuitivas sobre cuáles pueden ser las partes constitutivas de un mecanismo dado, a pesar de que este último aspecto, el de la intuición, está siendo cada vez más aceptado (Couch, 2011). Por el momento todo lo que podemos decir es que el análisis de la relevancia constitutiva pasa por la aproximación empírica mediante experimentos con dos o más variables, con el objetivo de poder establecer un nexo entre las correlaciones empíricas y la falsedad de las hipótesis. Esta postura tiene su origen en Craver (2007), quien defiende que los experimentos causalmente relevantes son centrales para poder identificar los posibles componentes, cosa que permitiría rellenar los esbozos iniciales de un mecanismo. Craver a su vez se inspira en la *noción intervencionista de la causación* (también llamada manipulativa) de Woodward (2002), según la cual, dadas dos variables X e Y , decimos que X será un factor causalmente relevante para Y si las intervenciones experimentales sobre X modifican Y . Al hilo de lo dicho, Baetu (2012b), inmunólogo y filósofo, sostiene que la realización de experimentos multivariados es lo que habitualmente se lleva a cabo en la biología molecular, concretamente los denominados experimentos *knockout* (figura 8). En efecto, con estos experimentos de noqueo de variables puede observarse si existe una relación causal entre ellas y en qué grado de sinergia contribuyen al funcionamiento del mecanismo (figura 9).

Paralelamente, el descubrimiento de nuevas correlaciones y de factores causalmente relevantes proporciona nuevos candidatos a componentes del mecanismo. Las actualizaciones realizadas después de varias iteraciones del ciclo, conjuntamente con las subsecuentes modificaciones de las hipótesis de trabajo, seguidas de nuevos experimentos con dos variables permiten, en palabras de Baetu, ir rellenando la *caja negra* de los componentes constitutivamente relevantes del mecanismo. En el caso de que no se observe la red de correlaciones predicha entonces se produce la falsación de la hipótesis, lo cual puede proporcionar la información necesaria para solucionar posibles defectos experimentales y formular nuevas hipótesis, e incluso, dependiendo de las correlaciones particulares que fallen, para establecer una nueva estrategia de investigación.

Pero en cualquier caso lo importante es que si la manipulación de una parte de un mecanismo da lugar a cambios en el comportamiento del mismo, ello es una evidencia de que esta parte es relevante para el comportamiento del mecanismo. De lo dicho no se puede deducir que Baetu esté defendiendo que la ruta causal de los mecanismos se reduzca a la descrita en la figura 8. Lo que hace es poner el acento en el hecho de que la elucidación de un mecanismo requiere discernir la ruta causal, que conecta las condiciones iniciales con las finales del fenómeno a ser explicado, de otras rutas que puedan cruzarse por el camino. Diferenciar la ruta causal de un mecanismo particular de otras posibles rutas es necesario para la elucidación del mecanismo.

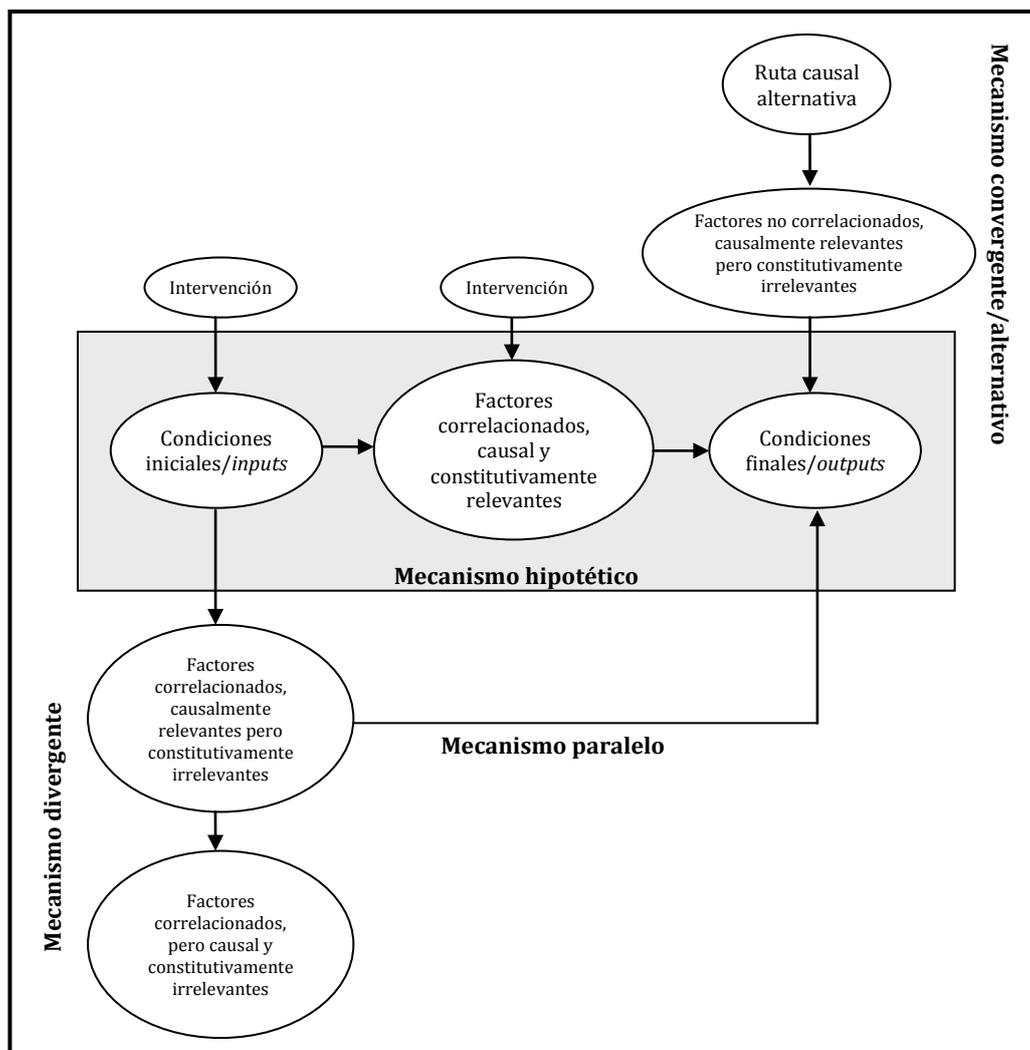


Figura 8. Posible ruta causal para la selección de los presuntos componentes de un mecanismo mediante un experimento de noqueo de dos variables (modificado de Baetu, 2012).

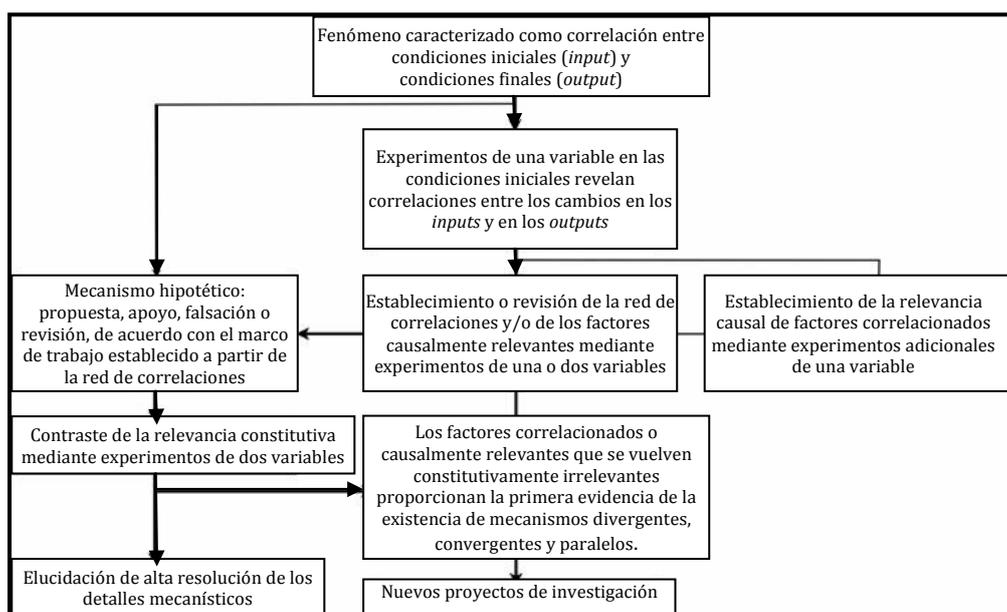


Figura 9. Relevancia constitutiva en los mecanismos moleculares: establecimiento de correlaciones y rutas causales (modificado de Baetu, 2012).

Por otra parte, algunos sugieren que aun considerando que la versión intervencionista mejora la comprensión de los mecanismos, existe un problema epistémico de fondo, puesto que mientras la posibilidad de la manipulabilidad representa una manera de decidir qué es relevante y qué no lo es, esto no explica la relación de relevancia. En otras palabras, el hecho de determinar si una parte *X* es relevante para una actividad *Y* mediante la observación de cómo las intervenciones en *X* dan lugar a cambios en *Y*, ello no explica qué es la relevancia en sí misma, no nos proporciona una explicación de la relevancia independiente de la evidencia manipulativa (Couch, 2011). Sin embargo, el hecho es que la aproximación empírica funciona bastante bien, con independencia de que no exista aun una buena noción de relevancia, lo que nos lleva a afirmar que los aspectos metafísicos y los metodológicos, un vez más, no siguen el mismo ritmo.

El tercer y último factor sobre el que queremos discutir tiene que ver con la cuestión de cómo de *regular* tiene que ser un mecanismo para que sea considerado como tal. Según hemos visto, los mecanismos se conciben como una secuencia causal coordinada de interacciones que da lugar a un efecto concreto, de lo que se deduce que la *regularidad* es un factor clave para la caracterización de tales mecanismos. No obstante, algunos de los nuevos mecanicistas, como Glennan

(2010) y Machamer (2004), pretenden devaluar o eliminar el requerimiento de la regularidad en la caracterización de los mecanismos. Andersen (2012) ha estudiado el tema y sostiene que los dos argumentos para llevar a cabo tal replanteamiento tienen que ver, por un lado, con la naturaleza metafísica de los mecanismos en relación con la causación -porque si se elimina el requerimiento de la regularidad entonces la causación podrá ser entendida como mecanicista-, y por el otro lado, con el hecho de que existen fenómenos que aun no cumpliendo con la regularidad requerida -por ejemplo en la definición de MDC- siguen caracterizándose como mecanismos⁶⁰. No obstante, esta autora considera acertadamente que hay que retener el requerimiento de la regularidad en la definición de mecanismo, porque tal condición es necesaria para la individualización no arbitraria de los mismos y porque es un elemento crucial que permite que estos soporten generalizaciones y, en consecuencia, ser buenos suministradores de explicaciones. A tal efecto Andersen propone unos requerimientos mínimos que, si son satisfechos por cualquier cadena de entidades y de actividades, permitan atribuir a esta cadena una regularidad suficiente como para considerar que ella es en sí misma un mecanismo. Con este planteamiento deja de ser necesario eliminar la condición de regularidad de eventos no deterministas como el de la selección natural.

Andersen sostiene que existen tres parámetros principales que dan lugar a todo un abanico de posibles regularidades: la *localización organizativa* de las diferentes etapas de la estructura global del mecanismo sobre las que puede incidir la regularidad (*organizational location*), la *intensidad de la conexión* entre los componentes del mecanismo (*strength of connection*) y el *patrón de fallo* (*failure pattern*) por el cual un mecanismo puede fallar en una localización organizativa dada, aun cuando este exhiba alguna clase de regularidad. Dentro de cada parámetro existen diversas posibilidades:

60. Andersen cita como ejemplos la selección natural y la liberación de neurotransmisor por las neuronas presinápticas. Así, respecto a lo último, el comportamiento irregular se ilustra con el hecho de que más del 90% de las veces la llegada del potencial de acción no da lugar a la liberación de vesículas cargadas de neurotransmisor.

- (1) Localización organizativa: (i) ocurrencia regular de las condiciones de arranque, (ii) inicio regular del mecanismo después de la puesta en marcha de las condiciones de arranque, (iii) operación regular de las actividades específicas que conectan las entidades y (iv) producción regular de las condiciones de finalización.
- (2) Intensidad de la conexión: (i) determinista: el efecto causal se produce si las condiciones son las apropiadas, (ii) fiable pero no libre de excepciones: cuando a veces la causa no da lugar al efecto, con independencia de si existe o no una explicación para ello, (iii) esporádica: cuando la causa falla tan a menudo que no puede considerarse una excepción y (iv) infrecuente: la causa falla la mayor parte del tiempo en dar lugar al efecto.
- (3) Patrones de fallo: Andersen opina que si podemos discernir alguno de los siguientes patrones en una localización organizativa concreta, aun cuando tenga intensidad de conexión baja, el mecanismo puede considerarse regular. Los patrones serían: (i) conociendo la distribución estadística de la indeterminación, el mecanismo ocurre un número consistente de veces a pesar de que no tengamos explicación de por qué ocurre o falla, (ii) conociendo los factores que interfieren, cuando el mecanismo falla en una localización organizativa dada podemos detectar estos factores, aun cuando no sepamos cuantitativamente el grado de impacto de tales factores.

Andersen, además de poner ejemplos varios para ilustrar toda esta taxonomía, remarca que lo *verdaderamente importante* es tener en mente que existen diversas posibilidades de regularidad. Al concebir de una manera amplia estos requerimientos podemos mantener el compromiso de la regularidad en los mecanismos con independencia de la versión metafísica de la causación, y esto representa una ventaja puesto que no toda causación procede vía mecanismos. Por el contrario, si usamos los mecanismos como versión metafísica de la causación debemos abandonar a la regularidad y, en consecuencia, a la capacidad explicativa de los mecanismos.

3.5 ¿PLURALISMO EXPLICATIVO O ALGO MÁS?

El pluralismo sobre aspectos diversos se ha vuelto popular de un tiempo a esta parte, especialmente entre los filósofos de la biología y algunos biólogos. Algunos sostienen que a pesar de que la unificación explicativa es necesaria debido a las limitadas capacidades cognitivas humanas, el pluralismo explicativo es compatible con el reduccionismo de casos (Steel, 2004). Otros afirman que el pluralismo explicativo está ligado a la existencia de diferentes especialidades de la biología, donde cada una tiene diferentes concepciones de lo que es la vida (Nicholson, 2012), mientras que por el contrario otros defienden que son prematuras y negativas las afirmaciones generalistas del estilo de que no existe unidad subyacente en el fenómeno vital, dado que de momento sólo conocemos un caso de este fenómeno, el que ocurre en nuestro planeta (Cleland, 2013). Para otros la diversidad de puntos de vista no es un signo de inmadurez de las ciencias sino un reflejo de la complejidad de lo que nos rodea, siendo preferible por ello la pluralidad compatible de teorías y de modelos frente a la denominada pluralidad competitiva (Mitchell, 2002). Pues bien, ¿qué ocurre cuando tomamos estas consideraciones y las situamos bajo la perspectiva del debate histórico entre el reduccionismo y el antirreduccionismo?

El reduccionismo teórico fue en realidad un primer intento de articular relaciones epistémicas entre diferentes áreas del conocimiento, pero con su fracaso se impuso la idea de que la mejor manera de caracterizar la biología era desde la pluralidad de métodos, de aproximaciones teóricas y de formas de explicación. La especialización de las diferentes disciplinas biológicas ha contribuido a ello con la construcción de una barrera epistemológica cada vez mayor como resultado del uso de lenguaje, métodos y modelos explicativos diferentes, hasta el caso de que a partir de la coexistencia de diferentes modelos explicativos de un mismo fenómeno se obtienen afirmaciones incompatibles sobre el mismo. Además, la discusión sobre el pluralismo ha dejado un vacío filosófico en tanto en cuanto no ha incidido en cómo están relacionados o integrados los diferentes campos, métodos y conceptos biológicos (Brigandt, 2010, 2011). Sólo

recientemente algunos investigadores han centrado su atención en cómo llenar ese vacío e ir más allá del pluralismo. Veámoslo con un poco de detalle.

Debido a que las explicaciones mecanicistas, estructuralistas e históricas son tan abundantes en la biología, Winther (2011) considera necesaria la *integración* de lo que él denomina los proyectos explicativos, siendo esta una tarea ineludible porque cada forma de explicación ansía la plenitud. En otras palabras, hay que evitar que un tipo de explicación se concrete en un mundo ontológicamente independiente, la imagen del cual sea entendida como la imagen de lo que es el mundo. Como para este autor los proyectos son heurísticas y no ontologías, se puede evitar lo anterior mediante la transversalidad en la investigación de un mismo aspecto; esto es, se puede llegar a la integración explicativa si existen diferentes grupos de investigadores (se entiende de ámbitos diferentes) en diálogo entre ellos, que permita el contraste de datos y la discusión de diferentes aspectos complementarios.

Con un enfoque diferente, Brigandt (2010, 2011) se centra en intentar desarrollar una epistemología de la integración explicativa para ir también más allá del reduccionismo y del pluralismo. Tomando la biología evolutiva del desarrollo (o Evo-Devo) como ejemplo, y partiendo de la idea de que la integración no es un ideal regulador ni un objetivo en sí misma, Brigandt sostiene que la integración explicativa es necesaria para resolver *ciertos problemas complejos*, la naturaleza de los cuales a su vez determinará la forma y la cantidad de la integración que debe llevarse a cabo. Para elaborar la integración explicativa no se necesita nada más que relacionar pequeñas unidades epistémicas -como los modelos, los conceptos, los métodos y las explicaciones- de diferentes disciplinas, sostiene Brigandt. El autor distingue así entre integración y síntesis (o unificación). La primera representa un modelo flexible en el que cada disciplina puede retener su identidad tradicional e independencia y entrar a la vez en relaciones *transitorias* con otras disciplinas, dependiendo del problema que se quiera solventar, mientras que la segunda la concibe como una conexión *estable* entre diferentes disciplinas enfocadas al mismo problema.

Sin embargo inmediatamente surgen algunos aspectos sobre la propuesta de Brigandt que conviene matizar. Primero: los modelos, los conceptos, los métodos y las explicaciones *no son pequeñas unidades epistémicas*, son el todo de una disciplina, y relacionar todos no es empresa fácil ni inmediata. Segundo: Brigandt construye su propuesta afirmando, correctamente, que hay que ir más allá del reduccionismo teórico, pero a su vez añade que las disciplinas de los niveles de organización superior, como la paleontología o la filogenia, tienen fuerza explicativa por sí mismas y no son reducibles al nivel molecular. Dicho lo cual, vemos que Brigandt en realidad, al contrario de lo que pretende, no va más allá de la polémica con el reduccionismo teórico, porque no se desmarca del concepto de reducción como una relación entre teorías, y tampoco se desmarca del reduccionismo teórico entendido como forma de explicación. Recordemos la práctica ausencia de leyes en la biología y la falta de un cuerpo teórico que sustente la biología molecular. Tercero: ¿cómo pretende Brigandt ir más allá del pluralismo explicativo concibiendo la integración *sólo* para ciertos problemas complejos? ¿Qué ocurre con aquellos problemas en los que conviven diferentes formas de explicación, que no diferentes modelos de una misma forma, como por ejemplo sucede con el cáncer? ¿Cómo se supera esta pluralidad? ¿Quién decide cual es el grado de complejidad de un problema? ¿Existen problemas para los cuales no es posible ni la integración ni la unificación explicativa? Si esto fuera así el panorama se complica, dado que existirían a la vez unificaciones explicativas, integraciones explicativas y pluralidades explicativas. Veamos otra propuesta mucho más interesante, por ser más generalista y por no arrastrar el lastre de ciertos aspectos de la controversia con el reduccionismo.

Morange (2005)⁶¹ se sitúa en la línea de los que consideran más que improbable la unificación explicativa, y es en este sentido que ve más que

61. Morange es un relevante biólogo molecular y filósofo que destaca no sólo por sus investigaciones con las proteínas de choque térmico (HSP), sino también por el estudio de las transformaciones de la biología durante los siglos XX y XXI. Entre otros, sus análisis se han centrado en el origen y la evolución de la biología molecular en relación con otras disciplinas biológicas, en la

necesario poner en evidencia la diversidad de las explicaciones de lo vivo y de poder combinarlas. Es más, a Morange no le interesa especialmente si la pluralidad es temporal o permanente, o si la unificación explicativa será posible en algún momento, sino que lo que quiere es mostrar la necesidad de una articulación entre las distintas formas de explicación, concretamente entre las que más abundan actualmente en el seno de la biología. Para este autor es en esta ciencia donde se hace más evidente que las teorías y los modelos apelan a tres *principios de inteligibilidad* diferentes, a tres formas diferentes de explicación que deben ser *articuladas*: la molecular-mecanicista, la histórico-darwinista y la física no causal⁶².

De la aceptación de que la necesidad y la manera de explicar están ligados a los contextos históricos y disciplinarios particulares, y de que el valor de una explicación y la definición de aquello que tiene que ser explicado no escapan a estos contextos, no se puede deducir que exista una cacofonía explicativa en la biología, sino que más bien tiene lugar una polifonía. La cacofonía no es posible por varios motivos. Uno es que, suponiendo imposible por el momento saber cuál es la explicación concreta de un fenómeno, aun así es posible distinguir entre una posible buena explicación y una posible mala explicación, con lo que se aleja el fantasma del relativismo. Otro motivo es que la elección de una forma concreta de explicación impone unas constricciones que si no se respetan hacen inaceptable la explicación propuesta. Finalmente otro motivo es que cada época y cada disciplina limita el campo explicativo, por lo que el entusiasmo por una explicación raramente desborda los límites de una disciplina, ya que cada una tiene sus propios esquemas explicativos. Desechada pues la cacofonía, se impone entonces la necesidad de llevar a cabo la articulación de principios de inteligibilidad diferentes. Conseguir esta articulación es, según Morange, la prueba de cómo

aparición de nuevos enfoques como la biología de sistemas o en la posición que ocupa la epigenética en el seno de la biología actual.

62. Para una mayor brevedad, y siguiendo con la terminología usada en el ensayo, nos referiremos a ellas como explicación mecanicista, darwinista y física respectivamente. La explicación estructuralista de Winther sería una forma de explicación física.

avanza la ciencia: lo hace a fuerza de conectar de una manera concreta diferentes esquemas explicativos, más que a fuerza de revoluciones kuhnianas.

Con diferentes ejemplos Morange analiza los esquemas explicativos mecanicistas, darwinistas y físicos, encontrando para ellos tanto casos en los que un modelo explicativo funciona como casos en los que falla, y añade que para que la articulación sea posible es necesario en primer lugar que los diferentes esquemas explicativos experimenten en solitario la incompletitud de sus propias explicaciones respecto al mismo fenómeno. A partir de aquí, que los científicos se fijan en otros esquemas explicativos no es debido a la apertura de miras, sino a causa de las dificultades encontradas. En este sentido Morange pone el ejemplo de la inquietud que causa en los genéticos moleculares la imposibilidad de correlacionar la fecha (molecular) de aparición de un gen con la fecha (evolutiva) de su utilización por parte de los seres vivos, aunque más recientemente ha reconocido que los nuevos avances en biología celular molecular -como el estudio del ruido molecular de fondo- están propiciando significativamente la interacción entre las explicaciones moleculares y físicas (Morange, 2010).

Dentro de una articulación coexisten, sin cambiar, cada uno de los esquemas explicativos, pero la transición de uno a otro se realiza de manera suave, hasta el punto de que la existencia de dos o más principios de inteligibilidad pueda pasar desapercibida, tal y como ocurre con la explicación del funcionamiento del canal de potasio de la membrana celular. En esta explicación se pasa, sin darnos cuenta, del esquema explicativo mecanicista casi perfecto a un esquema físico en el que mandan las interacciones débiles entre los iones potasio y los grupos químicos presentes en la pared proteica del canal. Además del caso citado Morange también pone los ejemplos de la filotaxia y del envejecimiento humano como campos en los que se está buscando la articulación de los principios de inteligibilidad mecanicista, darwiniano y físico.

Finalmente añade Morange que no existen recetas concretas para articular esquemas explicativos diferentes y que no existe una única manera de articular. Articular no es fundir sino hacer cohabitar, no de manera conflictiva ni indiferente, sino de forma que podamos pasar sin problemas de un esquema explicativo al otro.

Porque una articulación no pretende la eliminación de cualquiera de los esquemas explicativos, desaparición que por otro lado no sería deseable, sino que su puesta en marcha depende tanto de las cuestiones científicas como de los no menos importantes aspectos sociológicos relacionados con el quehacer investigador. A tenor de lo dicho, cada esquema explicativo impone cierta forma de trabajo científico que desemboca no sólo en la intolerancia respecto a otros esquemas explicativos, sino también en la convicción de que los otros esquemas como mucho permiten resolver problemas secundarios periféricos a la disciplina. Incluso esta tensión se traslada al interior de los propios esquemas, forzando a los investigadores a escoger entre dos opciones, que dan lugar a falsos debates, como ocurre con el caso de la epigenética o del cáncer.

3.6 CONCLUSIONES

Sabemos que la mayoría de las áreas de la biología no encajan bien en la filosofía de la ciencia de las generalizaciones nomológicas. No existen elegantes demostraciones matemáticas porque las explicaciones adoptan mayoritariamente la forma de explicación reductiva por mecanismos.

Los mecanismos son un recurso heurístico muy utilizado para explicar los fenómenos biológicos y a la vez existen en la naturaleza, no son una construcción resultante de la fragmentación y del análisis de un sistema. Todo ello significa una vuelta al mecanicismo desde un enfoque totalmente diferente, lo cual no deja de sorprendernos si tenemos en cuenta que los nuevos mecanicistas son, mayoritariamente, investigadores del ámbito de la psicología, concretamente del área de las neurociencias y de la cognición. La clave para entender la nueva aproximación mecanicista no es la analogía entre los sistemas biológicos y las máquinas, sino la búsqueda de explicación del funcionamiento de un sistema en términos de las operaciones realizadas por sus partes componentes.

La mayor parte del análisis filosófico de los mecanismos se ha centrado en encontrar y debatir la mejor definición de qué constituye un mecanismo y aun cuando el término es ampliamente utilizado en las biociencias, poco o casi nada se

ha escrito y debatido en la literatura eminentemente científica. Queda mucho por caracterizar de los mecanismos en sí mismos, y puede que uno de los puntos más importantes sea el análisis de la extensión de las generalizaciones que describen. Esto es, más allá del hecho de que los fenómenos biológicos sean contingentes, necesitamos saber el grado de intensidad y de estabilidad de las generalizaciones elaboradas para explicarlos, de ahí que sea importante el estudio de la relación entre los mecanismos y las regularidades estables.

CAPÍTULO IV

Reduccionismo, genética y biología molecular

4.1 INTRODUCCIÓN

Los tres capítulos anteriores conforman una unidad con una entidad propia y bien delimitada: el análisis filosófico del reduccionismo en el contexto de la biología. En este nuevo capítulo y en el último invertiremos el orden de los factores y analizaremos filosóficamente la biología celular molecular a la luz del reduccionismo, lo cual nos ayudará a comprender mejor una de las mayores revoluciones científicas -por no decir la mayor- del siglo XX y sus ecos en el futuro. Para ello empezaremos analizando qué tipo de reduccionismo está asociado a la genética clásica y a la genética molecular. Comprobaremos como los argumentos antirreduccionistas expuestos en el capítulo II tienen su origen en una mala comprensión de lo que fue en realidad la genética clásica y, en consecuencia, de una interpretación equivocada de la relación entre esta genética y la molecular. En relación a ello defenderemos la tesis de que el análisis tradicional de la filosofía de la ciencia, al estar centrada casi exclusivamente en el estudio de las teorías y de lo que constituye una explicación científica, no tuvo en cuenta la práctica científica, por lo que construyó la imagen equivocada de la existencia de dos genéticas en relación de no reducibilidad. Demostraremos cómo las reglas operativas y los mecanismos del nivel molecular explican y corrigen los fenómenos de la genética clásica, algo que ya apuntamos con diversos ejemplos cuando discutimos el consenso antirreduccionista.

Por otra parte, el análisis filosófico de las genéticas nos facilitará la comprensión de lo que realmente es la biología molecular, su origen y evolución, y de si están justificadas o no las críticas antirreduccionistas a la misma. Expondremos claramente qué es la biología molecular y haremos un rápido paseo por sus orígenes y su evolución, con el objetivo de comprender qué ha significado

para la biología esta aproximación y por qué tal aproximación no se ha resignado a convivir con otras disciplinas biológicas, sino que más bien ha permeado en ellas suavemente, entrando en relación íntima con las mismas.

4.2 DOS GENÉTICAS, UNA GENÉTICA

4.2.1 Genética clásica

El año 1900 es considerado por la historiografía como un hito en la historia de la biología a raíz de la publicación, de manera independiente, por parte de Correns, von Tschermak y De Vries, de las leyes de la herencia. Aunque existen ciertas dudas sobre si estos investigadores ya tenían algún tipo de información previa sobre el trabajo de Mendel que pudiera haber iluminado sus investigaciones (Solís y Sellés, 2005; Valpuesta, 2008), de lo que no cabe duda es que al confirmarse de forma múltiple y simultánea las leyes de Mendel, ello generó confianza sobre la validez empírica de las generalizaciones y sobre el establecimiento de nexos causales

entre los diversos fenómenos estudiados. Este año de 1900 representa simbólicamente el inicio de la genética, gracias a la convergencia de los conocimientos aportados por las leyes de la herencia y de los adquiridos en las investigaciones citológicas, las cuales ya habían alcanzado su madurez con la observación de la estructura y dinámica cromosómicas y la fusión de los núcleos durante la fecundación (figura 10).

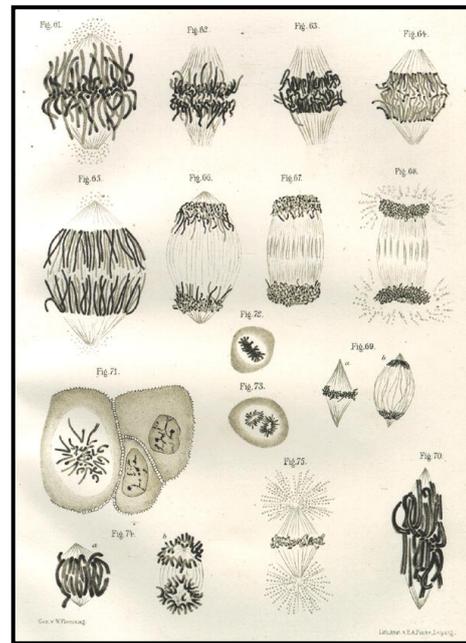


Figura 10. Dibujos de Flemming (*Zellsubstanz, kern und zelltheilung*, 1882). Nos muestra las diferentes etapas de la mitosis y la citocinesis. En: www.nature.com/scitable/content/drawing-of-mitosis-by-walther-flemming-43904. [Consulta 03-09-2014].

Una década más tarde se funda en la Universidad de Columbia el llamado grupo de la *Drosophila*, liderado por Morgan e integrado por figuras tan brillantes como Muller, Sturtevant y Bridges. Este hecho tuvo un enorme impacto en el progreso de la genética debido al desarrollo de nuevas metodologías experimentales, a los resultados de sus investigaciones y al planteamiento novedoso del trabajo en equipo. Al contrario de lo que muchos afirman respecto a la marginación de la embriología por Morgan, lo cierto es que este investigador era un embriólogo interesado en la mecánica del desarrollo de los invertebrados marinos, de acuerdo con la tradición de la época (*Entwicklungsmechanik*), pero con el objetivo de relacionarla con la herencia del sexo, la regeneración de los tejidos, el papel del núcleo celular en el desarrollo y la filogenia (Maienschein, 1989; Sturtevant, 1959). Como vemos pues, la herencia y la ontogenia eran consideradas por entonces como partes de un único proceso.

El trabajo de Morgan se caracterizó, constantemente, por una aproximación reduccionista al contraste de las principales hipótesis en curso durante aquella época (Davis, 2003). Inicialmente Morgan quería estudiar el desarrollo embriológico con una actitud altamente empírica, libre de las tendencias especulativas habituales en el campo. Su trabajo sobre la regeneración de los gusanos de tierra y las planarias le permitieron argumentar en contra de las ideas prevalentes. La capacidad de regeneración de organismos enteros, exhibida por células aisladas después de las primeras divisiones de huevos fertilizados o por partes de los gusanos, llevó a Morgan a dos conclusiones. Primero, que la información necesaria para desarrollar todas las partes de un organismo era intrínseca a cada célula, lo cual reforzaba la idea que se tenía entonces de que los contenidos nucleares de todas las células eran, como poco, similares. Segundo, que debía abandonarse la idea de la existencia de una línea especial germinal, segregada tempranamente durante la embriogénesis a partir de las células somáticas que van a diferenciarse. Morgan creyó que tal vez la posición de las células, ya fuese en el embrión o en las etapas de regeneración de los gusanos, podría ser la clave de la diferenciación.

Las dificultades en las investigaciones embriológicas hicieron que Morgan se inclinara por el estudio de la *teoría de las mutaciones* de De Vries (*Die mutationstheorie*, 1901-03)⁶³, de la que era partidario, usando como animal modelo a la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, porque esta permitía una manipulación sencilla y la obtención de una descendencia numerosa en muy pocos días. Con ello quería estudiar la evolución y el desarrollo usando un único organismo modelo, ya que Morgan se preguntaba si con la obtención de muchas generaciones en la oscuridad aparecerían moscas sin ojos. Morgan, que inicialmente había rechazado el mendelismo y el darwinismo, obtuvo con estos trabajos la primera constatación experimental de la existencia de caracteres en *Drosophila* que estaban ligados a los cromosomas sexuales. Estos resultados fueron cruciales para que su grupo desarrollase la teoría cromosómica de la herencia y se convirtiese en la madura *teoría de los genes*, publicada por el mismo Morgan en 1926 (*The theory of the gene*). La concentración de los esfuerzos en el estudio de los caracteres hereditarios y de las mutaciones, ya fueran naturales o inducidas (como los experimentos de Muller con rayos X), dio lugar a que la genética y la embriología se separaran cada vez más, abriéndose una brecha conceptual y metodológica que acabó por distanciarlas del todo, por lo que no es cierta la idea que algunos sostienen de que fue la genética la que prescindió de la embriología. Esta genética, desarrollada básicamente en los Estados Unidos, es la que conocemos hoy en día con el nombre de *genética clásica*.

La teoría básica de la genética clásica es que los caracteres están definidos por los genes (*factores* en la terminología mendeliana) y estos últimos están situados en los cromosomas. Como resultado de la reproducción sexual los individuos son diploides; esto es, tienen duplicados los cromosomas porque el embrión se forma por la fusión de dos dotaciones cromosómicas provenientes cada una de cada uno de los gametos, por lo que los cromosomas de cada par, o *cromosomas homólogos*,

63. De Vries fue uno de los principales defensores del mutacionismo. El mutacionismo sostenía que eran las mutaciones las responsables del proceso evolutivo, lo cual daba lugar a que la evolución fuera discontinua. Ello contrastaba con el gradualismo darwinista.

contienen los mismos genes. En consecuencia, para cada carácter de un individuo diploide son posibles dos *alelos*, o variantes del mismo gen, que están situados en los mismos *loci* de los cromosomas homólogos y que pueden estar entre ellos en relación de dominancia o de recesividad. Cuando esta configuración genética o *genotipo* se manifiesta, lo observado recibe el nombre de *fenotipo*, estableciéndose un nexo causal entre ambos: el fenotipo es el resultado del genotipo en conjunción con las condiciones ambientales. Los caracteres se transmiten a la descendencia de acuerdo con las leyes de Mendel y mediante la división por meiosis se forman los gametos. Durante la meiosis los alelos del par de cromosomas homólogos correspondiente se segregan independientemente (2ª ley de Mendel) y los genes que codifican para caracteres diferentes -y por ende situados en *loci* diferentes- se heredan también de manera independiente, dando lugar a la proporción fenotípica 9:3:3:1 en la descendencia para la herencia de dos caracteres codificados por dos alelos (3ª ley de Mendel).

No obstante Morgan y colaboradores constataron que a menudo la herencia de dos alelos que codificaban para dos caracteres diferentes no era independiente, por lo que estos alelos se transmitían conjuntamente a la descendencia. Ello se atribuyó a cierto fenómeno citológico observado durante la meiosis: el de que los cromosomas homólogos se enroscaban entre

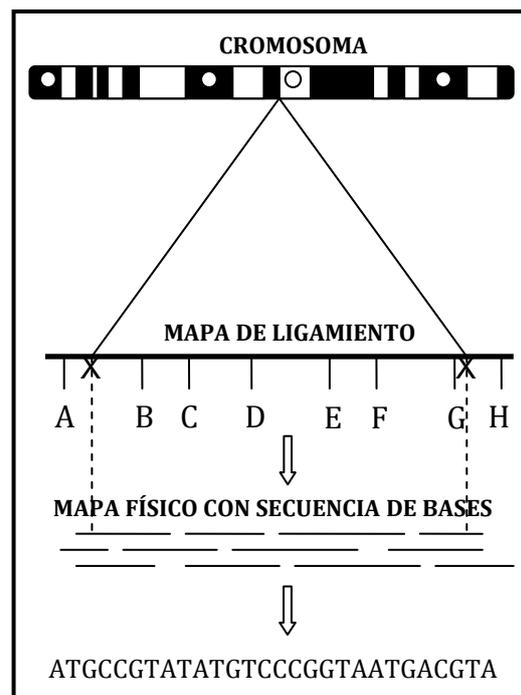


Figura 11. Proceso conceptualización escalonada que va desde los factores mendelianos (o) situados en los cromosomas a los mapas de ligamiento de la genética clásica para llegar a la secuencia física de bases del DNA.

ellos⁶⁴. La teoría que se estableció era que mediante este fenómeno los cromosomas homólogos se intercambiaban fragmentos de DNA (entrecruzamiento), lo cual daba lugar a la formación de nuevas combinaciones de alelos (recombinación), segregándose conjuntamente los genes que estaban ligados, esto es, situados en el mismo cromosoma. Paralelamente, también se observó que cuanto más lejanos estaban dos genes en el cromosoma, mayor era la frecuencia de recombinación. A partir de aquí, sin ninguna confirmación experimental de la recombinación⁶⁵, y aprovechando la posibilidad de obtener mutantes nuevos por mutagénesis inducida por rayos X, el grupo de Morgan inicio un intenso programa de desarrollo del análisis de ligamiento en *Drosophila*. El tipo de mapas genéticos obtenidos de las investigaciones, los *mapas de ligamiento*, no eran como los mapas génicos actuales, sino que más bien mostraban en una secuencia lineal en el cromosoma los diferentes fenotipos descritos (figuras 11 y 12)⁶⁶.

Nótese que los principios sobre los que se basa la genética clásica son totalmente independientes de la idea que se tenga acerca de la naturaleza de los genes, de cómo se duplican o de cómo actúan. Los análisis de segregación y de ligamiento con los que se elaboran las explicaciones de la genética clásica dependen solamente de la idea de que las copias génicas se distribuyen de generación en generación y de que la diferencia entre genes causa diferencias fenotípicas en un contexto genético y ambiental particular, sean cuales sean esas diferencias y sin entrar a explicar cómo se generan estas durante la ontogenia (Waters, 1994).

64. Fenómeno descrito en 1909 por el citólogo belga Frans A. Janssens (*La théorie de la chiasmatisation. Nouvelle interprétation des cinèses de maturation*, 1909).

65. No es hasta 1931 cuando Barbara McClintock obtiene pruebas citológicas del intercambio de material entre cromosomas.

66. Existen básicamente tres tipos de mapas genómicos: los de ligamiento (también llamados meióticos), los cromosómicos (mapas citogenéticos elaborados por hibridación de fragmentos de DNA) y los físicos (obtenidos por superposición y secuenciación de fragmentos de DNA clonados en una genoteca). Los dos primeros son tipos de mapas genéticos (figura 11).

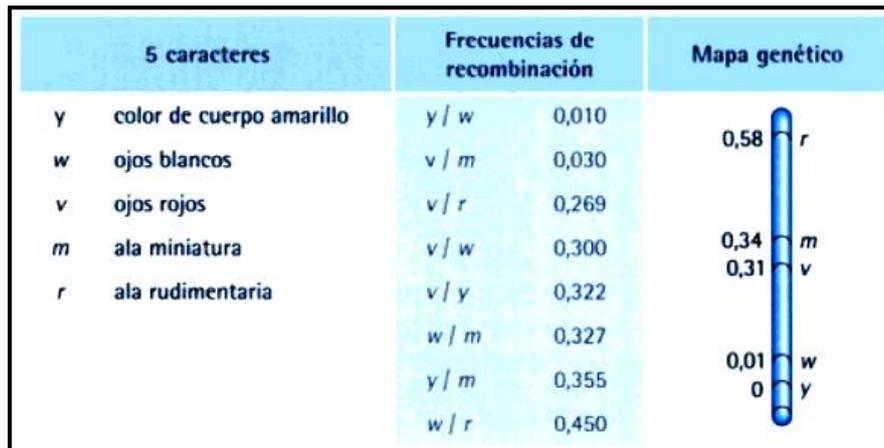


Figura 12. Descripción de un mapa genético de *Drosophila* a partir de uno realizado por Sturtevant en 1913. Obsérvese la disposición lineal de los alelos responsables de los diferentes caracteres considerados (tomado de Valpuesta, 2008).

Se entiende por *reduccionismo genético* la tesis que sostiene que los genes -o las diferencias entre ellos- proporcionan, en un contexto dado, la mejor explicación posible para un carácter concreto. Si bien el contexto pueda ser importante, los genes llevan el peso de la explicación: citar a los genes es *suficiente* para explicar la fenogénesis de los caracteres, aunque los factores no genéticos también puedan tener algún papel en la misma. El genotipo proporciona el reino-**F** sobre el que se asientan tales reducciones⁶⁷. Estas reducciones no son reducciones fuertes, sino jerárquicas abstractas, porque para estas explicaciones es irrelevante la jerarquía física real de los alelos. Con ello no se está sugiriendo que el genoma no esté estructurado jerárquicamente en un espacio físico o que no exista cierta jerarquía entre los genes que forman un mismo grupo de ligamiento. Todo lo que se requiere para la reducción genética es que un carácter sea heredado de acuerdo con las reglas de la transmisión de genes, que el análisis de ligamiento muestre que existe un *locus* cromosómico para el carácter investigado y que este *locus* pertenezca al mismo grupo de ligamiento al que pertenezca el otro carácter estudiado (Sarkar, 1998).

67. Ver la explicación del modelo de Sarkar (p. 57).

En definitiva, los tipos de reducción que encontramos en la genética clásica son la reducción débil, la cual no asume estructura alguna para el genotipo, y la reducción jerárquica abstracta, que asume que el genotipo está estructurado jerárquicamente pero no asume que esta jerarquía -de alelos, de *loci*, etc.- coincida también con una jerarquía en el espacio físico.

Los análisis tradicionales de segregación y de ligamiento permiten la inferencia de una explicación genética solamente si uno (o unos pocos) *loci* son suficientes para la explicación de un carácter. Sin embargo hay que ser cautos porque existen diversos factores, como por ejemplo el muestreo insuficiente, la penetración genotípica incompleta, la aparición de fenocopias, etc., que pueden entorpecer los análisis y dar lugar a explicaciones genéticas ficticias. La inferencia de una explicación genética puede ser tan válida como cualquier otra inferencia que tenga lugar en la ciencia si se establecen los adecuados mecanismos correctores, a no ser que existan prejuicios filosóficos en contra de la abstracción, la cual no debería ser tomada como un fallo epistemológico de la genética clásica (Sarkar, 1998).

Lo que hasta ahora hemos explicado encaja bien con la filosofía de la ciencia tradicional. La genética clásica refleja la manera cómo los filósofos han pensado tradicionalmente sobre el conocimiento científico. El análisis básico del mismo ha consistido especialmente en la identificación de teorías explicativas centrales -con sus conceptos, leyes y principios- y en cómo estas explican los fenómenos y permiten la reconstrucción de los mismos, además de atender a si el rango de la explicación puede extenderse a otros fenómenos. En consecuencia la filosofía de la ciencia ha sustentado la visión tradicional de que la genética clásica estaba organizada alrededor de una teoría que tenía por objetivo el sostener un programa de investigación destinado exclusivamente a la explicación de los patrones hereditarios.

No obstante, existe una visión diferente y mucho más amplia sobre lo que fue la genética clásica, visión que por otra parte intenta romper con la herencia dejada por los historiadores de la ciencia y por la filosofía neopositivista. Veremos a continuación el análisis que nos ofrece Waters. Consideramos oportuno ofrecer esta revisión de forma bastante detallada por dos razones. Una, concreta, por las

consecuencias que de ella se puedan derivar y que puedan afectar al debate de la reducción de la genética clásica a la molecular y otra, más general, por las consecuencias que pueda tener sobre la manera en que ha sido concebida la estructura y la evolución del conocimiento científico.

Waters (1994, 2004, 2008a, 2008b) defiende que la genética clásica se *organizó* alrededor de la investigación de un amplio rango de fenómenos biológicos, incluido el desarrollo, y no sólo alrededor del estudio de la transmisión de los genes; incluso sostiene que la idea de “un gen-un carácter” podría ser más bien una interpretación filosófica equivocada originada a partir de textos ambiguos de la genética clásica. Tal y como hemos apuntado anteriormente, Waters afirma que el dogma central de la genética clásica era que la diferencia entre genes causaba diferencias fenotípicas; que no se estudiaban caracteres, sino diferencias fenotípicas, las cuales se creía eran debidas a las *diferencias entre genes* y no a los genes en sí mismos. Es en esta línea que cita a Kohler, químico e historiador de la ciencia, y a su libro *Lords of the fly: Drosophila genetics and the experimental life*, de 1994, y se adhiere así a la tesis del mismo según la cual el funcionamiento de la genética clásica ha sido distorsionado por el sesgo teórico de la filosofía de la ciencia. Según Waters, las explicaciones de los patrones hereditarios eran una herramienta esencial mediante la cual poder avanzar en la agenda de investigación de la genética, pero que el objetivo final era el estudio tanto de procesos significativos para los que no había teoría -el desarrollo- como de otros para los que sí que la había -los fenómenos evolutivos o fisiológicos-. Sin embargo esto ha sido ignorado en la literatura porque el teoreticismo ha dado lugar a confundir los *medios* con los *finés*. La genética clásica funcionó como un sistema de investigación y de explicación que abarcaba lo que Waters denomina *conjuntos de conocimiento especial*; esto es, *conocimiento práctico* sobre procedimientos varios, *conocimiento descriptivo* sobre la preparación y sobre las regularidades causales de organismos modelo y *conocimiento evaluativo* para valorar la utilidad de los procedimientos, de los materiales y de las ideas para futuras investigaciones. El funcionamiento de este conocimiento especial estaba estructurado mediante los denominados *patrones de razonamiento investigador* y *patrones de razonamiento explicativo*.

Las prácticas explicativas e investigadoras estaban entrelazadas y para entenderlas apropiadamente no podemos separarlas. El razonamiento explicativo dependía del conocimiento práctico, porque las explicaciones del primero apelaban a las regularidades causales observadas a la luz del segundo. A su vez el razonamiento investigador, que empleaba inferencias locales para la mejor explicación, era requerido para la comprensión del conocimiento explicativo. Así, por ejemplo, los experimentos de retrocruzamiento se realizaron con la idea de que los patrones de herencia revelarían ratios particulares de entrecruzamiento entre *loci*. Se esperaba que estas ratios fueran reveladas, tomado esto en el sentido de que ellas ya habían sido configuradas previamente como herramienta para elaborar las mejores explicaciones posibles de los resultados experimentales. Por ello decimos que el razonamiento investigador que había detrás de los experimentos de la genética clásica necesitaba de conocimiento de los patrones explicativos básicos de esta disciplina.

La comprensión de la totalidad de la estructura del cuerpo de conocimientos de la genética clásica requiere de la apreciación de la interacción entre los razonamientos explicativo e investigador, hecho que ha sido ignorado sistemáticamente por la filosofía de la ciencia. El resultado de esto último es la impresión equivocada de que el conocimiento científico está últimamente estructurado por el razonamiento explicativo, y de que la investigación científica está organizada alrededor de los esfuerzos por rellenar una teoría existente o un paradigma teórico. Por otro lado Waters también sostiene -y en esto coincide con otros autores- que Morgan estableció la genética como una ciencia experimental basada en la estrategia del análisis por descomposición de procesos complejos, y que esta disciplina se convirtió en una ciencia dominante cuando separó el estudio de la herencia del estudio del desarrollo, pero ello no implica que el programa de investigación de la genética clásica estuviera restringido a los problemas hereditarios. La clave del argumento está en distinguir entre el alcance explicativo de explicaciones concretas de la genética clásica y el alcance investigador de la propia ciencia.

Los problemas de pedigrí fueron el foco de gran parte de la investigación realizada durante el periodo inmediatamente precedente a la aparición formal de la genética clásica, que abarca desde el redescubrimiento de las leyes de Mendel hasta la década de 1910. Pero a finales de los años 20, cuando la genética clásica había tomado forma, y muy especialmente durante los 1930s y 40s, Morgan y colaboradores no se centraron mucho en los problemas hereditarios. En estos años resolver problemas de pedigrí se convirtió, en la práctica, en una herramienta con la que llevar a cabo otras investigaciones sobre los más variados procesos, como la mecánica cromosómica, la aparición de regularidades genotípicas o la combinación de gametos, por citar algunos. En este sentido no es de extrañar, pues, que Morgan retomara ya en 1928 sus estudios embriológicos en el prestigioso *California Institute of Technology* (CalTech), desviando en parte su atención de la *Drosophila* para enfocarla otra vez en la investigación del desarrollo de invertebrados marinos.

Llegados a este punto, y a la vista de cómo se desarrollaron y en qué consistieron las líneas maestras de la genética clásica, ¿cómo se explica la separación que tuvo lugar entre la genética y la embriología? La respuesta habitual es que empezó cuando Morgan y colaboradores demostraron que su teoría podía explicar los patrones hereditarios sin apelar a ningún conocimiento sobre el desarrollo. No obstante, Waters sostiene que esta manera de verlo es una distorsión debida al límite trazado por los propios filósofos entorno a la genética, al centrarse éstos más en la teoría y el alcance de sus explicaciones y no tanto en el alcance de las estrategias de investigación. De esta manera se fue afianzando la impresión de que la teoría hereditaria era la idea subyacente en la extensa agenda de investigación en la genética, diluyéndose al mismo tiempo la consideración de que lo que en realidad subyacía era la *aproximación genética*, una nueva forma de aproximación a la investigación de importantes problemas biológicos, entre ellos el del desarrollo.

A tenor de lo expuesto, si Waters y Kohler están en lo cierto, y bien podría ser que así fuera -y más si atendemos a la biografía de Morgan escrita por Sturtevant (1959), uno de sus colaboradores más estrechos-, las críticas que a menudo se

hacen a la genética clásica de no tener en cuenta la ontogenia y de ser genocéntrica pierden gran parte de su fuerza. Al mismo tiempo surgen unas consideraciones, ni mucho menos menores, que conforman también partes de este ensayo. Por un lado tenemos que valorar como más que probable que el hecho de que la embriología quedara fuera de la línea fundacional de la Teoría Sintética de la evolución es una consecuencia artificial del análisis filosófico de la genética clásica, más que el resultado de una decisión deliberada de los fundadores de la Síntesis. Actualmente existe un proceso de enmienda de esta situación materializado en la moderna biología del desarrollo, la cual no supone ningún problema para el darwinismo, sino que lo enriquece, tal y como veremos en el penúltimo capítulo. Finalmente, y por otro lado, los aspectos citados en los párrafos anteriores también inciden directamente sobre la discusión de la reducción de la genética clásica a la molecular, y tenerlos en cuenta será útil para el análisis del debate o, mejor dicho, para dirimir las confusiones entorno al mismo.

4.2.2 Genética molecular

A continuación haremos un pequeño recorrido histórico y una presentación muy concisa de lo que es la genética molecular para posteriormente poder comprender mejor los aspectos relacionados con el reduccionismo.

Empecemos apuntando que la teoría sobre la que se sustenta la genética molecular no tiene la estructura de leyes -entendidas en un sentido amplio- ni de principios como los que encontramos en la genética clásica. La genética molecular, y por extensión la biología molecular, es más bien un conjunto de procesos y de mecanismos que dan cuenta de qué son los genes, de cómo se replican y regulan y de qué hacen. Todo ello gira alrededor del llamado *dogma central* de la biología

molecular y está enormemente influenciado por la dificultad de definir el concepto de *gen molecular*⁶⁸.

Cuando en el 1869 el químico suizo Miescher bautizó como nucleína a la sustancia que había aislado del núcleo celular de los glóbulos blancos (*Ueber die chemische zusammensetzung der eiterzellen*, 1871), nada podía aventurar el cariz de los acontecimientos que acaecerían en el futuro más inmediato. Ya prácticamente desde el redescubrimiento de las leyes de Mendel se empezó a hipotetizar sobre la naturaleza química del gen; pero aunque se obtuvieron evidencias de que tanto los ácidos nucleicos como las proteínas formaban parte de los cromosomas, y aun estando la bioquímica más asentada como ciencia, se desconocía la naturaleza química del material genético. El gen continuó siendo una entidad abstracta, a pesar de que Garrod definiera, en 1909, la alcaptonuria como un error congénito del metabolismo causado por la presencia de un alelo mutante que seguía la pauta de la herencia mendeliana. Siendo importante para Garrod que el causante del desorden metabólico fuera un alelo, que a su vez era el responsable de la ausencia de una enzima, cuya naturaleza química también era desconocida, creemos que es más importante la idea de que los genes podían ser los *responsables directos* de algo como la síntesis de una enzima.

Sin embargo no fue hasta los años cuarenta del siglo pasado cuando Beadle y Tatum tuvieron indicios directos de que los genes eran los responsables de la síntesis de enzimas, caracterizadas ya desde los años veinte como proteínas. A la vez, por aquella época, Avery, MacLeod y McCarty apuntaron también que los genes eran químicamente DNA, extremo que llegó a confirmarse definitivamente en los años cincuenta con los trabajos de Hershey y Chase con bacteriófagos. Estos

68. Baste por ahora sólo apuntar que a nivel molecular recibe el nombre de gen cualquier fragmento de DNA que codifique tanto para un RNA mensajero (mRNA) como para un mRNA que posteriormente sea traducido a proteína, esté o no tal fragmento interrumpido por *intrones*. Los intrones son secuencias no codificadoras intercaladas entre secuencias codificadoras denominadas *exones*. Por otro lado al hablar de gen se puede incluir o no a la región reguladora (promotor) situada justo delante de la región codificadora. En consecuencia existen muchos predicados a nivel molecular para la expresión "es un gen". En el siguiente capítulo analizaremos las consecuencias que de ello se derivan.

importantes descubrimientos supusieron que se *fisicalizara* lo que hasta el momento había sido una entidad abstracta, el gen. Con la asimilación del gen clásico (o factor mendeliano) al gen molecular empezó la *molecularización* de la genética, proceso que recibió un enorme impulso, como es sabido, con la publicación de Watson y Crick en 1953 de la estructura del DNA. Pero debemos apuntar que esta fecha no marca un máximo en el proceso de transformación de la genética, sino es más bien un hito en el camino que nos recuerda que a partir del mismo, la expresión “genética molecular” se va tornando cada vez más redundante, porque la genética actual es esencialmente molecular.

La genética molecular aporta las explicaciones que la genética clásica no pudo aportar. Explica cómo se duplica el DNA antes de la división celular y que no todo el DNA está formado por genes, sino que los segmentos de DNA se identifican como genes o no de acuerdo con lo que hacen o no hacen. La genética molecular también explica que los genes son una secuencia lineal de nucleótidos dispuestos en forma de doble hélice en la molécula de DNA y proporciona las herramientas para que, ante una nueva secuencia de DNA, primero se identifiquen los posibles genes a partir de la búsqueda de secuencias de nucleótidos específicas que indiquen posibles inicios y finales de la transcripción y de la traducción. Y he aquí el dogma central de la biología molecular, establecido por Crick en 1958: la información genética codificada en el DNA se transcribe a otro ácido nucleico, el RNA mensajero (mRNA) y luego se traduce a proteína, que puede ser estructural o enzimática, aunque hoy sepamos que algunos mRNAs ya son productos biológicamente activos (especialmente en eucariotas) que no serán traducidos.

La validez del dogma fue (y está siendo) muy cuestionada desde las filas antirreduccionistas, a raíz de la extensa discusión sobre el concepto de información en biología. Este ha sido (y es) un concepto útil para la divulgación de la biología molecular en la sociedad, pero no debe obsesionarnos filosóficamente hasta convertirlo en algo importantísimo para la filosofía de la biología (Morange, 2005). La crítica al dogma central también se vio reforzada, en los años setenta del siglo pasado, al constatarse tanto la enorme complejidad molecular del mundo eucariota como que la regulación génica del mismo no sería una cosa tan simple

del estilo del operón bacteriano de Jacob y Monod. No obstante, es obligatorio precisar que lo que establece el dogma es *solamente* el sentido en el que *fluye la información genética* asociada a la secuencia de bases del DNA (DNA → mRNA → proteína), lo cual sigue siendo válido, pero que de ninguna manera refleja, a la luz de los conocimientos actuales, las otras dos formas existentes de información biológica: la especificidad de la conformación espacial de las macromoléculas codificadas en el DNA (RNAs y proteínas) y la información asociada a los mecanismos reguladores de la expresión génica, incluidos los epigenéticos. Y ni mucho menos refleja que de la secuencia del DNA se pueda predecir el fenotipo (Thieffry, 1998). Este esquema tan simple no es más que la representación abstracta del mecanismo que lleva a la síntesis de proteínas.

La teoría básica de la genética molecular también explica cómo las diferencias entre genes dan lugar a diferencias en los caracteres. Las mutaciones, investigadas ya por el grupo de Morgan, se identifican ahora como diferencias entre secuencias de nucleótidos. También el profundo conocimiento que se tiene a nivel molecular de la regulación de la expresión génica puede dar cuenta actualmente de los fenómenos clásicos de la dominancia y recesividad de los alelos.

Todo lo anteriormente expuesto no puede ni debe confundirse con la idea de que todos los procesos *dependen* en última instancia de los genes y que estos *configuran* lo que es y hace un organismo. Lo primero es el reduccionismo genético propio de la genética clásica, lo segundo es determinismo genético⁶⁹. Tal y como ya expusimos en el primer capítulo, el tipo de reduccionismo de la genética molecular -y por extensión el de la biología molecular- es de otra índole, y hace ya mucho tiempo que está descartada la relación *directa* entre la constitución genética de un organismo y su fenotipo. Es por ello que no deja de ser sorprendente que a estas alturas algunos autores, como Carrier y Finzer (2006), extemporáneamente partan

69. Defender el reduccionismo genético no implica aceptar el determinismo genético porque los factores epigenéticos y ambientales son la otra parte de la suma que da lugar al fenotipo. Pero al revés la condición no se cumple: no se puede ser determinista genético sin ser también reduccionista genético.

de una mala comprensión del reduccionismo para justificar su oposición –por otra parte más que razonable- al determinismo genético⁷⁰.

Al hilo de lo dicho, y si queremos captar la relación existente entre la genética clásica y la molecular, debemos primero concretar cuál es el tipo de reduccionismo asociado a esta última. Seguiremos de nuevo a Sarkar (1998), por ser este el autor que nos ofrece un análisis más afinado sobre el tema. Para ser el máximo de fieles a su análisis usaremos el término “biología molecular” en vez de “genética molecular”.

Según Sarkar la biología molecular está asociada a la reducción *fuerte*; esto es, la reducción jerárquica sustentada por una base espacial formada por las partes constituyentes del todo y por sus interacciones. Estas reducciones fuertes son denominadas por Sarkar *reducciones físicas* y la tesis que defiende y persigue el éxito de las mismas es el *reduccionismo físico*. Esta terminología, advierte el autor, no sugiere que lo que esté teniendo lugar sean reducciones a los niveles fundamentales de la física o química cuánticas, sino que es la terminología más apropiada porque el reino-F de la biología molecular es el nivel de la *física de macromoléculas*.

Este autor escoge cinco ejemplos de reducción física⁷¹ para ilustrar que estas reducciones fuertes proporcionan notables explicaciones apelando a unas reglas-F propias de la biología molecular que, a la vez, ofrecen un marco de trabajo teórico suficiente como para que no sea necesario apelar a reglas más fundamentales de los microniveles de la organización. Estas reglas-F, que no están todavía

70. Curiosamente los autores se basan en casos conocidos de enfermedades monogénicas para justificar su postura: el reduccionismo falla, según ellos, porque es incapaz de abordar el estudio y la solución de las enfermedades complejas. Estos autores no tienen en cuenta que lo que necesitamos para unir todos los elementos son, además de nuevas técnicas de investigación, mejoras significativas en nuestras capacidades computacionales. No obstante, el estudio genético de las enfermedades complejas continúa vigente y con más fuerza si cabe desde el advenimiento de la genómica y de la proteómica (Lupski *et al.*, 2011).

71. Estos ejemplos son el reconocimiento antígeno-anticuerpo en los linfocitos B, el carácter hidrofóbico, el efecto Bohr, la regulación *feed-back* que ejerce la β -galactosidasa en el operón lactosa y la relación entre la anemia falciforme y la mutación nucleotídica en la secuencia del DNA codificante para la hemoglobina.

enunciadas sistemáticamente desde un punto de vista filosófico, son los principios de la física macromolecular en los que se basan la mayoría de las explicaciones reduccionistas en biología molecular; a saber, la interacción débil, la determinación de la función por la estructura, la conformación molecular y el modelo llave-cerradura⁷².

Vemos pues que las explicaciones moleculares se basan en unos pocos principios de la física macromolecular relativos a las estructuras y a las interacciones que las gobiernan. No obstante, conforme aumente la comprensión detallada de los procesos biológicos moleculares, y en la medida en que estos se expliquen por principios que sean el resultado del promedio de muchos procesos de niveles inferiores, puede que en el futuro tales principios tengan que ser reformados de acuerdo con las reglas-F más afinadas de la química ordinaria. Que las explicaciones dadas hasta ahora sean notables no significa que todas ellas sean completas.

4.2.3 ¿Reducción, eliminación o extensión?

Una vez vistos los fundamentos ontológicos y epistemológicos de las dos genéticas y el tipo de reduccionismo asociado a ambas, analicemos ahora la forma de relación que se establece entre ellas. Veremos cómo los resultados que obtengamos pueden, en cierta medida, depender de la posición filosófica de la que partamos.

En el caso improbable de que defendamos una relación de reducción teórica, ya hemos visto que existen muchos factores que hacen difícil subsumir las

72. Interacción débil: tipos especiales de enlaces atómicos llamados puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Estructura-función: función entendida como comportamiento, en sentido amplio, sin connotaciones evolutivas y demás (Sarkar, 1998, p. 217, nota 39). Conformación molecular: caracterizada en términos de tamaños, interacciones débiles en las diferentes regiones de una macromolécula e interacciones hidrofílicas a nivel de superficie. Modelo llave-cerradura: interacción entre dos superficies moleculares que tiene lugar solamente cuando las dos encajan (p. ej., enzima-sustrato).

regularidades mendelianas⁷³ a un marco general de regularidades moleculares que esté libre de excepciones y que preserve la verdad. Recordemos que en el capítulo II vimos una serie de argumentos antirreduccionistas fundamentados en el tan problemático reduccionismo teórico, y recordemos también que aunque demostrásemos que no son argumentos fuertes, el hecho es que ahí están. Es más, si entendemos la reducción como una relación entre teorías y nos centramos en los aspectos formales, probablemente no exista tal reducción dadas las diferencias que exhiben las dos genéticas respecto a su estructura teórica. Un reduccionismo extremo abogaría por la eliminación de la genética clásica en base a que las leyes de Mendel y sus excepciones describen regularidades locales incompletas que no pueden encajarse en un cuerpo teórico más general de nivel molecular. No obstante, y como veremos más adelante, existen motivos pragmáticos para no llevar a cabo tal acción.

Una vez descartado el reduccionismo teórico y la eliminación, ¿qué ocurre con la posibilidad de la existencia de una relación de reduccionismo explicativo entre las dos genéticas? Una vez más el autor que más ha explorado el tema, Sarkar (1998), arroja luz sobre el tema.

De entrada tenemos que partir de la base de que lo que se está planteando es si la genética molecular proporciona el reino-F para la reducción de la genética clásica. Esto parece una variación de la discusión de si la física macromolecular es el reino-F apropiado para la reducción explicativa en la biología molecular. En consecuencia, primero debemos de estudiar cómo se articula la relación entre la genética clásica y la molecular, y para ello relacionaremos la jerarquía genética (abstracta) con la jerarquía física (espacial) propia de cada una de las dos genéticas respectivamente (figura 13).

73. Entiéndase leyes de Mendel y la reducción del concepto de gen clásico al de gen molecular.

La explicación procede en el sentido jerárquico indicado por las flechas. La jerarquía física se extiende desde el nivel macromolecular (2) hasta el nivel de organismo (4), en el cual podemos ya hablar de caracteres molecularizados. A esta jerarquía física acorde con las descripciones y explicaciones de la genética molecular, le corresponde una

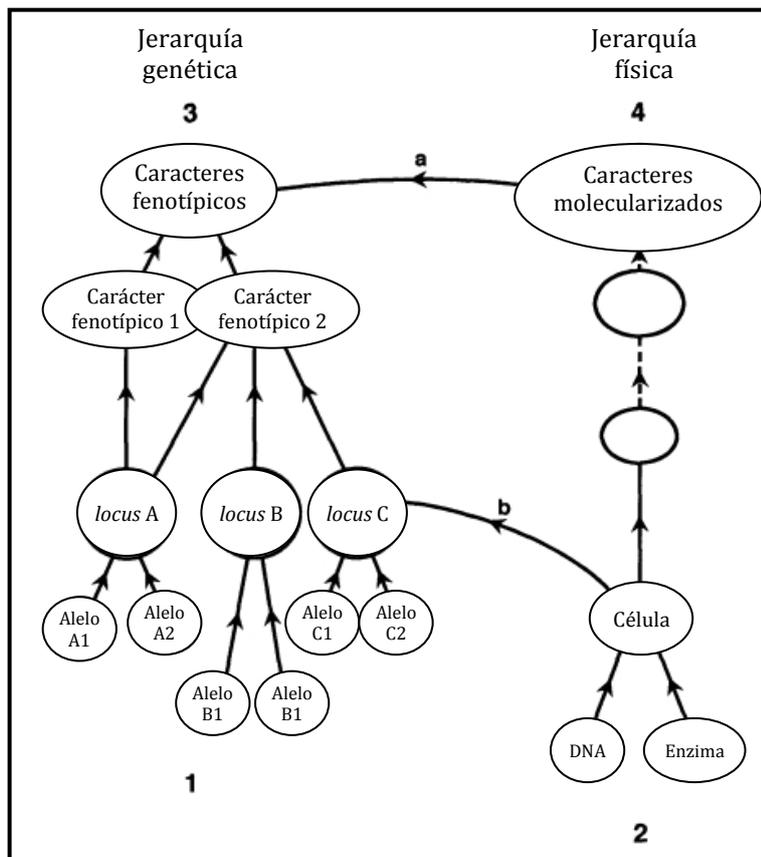


Figura 13. Esquema de la articulación existente entre la jerarquía genética y la jerarquía física (modificado de Sarkar, 1998).

jerarquía genética estructurada de acuerdo con las leyes de Mendel y del concepto de gen mendeliano. Así, en esta última encontramos los alelos en la base (1) y en el nivel superior el carácter fenotípico complejo que se quiere explicar (3).

La articulación entre las dos jerarquías pretende en última instancia obtener las explicaciones fenotípicas del nivel 3 a partir de las explicaciones sobre los objetos y mecanismos que conforman el nivel macromolecular 2. Para ello Sarkar configura dos posibles rutas explicativas que articulan la conexión vía dos conectores específicos, **a** i **b**. Estas rutas son:

- (1) Ruta 2 → 4 → 3: partiendo de las reglas-**F** del nivel 2, más que la explicación de la genética clásica lo que obtenemos es su substitución por la genética molecular. En esta ruta aparece el problema de la realizabilidad múltiple del conector **a**; esto es, muchos realizadores

moleculares para un solo carácter fenotípico. Otro problema que se puede poner de manifiesto es que las explicaciones reductivas de 2 a 4 no funcionen bien. En este caso, ello nada tendría que ver con la reducción de la genética clásica a la molecular, por lo que no sería una cuestión distintivamente biológica ni diferente a los problemas usuales de la reducción que podamos encontrar, por ejemplo, en las ciencias físicas.

- (2) Ruta $2 \rightarrow 1 \rightarrow 3$: exhibe también dos problemas. Por un lado tenemos que los problemas con la posible reducción explicativa tienen que ver con el conector **b** y con los nodos que conecta. Este conector no es ni más ni menos que la representación de la relación existente entre el concepto de gen molecular de la jerarquía física y el concepto de gen clásico de la jerarquía genética. No obstante es importante observar que el conector **b** representa solamente una pequeña parte del esquema explicativo total. Por otro lado está el problema de la ruta jerárquica de 1 a 3, que es lo que constituye la tesis del reduccionismo genético propio de la genética clásica explicada anteriormente y que, recordemos, defiende que los genes llevan el peso de la explicación del fenotipo.

Llegados a este punto es legítimo preguntarnos cuáles son las rutas más plausibles y puede que lo único que podamos decir con seguridad es que la ruta $1 \rightarrow 3$ está actualmente descartada. Los problemas lógicamente se centran en los conectores, que son los elementos articuladores del esquema explicativo.

Respecto al conector **a**, este funciona bien cuando la relación es de uno-a-uno entre el nivel molecular y el fenotipo mendeliano; es decir, cuando el carácter depende de un solo gen, como por ejemplo en el caso de la anemia falciforme. En un caso así es evidente que no necesitamos para nada la genética clásica.

Como ya sabemos la expresión de un gen se asocia a que su producto, normalmente una proteína, realice la función prevista. Las variantes alélicas de un gen salvaje (no mutado) presentan una disminución de la función proteica debido al bloqueo de la expresión génica en diferentes niveles y con diferente intensidad: transcripcional (producción del mRNA), post-transcripcional (*splicing* alternativo),

traduccional (producción de la proteína) o post-traduccional (modificación o localización de la proteína). Los ejemplos más clásicos refieren siempre a fenotipos dependientes de un solo gen. El alelo dominante es aquel que codifica una proteína muy activa para una función específica y, por el contrario, el alelo recesivo no se expresa, o se expresa poco, o da lugar a una proteína menos eficiente. Por ejemplo, en el caso de la piruvato deshidrogenasa, cuando el alelo dominante está en homocigosis tenemos función génica y en consecuencia producción de proteína, lo que resulta en una producción alta de acetil-coA. El homocigoto recesivo realizará peor su función (bajo nivel de acetil-coA), mientras que el heterocigoto dará lugar a una producción intermedia o alta dependiendo de la actividad reguladora y de los *feed-backs*. Fijémonos en que la producción de acetil-coA es el fenotipo *inmediato* o molecular. Pero la cantidad de acetil-coA que entre en el ciclo de Krebs es mucho más importante a efectos de la regulación global del metabolismo y por lo tanto puede producir un fenotipo global observable en el organismo (como por ejemplo, mayor masa muscular o inducción diferencial de vías metabólicas). Por consiguiente una cosa es el fenotipo molecular inmediato, donde podemos explicar muy bien los conceptos mendelianos, y otra es el fenotipo del organismo, el cual resulta de la conjunción entre los factores ambientales y muchos otros genes. Ello no supone *per se* ningún conflicto entre la genética molecular y la mendeliana, sino que dada la complejidad de los organismos es más difícil de correlacionar la dominancia o de recesividad a nivel molecular con lo observado en los niveles superiores.

Por otro lado los inconvenientes con el conector **b**, que recordemos tienen que ver con la relación entre gen mendeliano y gen molecular, no minan el proyecto explicativo de la genética molecular porque las descripciones moleculares tienen un alto y muy superior poder explicativo al que tienen las explicaciones de la genética clásica, y aunque no exista una definición simple y concreta de gen molecular, la biología molecular nos demuestra que las reglas operativas y los mecanismos del nivel 2 explican las reglas operativas del nivel 1.

El nivel-**F** de la física macromolecular de la genética molecular *explica y corrige* los fenómenos de la genética clásica con los que se relaciona, fenómenos que a su

vez tienen una explicación muy pobre desde el nivel citológico, en el caso de que la tengan. Así, gracias a la elucidación de los mecanismos moleculares de la replicación, de la recombinación homóloga del DNA durante la meiosis y de la división celular, podemos explicar las reglas clásicas de la segregación y de la transmisión de los genes. También, debido a que está bien comprendido el mecanismo de la duplicación del DNA, podemos explicar porque antes de la división celular tiene lugar la predecible formación de los cromosomas, predictibilidad lógicamente basada en la existencia de tal regularidad. Por otra parte, y ya como último ejemplo para sostener la tesis expuesta al inicio de este párrafo, apuntemos que existen otros tipos de recombinaciones no meióticas, como las debidas a la inserción de transposones⁷⁴, que alteran el orden de los genes con independencia de la distancia que existe entre los mismos. Es evidente que esta explicación sería imposible desde el punto de vista de la genética clásica.

No obstante es justo reconocer que la explicación molecular de muchos fenómenos es incompleta, y si además el fenómeno pertenece a un macronivel superior al molecular, es fácil que los antirreduccionistas se agarren a este hecho, esgriman que el macronivel es el nivel de descripción adecuado y se intente dar carpetazo al tema. Sin embargo es conveniente recordar que la incompletitud es una característica de cualquier disciplina científica e incluso es un indicador del grado de salud de la misma. Solamente podremos hablar de insuficiencia explicativa en el caso de que abunden los fenómenos inexplicables o de que la explicación propuesta no genere un conocimiento profundo de un proceso, y por el momento ninguno de estos supuestos abunda en la genética molecular⁷⁵.

74. Transposón: elemento de DNA móvil que salta del punto del genoma en el que está integrado y se insiere en otro lugar del mismo. Causa mutaciones génicas y cromosómicas y representa del 25 al 50 % del genoma de los mamíferos.

75. De hecho Sarkar cita dos posibles casos de insuficiencia explicativa: el problema de la predicción de la conformación proteica a partir de la secuencia de aminoácidos y la explicación del fenómeno de la dominancia. Añade que el primer problema no es un fallo evidente del reduccionismo físico; esto es, de intentar reducir la conformación a la secuencia de aminoácidos, porque bien podría ser que además de la secuencia otros factores aun no descubiertos o insuficientemente comprendidos puedan tener un papel importante en el plegamiento proteico

Algunos pueden afirmar que la incompletitud de determinadas explicaciones moleculares es un indicador de la imposibilidad de la reducción de la genética clásica a la molecular. Una réplica reduccionista habitual a tal suposición es el esgrimir que de la complejidad biológica no se puede deducir que la reducción sea en principio imposible, sino más bien que la imposibilidad actual en la práctica no es más que un factor temporal directamente dependiente de las capacidades biocomputacionales del momento. Pero creemos que este argumento es débil por ser demasiado simplista, aunque también es cierto que no hace falta caer en la sofisticación como herramienta argumentativa. Así, por ejemplo, del hecho de que los mecanismos de inicio de la duplicación o de la recombinación del DNA aun no estén totalmente elucidados nada se sigue sobre la genética clásica, porque esta nada puede aportar a la explicación de estos mecanismos. Al mismo tiempo saber que nos falta algo en la explicación, sea mucho o poco, es un buen indicador de que queda algo por investigar, lo cual mantiene en perfecto estado de salud a la posibilidad de la reducción explicativa.

En los párrafos precedentes hemos contemplado la relación entre la genética clásica y la genética molecular desde el prisma de la reducción, ya sea teórica o explicativa. Este tipo de análisis es el que con diferencia ha sido el predominante en la discusión del reduccionismo en genética. De todo ello emergen dos opciones. Para los antirreduccionistas, el análisis filosófico de los cuales -recordemos- se ha centrado básicamente en los aspectos teóricos, existirían dos genéticas con dos programas diferentes. La genética clásica, interesada según ellos en la explicación

(por ejemplo, se nos ocurre el papel de las proteínas *chaperonas* en el proceso). Respecto al segundo caso, el de la dominancia, Sarkar lo considera como un fallo de la reducción fuerte por insuficiencia explicativa, pero bien podría ser que esto no fuera del todo cierto. El razonamiento es el siguiente. Sarkar analiza la dominancia alélica solamente desde la óptica de mayor actividad de la proteína codificada en el alelo y añade que, aun cuando esta sea una pequeña parte de la explicación del fenómeno, el problema está en cómo situarlo en el esquema jerárquico físico. Sarkar debería considerar que un alelo puede ser dominante (o recesivo) por otros motivos, además del estrictamente referido a la actividad de la proteína resultante. Así, por ejemplo, un alelo puede ser el dominante porque el promotor tiene más afinidad por la RNA polimerasa que la que exhibe el alelo homólogo. En este caso no habría ningún problema en situar la reducción explicativa dentro del conector *b*.

de los fenómenos de la transmisión, y la genética molecular, centrada en la investigación del desarrollo. Para los reduccionistas existiría una sola genética, toda ella molecular, porque se ha conseguido la explicación reductiva de muchos de los fenómenos de los que la genética clásica no pudo dar cuenta, aunque esta reducción sea *incompleta* en la medida en que los conectores **a** y **b** de la figura 11 continúan siendo problemáticos.

Sin embargo algunos también sugieren que el tema no es escoger entre reducción o irreducibilidad, porque la idea de reducción al estilo de la física no es aplicable a la biología, dado que las explicaciones a nivel molecular no están restringidas a un solo nivel ontológico (Darden y Maull, 1977; Schaffner, 1993). Además la genética molecular (e incluso la biología molecular) no es un gran cuerpo teórico basado en leyes y matematizado, sino más bien una colección de mecanismos que constituyen la unidad fundamental de la explicación científica en esta enorme parte de la biología (Bechtel y Richardson 1993, Machamer *et al.* 2000). Esto llevaría a pensar que es más que posible que el fallo en la reducción de la genética clásica a la molecular se deba a haber concebido la reducción como una relación entre teorías, al menos durante buena parte del siglo pasado, dicho lo cual, ¿queda lugar para que exista otra relación entre las dos genéticas diferente a la de la reducción?

Como hemos apuntado con anterioridad la filosofía de la ciencia siempre ha puesto mucho énfasis en la teoría, la explicación y el modelado, con lo que no es de extrañar que las valoraciones filosóficas sobre la genética clásica se hayan centrado en los principios explicativos y tradicionalmente nadie se haya molestado en analizar ni siquiera los patrones de investigación más comunes, como por ejemplo el patrón de razonamiento asociado a los cruzamientos. Si tal cosa se hubiera llevado a cabo de manera profunda y sistemática, se hubiera observado que tanto los métodos asociados con el análisis genético como la aproximación genética al estudio de diferentes procesos biológicos fueron una parte tan integral de la genética clásica como lo fueron las leyes de Mendel (Waters, 2004).

Al hilo de lo dicho, tanto si consultamos un manual ya clásico de biología molecular -como el de Freifelder (1987)- o el compendio más actualizado en

técnicas de Ausubel y colaboradores (2012), podremos observar como conviven las técnicas de la genética clásica con las más modernas técnicas moleculares, lo que nos lleva a la reflexión de que puede que no existan dos genéticas sino *sólo una*, y que la clásica haya sido englobada en otra, la molecular, más moderna y con mayor poder explicativo. De hecho existe una convivencia entre estas dos supuestas genéticas en el quehacer cotidiano de la biología de laboratorio, en el que los investigadores manejan simultáneamente ambos marcos conceptuales y experimentales sin ninguna dificultad. Es en este sentido que también se manifiestan Vance (1996) y Waters (2004, 2008a, 2008b), según los cuales solamente existe una genética, que retiene mucho del razonamiento investigador y explicativo de la genética clásica, pero que está retocada por la molecularización de su base conceptual y por la integración de modernas técnicas biofísicas y bioquímicas. Es más, tal y como la filosofía de la ciencia ha ido tratando el tema, se ha perdido la visión profunda de lo que ha significado el salto al nivel molecular del análisis genético. En particular Waters (2004) afirma que la eficacia de la estrategia investigadora de la aproximación genética ha sido tremendamente mejorada, pero que ello ha pasado inadvertido porque la estrategia investigadora nunca ha sido identificada por la literatura histórica y filosófica como una parte importante de la genética. En esta línea este autor defiende, con gran acierto, que si intentamos aprender qué ha hecho realmente la biología molecular por la genética, necesitamos considerar no sólo el razonamiento asociado con las prácticas teóricas o explicativas de la ciencia, sino también el razonamiento involucrado en las prácticas de la investigación empírica. El desarrollo de la genética moderna no se basa en ninguna *teoría* fundamental a nivel molecular sino en la teoría de la genética clásica. Por eso es un error pensar que con Watson y Crick algo pasó en la genética clásica. Lo que hizo el DNA fue dar un nuevo enfoque metodológico a partir del cual se establecieron nuevas y potentes relaciones entre los razonamientos explicativo e investigador, que catapultaron a la genética y la pusieron en contacto con otras disciplinas, transformando definitivamente a la biología en toda su extensión. Todo ello nos lleva a la consideración de que existe, en consecuencia, una *continuidad significativa* entre la supuesta ciencia del ayer -la genética clásica- y la moderna biología molecular, y que es en el seno de esta

continuidad donde se establece cierta articulación de explicación reductiva al estilo de Sarkar, articulación que, dicho sea de paso, dista años luz de todo el complejo universo conceptual y de relaciones del reduccionismo neopositivista. Por otro lado, la existencia de esta continuidad también debilita fuertemente el argumento antirreduccionista de que la biología molecular meramente expande nuestro conocimiento de los rincones explicativos oscuros de la genética clásica sin contribución alguna al núcleo de la misma. Todo ello nos lleva a concluir, al igual que Waters, que los filósofos estaban intentando explicar una cuestión importante del progreso científico (el desarrollo de la genética molecular) sin haber comprendido realmente en qué consistía la ciencia inicial de la que partía tal progreso, la genética clásica.

Así pues, visto el tipo de relación reductiva entre las dos genéticas y considerando la importancia de la reducción explicativa por mecanismos, estamos ahora en situación de pasar al análisis de la evolución de la biología molecular, lo cual es indispensable para comprender la influencia de esta última sobre las grandes disciplinas de la evolución y el desarrollo, así como para captar los nuevos caminos que ha empezado la biología post-genómica del siglo XXI.

4.3 BIOLOGÍA MOLECULAR

4.3.1 Una nueva forma de ver las cosas

El siglo pasado ha sido testigo de la profunda transformación de la biología, la cual ha pasado de ser una ciencia eminentemente enciclopédica y descriptiva a ser una ciencia que busca la explicación del fenómeno vital mediante la experimentación, y la biología molecular es en buena parte la responsable de esta transformación. No obstante, a pesar de esta evolución sin precedentes, no es fácil exponer la historia de la biología molecular porque debido a su rápido desarrollo no hay aún suficiente perspectiva temporal, aunque sí gran cantidad de material escrito, a la par que tampoco existe un consenso sobre lo que en realidad es esta

disciplina⁷⁶, sin añadir ya que muchos de los que participaron en esa revolución han dado su propia perspectiva. Sobre lo que sí existe acuerdo es que fue Weaver, director de la Sección de Ciencias Naturales del Instituto Rockefeller durante 23 años, el que usó por primera vez el término “biología molecular” en un informe de 1938.

Olby (1990) afirma que podemos definir en un sentido amplio a la biología molecular como cualquier tipo de investigación sobre la función y la estructura de las macromoléculas. La genética molecular, como una de las disciplinas fundacionales de la biología molecular, solo sería una parte de una escena mucho más grande. En este sentido, recordemos que al inicio de la sección 1.5 ya apuntamos la idea, compartida también por otros autores, de que era importante diferenciar entre genética molecular y biología molecular. Sea como fuere, podemos enumerar una serie de características generales para definir la biología molecular, algunas de las cuales no son características nuevas si se toman de manera individual, aunque agrupadas y amplificadas constituyen un marco de trabajo coherente intelectual y institucionalmente ausente en la investigación biológica tradicional (Kay, 1993; Zallen, 1993):

- (1) Es un área que busca entender y explicar las actividades clave de los sistemas vivos -los llamados secretos de la vida- mediante el examen a nivel molecular de la estructura, las funciones y las interacciones entre los diversos componentes del sistema.
- (2) Acentúa la unidad del fenómeno vital por encima de la diversidad de los organismos porque se centra en el estudio de los fenómenos biológicos con independencia del tipo de organismo estudiado.

76. El uso del término disciplina para hablar de la biología molecular puede no ser el adecuado, tal y como expusimos en la sección 1.5 (p. 27). No obstante continuaremos con su uso a falta de un término mejor.

- (3) Se escogen como modelos de estudio tanto los sistemas más simples, como los víricos y microbiológicos, como moléculas aisladas y unidades subcelulares.
- (4) Se prima la causación ascendente, se fraccionan los procesos vitales y se usa la aproximación fisicoquímica para descubrir las leyes que los gobiernan.
- (5) Los protocolos experimentales descansan sobre los instrumentos y los procedimientos preexistentes en las ciencias físicas, o sobre modificaciones de los mismos para aplicarlos en los estudios biológicos, o se importan los métodos de otras ciencias como la genética, la microbiología, etc⁷⁷.
- (7) Considera que el fenómeno vital ya está definido en un rango de 10 a 100 millonésimas de metro, lo cual tiene enormes consecuencias en la forma y el contenido de la investigación. Se usan, modifican y desarrollan aparatos complejos en consonancia con las dimensiones en las que tienen lugar los fenómenos estudiados.
- (8) Utiliza conceptos y aproximaciones matemáticas desarrolladas en las ciencias físicas.
- (9) Modifica la estructura social de la investigación debido a su carácter interdisciplinar y a los elevados costes de las nuevas técnicas: es necesaria la colaboración entre disciplinas y entre instituciones.

En la biología molecular convergen un conjunto de disciplinas, los logros de las cuales dependen en gran parte de la habilidad de describir, manipular y modificar el comportamiento de entidades biológicas, aun cuando no exista una teoría unificadora que conecte todas las disciplinas en cuestión. Lo que actúa como

77. De hecho tenemos ejemplos de técnicas desarrolladas *de novo* en el seno de la biología molecular sin ningún antecedente de su utilización en la física. Por citar alguno tenemos la hibridación de ácidos nucleicos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por bien que los conceptos que los gobiernan sean tomados de la genética molecular.

elemento unificador de los diferentes tipos de trabajos que se realizan es la utilización de una inmensa batería de técnicas (Burian, 1996).

Por otro lado tenemos que considerar que la convergencia de la que hablamos anteriormente no es debida, exclusivamente, a que la biología molecular sea en *grosso modo* el resultado de la confluencia entre la física, la bioquímica y la genética molecular. También es debida a la introducción más o menos rápida de la aproximación molecular en otras partes de la biología. La biología molecular ha transformado y a su vez ha sido transformada por diferentes disciplinas biológicas. Hablamos como no, de la microbiología, la biología celular, la inmunología, la virología, la biología del desarrollo y la genética evolutiva. Obsérvese que tales disciplinas, aunque pertenecen a niveles de organización diferentes, tienen en común una actividad de investigación interniveles, oscilando básicamente entre el micronivel molecular y el macronivel celular y llegando, incluso, al nivel de individuo. Por lo tanto tenemos que desde esta óptica la biología molecular no está unificada en cuanto a la teoría ni en cuanto al ámbito de investigación. Esto es, en rigor la biología molecular no es una nueva disciplina, sino más bien una nueva manera de ver a los seres vivos, la cual puede entenderse como una historia natural de las macromoléculas. La culminación del proceso de *naturalización*, por el momento, sería el nacimiento de la ingeniería genética como posibilidad de intervenir en los mecanismos de expresión de la información genética (Burian, 2009; Morange, 2008), aunque ya están apareciendo nuevas aproximaciones como la biología sintética y la biología de sistemas.

Llegados a este punto creemos necesario hacer una aproximación histórica a la biología molecular, para ver cómo fue tomando forma todo lo expuesto en los párrafos precedentes y para argumentar en contra de los que preconizan su muerte o la descalifican por reduccionista sin más. Veremos qué tipo de reduccionismo es el que subyace en los orígenes de la biología molecular y cómo este ha ido cambiando con el tiempo, lo cual nos servirá a su vez para justificar los nuevos retos que tiene planteados esta inmensa área de la biología.

4.3.2 Una pequeña gran historia

Existe bastante literatura sobre la historia de la biología molecular y una buena recopilación bibliográfica la encontramos en Darden y Tabery (2009). Por motivos obvios es imposible en este ensayo dar cuenta de toda ella, por lo que nos limitaremos a hacer un pequeño resumen, pero hemos seguido algunos de los manuales más representativos⁷⁸, amén de otras publicaciones para tratar algunos aspectos más específicos.

Diversos autores han propuesto diferentes periodizaciones para el surgimiento y evolución de la biología molecular. Judson (1996), en su influyente obra *The eighth day of creation*, se centra especialmente en todo lo acaecido a partir de los años 50 del siglo pasado, con lo que prima el descubrimiento de la estructura del DNA y el inicio de la visión informacional como elementos distintivos que marcan la diferencia entre la biología molecular y las otras disciplinas precedentes. Esta opción no es ni mucho menos minoritaria, por lo que no es de extrañar que los bioquímicos se sintiesen en su momento injustamente excluidos en el reconocimiento de su labor en el origen de la biología molecular (de Chadarevian, 1996). No obstante, otros autores retrotraen los orígenes más atrás.

Para Stent (1968), uno de los fundadores de la disciplina, existen dos escuelas en función de su relación con la bioquímica: la *estructural* (o escuela tridimensional) y la *informacional* (o escuela unidimensional). La primera estaría integrada básicamente por los cristalógrafos, británicos en su mayoría, para los cuales las funciones celulares sólo podían entenderse en base a la configuración tridimensional de sus elementos. Su primer gran éxito fue la elucidación, por parte del estadounidense Pauling, en 1951, de la estructura de la hélice alfa proteica. Para los integrantes de esta escuela, la física podía hacer contribuciones significativas a la biología, en tanto en cuanto la estructura molecular era describible mediante las leyes físicas. Es por ello que era difícil para ellos entender

78. Davis (2003), Hausmann (2002), Judson (1996), Kay (1993), Morange (1994). Para no ser repetitivos solamente se citarán cuando sea estrictamente necesario.

cómo la genética, el centro de la escuela informacional, podía tener algo que ver con la física y la química. Por lo que respecta a la escuela informacional, integrada tanto por físicos de la talla de Bohr o Delbrück como por eminentes microbiólogos y genetistas, como Hershey, Chase o el propio Stent, estaba intensamente motivada por la idea de que la biología podía hacer *contribuciones significativas a la física*. Ello era debido a que por aquel entonces la biología era considerada un desafío para el conocimiento, una vez la visión cuántica de la naturaleza había naturalizado la materia y la energía (Morange, 2008). Stent (1968) añade que la escuela informacional pasó por tres fases de desarrollo: la romántica de los años 30 a 50, la dogmática del 1953 al 1963 (una vez elucidada la estructura del DNA y establecido el dogma central de la biología molecular) y la académica, fruto esta última del desciframiento del código genético, y que era en la que se encontraba la disciplina cuando Stent escribió el artículo del 1968.

Por su parte Rheinberger (2009) considera que en la historia de la biología molecular destacan dos etapas decisivas. La primera, que abarca desde el 1940 hasta el 1960, sería la biología molecular *clásica*, operada y conducida por los métodos de la biofísica y bioquímica. La segunda sería la biología molecular *genotecnológica*, iniciada a partir de 1970 con la aplicación de métodos basados en las herramientas moleculares que operan en las células vivas, como las enzimas de restricción.

Finalmente, Davis (2003), Hausmann (2002), Kay (1993) y Morange (1994, 2008) van mucho más atrás y sitúan los orígenes de la biología molecular allá por los años 30 del siglo pasado, cuando un pequeño grupo de físicos empezó a interesarse por el estudio de los fenómenos biológicos aplicando métodos físicos. Veámoslo.

En 1927 Muller, genetista estadounidense, publica en la revista *Science* un artículo sobre los efectos mutagénicos de los rayos X en *Drosophila*. Este hecho fue de una gran importancia: el abstracto gen mendeliano, fuera lo que fuera, podía ser alterado mediante radiación ionizante y ello permitía sugerir sobre su naturaleza material. Posteriormente, el genetista ruso Timoféeff-Ressovsky y Zimmer, físico alemán, estudiaron los aspectos cuantitativos de los efectos mutagénicos de los

rayos X, analizando la relación entre la dosis de radiación y la tasa de mutación provocada por los mismos. Observaron que la proporción de mutantes de *Drosophila* entre la descendencia se incrementaba linealmente en función de la dosis y, al contrario de lo que ocurría con los venenos, no encontraron una dosis mínima bajo la cual la radiación fuera inefectiva. A este trabajo tan importante se les unió un jovencísimo Delbrück y los tres juntos publicaron en 1935 lo que se considera que es la publicación seminal de la biología molecular: el llamado panfleto verde o *Three-man paper* (figura 14). Esta publicación, que es el resultado de la migración intelectual de la física a la biología, de la aplicación de la tecnología de la radiación en la investigación biológica y de encuentros interdisciplinarios promovidos por Delbrück en reacción a la intensa política de nazificación en la Alemania de los años 30 (Sloan y Fogel, 2011), defendía que las mutaciones eran



Figura 14. Portada de la publicación de Timoféeff-Ressovsky, Zimmer y Delbrück que marcaría un antes y un después en la investigación biológica. En: www.jnorman.com/cgi-bin/hss/38569. [Consulta 05-09-2014].

causadas por modificaciones en una molécula, la cual podría ser en sí misma el gen, o al menos uno de sus componentes esenciales. Por consiguiente los genes fueron definidos como estructuras moleculares, y las mutaciones como el resultado de los cambios en las mismas. El gen mendeliano abstracto cada vez lo era menos, por mor que aun fuera difícil proponer una estructura molecular que explicara las sorprendentes capacidades que mostraba de autoreplicación o como director de las características de los seres vivos.

Paralelamente, a principios de los años 30, el físico danés Bohr

desarrolló la idea de que la vida debía tener un misterio irreducible, uno que no podía captarse en su nivel de organización más fundamental mediante métodos conocidos. Esta forma de ver las cosas fue el resultado del *principio de complementariedad* de la nueva mecánica cuántica: el fotón se podía estudiar como partícula y como onda; dos aproximaciones diferentes pero complementarias. Bohr pensó que los organismos podían también ser estudiados con aproximaciones complementarias, lo cual no significaba que a partir de los resultados de la física se pudiera hacer una transferencia científica de esta hacia la biología. Aunque ya en ese momento nadie negara la importancia de los fenómenos químicos y atómicos en el funcionamiento de todos los organismos, el objetivo de Bohr no era hacer una transferencia epistemológica para ver cómo la nueva visión del mundo físico cambiaba la percepción del mundo biológico. Sin embargo las investigaciones de las moléculas orgánicas requerían matar al organismo que las contenía: para el estudio reduccionista de la vida había que destruir la vida. Para resolver esta paradoja Bohr propuso aceptar el fenómeno de la vida como un hecho elemental que no podía ser explicado, algo que tenía que ser admitido para poder explicar alguna cosa más. Bohr se preguntaba si podía ser posible desarrollar otra aproximación a la biología diferente a la reduccionista, que tendía a destruir la vida para estudiarla; otra aproximación que considerase a la vida como un fenómeno irreducible y que reservase un lugar esencial para los aspectos teleológicos.

El pensamiento de Bohr influyó decisivamente en los físicos -especialmente en Delbrück, tal y como este mismo reconoció en una conferencia de 1949 (Delbrück, 1949)-, lo cual hizo que estos investigadores giraran su atención hacia los objetos biológicos.

El interés de Delbrück por la genética se profundizó cuando Stanley cristalizó el virus del mosaico del tabaco, demostrando que una partícula replicante proteica podía ser cristalizada como un compuesto químico convencional. Aquí estaba la prueba de que una entidad químicamente definida, que tenía la propiedad fundamental de los genes, podía ser caracterizada por métodos físicos. Delbrück estaba en desacuerdo en usar *Drosophila* como organismo modelo porque pensaba que era demasiado complejo para revelar el secreto de la vida. Estaba convencido

que eso sólo era posible con el sistema biológico más simple. Al igual que los principios de la mecánica cuántica habían sido descubiertos sólo cuando la materia fue estudiada en el nivel más elemental de los átomos y de sus partículas, el mismo principio debía operar en la biología. Los experimentos contradictorios y las paradojas, que son para los físicos el punto de inicio de nuevas teorías, aparecen sólo cuando son estudiados los sistemas más simples, y para Delbrück estos sistemas eran los virus bacterianos o fagos (figura 15). De este interés surgió el llamado grupo del fago, un grupo heterogéneo de investigadores e investigaciones del periodo 1940-1960 que tenían en común el uso de los bacteriófagos como sistema modelo y cierta forma de ver las cosas que les daba una identidad particular.

El grupo del fago creció rápidamente por el uso de métodos muy elegantes, por el prestigio que daba el usar técnicas y conceptos basados en la física, por el uso de análisis estadísticos simples, y más importante, por la demostración de que era posible desarrollar una revolucionaria aproximación a la biología. Este nuevo estilo de investigación incluía lo que era específico de la vida: la autoreplicación. El grupo estaba convencido de que podían usarse los mismos principios físicos para explicar el funcionamiento y la reproducción de todos los organismos, desde los virus hasta el ser humano.

Las investigaciones iniciales del grupo del fago fueron fallidas: no sólo no descubrieron nuevos principios físicos ni obtuvieron resultados paradójicos, sino que además la investigación con bacteriófagos estuvo cada vez más influenciada por la bioquímica, a la que Delbrück encontraba tristemente compleja, por no decir que la menospreciaba (Kay, 1996). Es más, algunos de los primeros experimentos sobre la infectividad de los fagos fueron realizados por bioquímicos

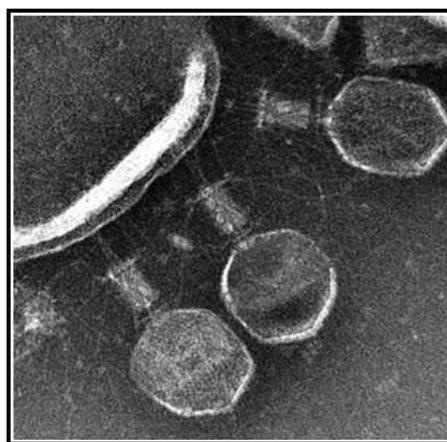


Figura 15. Bacteriófagos adheridos a una célula de *E. Coli*. En: www2.warwick.ac.uk/fac/sci/lifesci/research/facilities/imaging/imagegallery. [Consulta 05-09-2014].

clásicos que no pertenecían al grupo del fago, como Cohen, que estaban convencidos de que la fisiología de la infección por fagos tenía una base bioquímica concreta susceptible de ser analizada. La escasez de los resultados obtenidos por Delbrück parecía ser inversamente proporcional a la fama del grupo. Según Kay (1985) puede que esto ocurriera porque no fructificó su objetivo final, la búsqueda de principios naturales unificadores, el cual era, dicho sea de paso, un objetivo diferente al de los biólogos. La creencia romántica en nuevas leyes de la naturaleza que pudieran subyacer en los fenómenos biológicos no fructificó (Stent, 1968), puesto que al fin y al cabo la estructura del DNA fue explicada mediante métodos físicos y químicos convencionales. Kay (1985, p. 244) es muy categórica al respecto: “[...] the evaluation of Delbrück’s success as a physicist in biology must be tempered, and his important contribution to genetics must not be confused with his own intellectual aims”.

De la intensa colaboración entre Delbrück y el microbiólogo italiano Luria, a la sazón también exiliado a los Estados Unidos para evitar la persecución antisemita, nació la genética bacteriana, la principal responsable de la molecularización de la genética clásica. Uno de los experimentos más importantes que realizaron es el *test de fluctuación*, mediante el cual se demostró, en 1943, que las bacterias generaban resistencia a la infección por fagos no como consecuencia de un proceso adaptativo sino debido a mutaciones aleatorias. Esto fue importante porque supuso el triunfo del darwinismo en el último reducto que le quedaba al lamarckismo, la microbiología, porque por entonces se suponía que las bacterias respondían ante medios adversos adaptándose y transmitiendo a la descendencia el carácter adquirido. Este experimento supondría la unión definitiva entre el darwinismo y la biología molecular.

A partir de los años 50 la biología molecular entra, según Stent (1968), en la fase dogmática. Hasta entonces los genetistas microbianos habían buscado nuevos sistemas genéticos para inferir la naturaleza y la función de los genes mediante el uso solamente de técnicas genéticas y el estudio de los efectos bioquímicos de la mutación. Pero a partir del descubrimiento de la estructura del DNA el rumbo cambió: dos eucariotas, los hongos *Neurospora* y *Aspergillus*, fueron usados como

organismos modelo para investigar, en el primero, el papel metabólico de los genes y explorar, en el segundo, nuevos sistemas genéticos para incrementar el poder resolutivo de los experimentos de recombinación genética. A su vez, el uso de las enterobacterias *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* y de sus fagos como organismos modelo, supuso un impulso definitivo al estudio de la estructura, replicación y regulación del gen, de forma que la genética molecular, y en consecuencia también la biología molecular, se transforma y pasa de la preocupación por la identidad del gen al uso de la propia genética como herramienta analítica. A partir de aquí la racionalidad genética probaría las propiedades del DNA en los sistemas vivos y continuaría extendiéndose hacia el análisis de muchas estructuras y procesos complejos. La genética empezó perdiendo su identidad como campo separado e invadió la mayoría de las áreas biológicas.

Hacia finales de los años 60, una vez el código genético fue descifrado y estuvieron trazadas las líneas principales sobre la estructura, actividad y regulación génicas en algunas bacterias y hongos simples, muchos de los fundadores de la biología molecular se movieron hacia el estudio de las células animales, de sus virus y del desarrollo de los organismos pluricelulares. El centro de gravedad de la biología molecular se estaba moviendo hacia otro lugar, por mucho que quedase por descubrir sobre las bacterias y sus virus, por lo que empezó a configurarse una nueva visión molecular que no estaba ni mucho menos preformada en los años 30. La visión informacional, y la cada vez más importante presencia de los métodos genéticos, contribuyeron a dar al DNA un lugar preeminente en las explicaciones biológicas (Morange, 2008). Con la entrada en la escena eucariota de los biólogos moleculares de procariotas se aceleró el estudio molecular de los sistemas animales y vegetales (Davis, 2003), lo cual empezó a arrojar una gran cantidad de datos. Esta actitud revistió cierto grado de inocencia, e incluso de ignorancia, puesto que muchos de estos biólogos moleculares no tenían entrenamiento en las disciplinas biológicas clásicas, como la embriología o la citología (Morange, 1994). Ello tendría consecuencias a la larga, cuando fracasaron los intentos de las primeras explicaciones moleculares de fenómenos

complejos, pero en los primeros días de esta etapa parecía que la biología molecular había entrado en un periodo que Kuhn calificaría sin duda alguna de ciencia normal, o de ciencia académica según Stent.

Los biólogos moleculares no creían que hubiesen desvelado ya todos los misterios de la biología, pero estaban convencidos de que la comprensión de los mecanismos fundamentales de la expresión y regulación génica les permitiría aproximarse con éxito a los problemas no resueltos del desarrollo embriológico y del origen de la vida, y es precisamente aquí cuando empezó una época de sombras para la biología molecular. Veámoslo.

Recordemos que hasta la década de los años 50 la genética clásica era una ciencia formal estructurada sobre una entidad abstracta, el gen clásico. Cada gen se encontraba en diferentes versiones o alelos y la especificidad alélica era inferida a partir de las diferencias fenotípicas. No es una sorpresa que, una vez caracterizado físicamente el gen, el concepto de gen molecular fuera sistemáticamente *confundido* con el de gen clásico, lo que llevó a interpretar el éxito de la genética molecular como una muestra del éxito de la genética clásica. Nadie tuvo en cuenta en su momento que ambas genéticas trabajan en base a un programa epistemológico diferente. Para la genética clásica el programa era de reduccionismo genético; es decir, la explicación de la fenogénesis a instancias del gen clásico, mientras que para la genética molecular podemos hablar de un reduccionismo fisicalista, al tratar de explicar los fenómenos biológicos sobre la base de las propiedades físicas de las partes constituyentes del nivel molecular.

La aproximación reduccionista de la genética clásica tiene sus orígenes en la metáfora de la acción del gen elaborada por los biólogos de finales del siglo XIX, como de Vries o Weisman, según la cual el gen era un corpúsculo material responsable de la herencia y del desarrollo. Existía una concepción preformacionista de la acción génica en tanto en cuanto el organismo se dividía en estructuras y funciones que, de alguna manera, precontenían un número limitado de genes. Esta visión preformacionista del gen era reduccionismo, porque se consideraba que un limitado grupo de tales entidades explicaba completamente las estructuras y las funciones de los organismos.

El modelo preformacionista se mantuvo hasta los años 70, cuando se desarrollaron nuevas técnicas para abordar el papel de los genes en el desarrollo de los organismos superiores. El modelo del operón bacteriano de Jacob y Monod parecía ofrecer el marco de trabajo idóneo para explicar la regulación génica en organismos superiores y, por lo tanto, poder así explicar la diferenciación y el desarrollo. Pero fue precisamente este ambicioso programa reduccionista el que falló en las décadas siguientes, porque la enorme cantidad de datos obtenidos gracias a las nuevas tecnologías no confirmaban la visión preformacionista y, en consecuencia, se rompió la concepción lineal que se tenía en la relación entre fenotipo y genotipo. Hasta el modelo del operón resultó demasiado simple incluso en microorganismos (Morange, 2006).

A resultas de ello, en la década de los 70 la biología molecular entra en un *periodo de crisis epistemológica*. Las raíces filosóficas de tal crisis hay que buscarlas en la pérdida por parte de los biólogos moleculares de la distinción entre el *explanans*, que se pensaba que tenía que ser molecular, y el *explanandum*. Los biólogos moleculares estaban ansiosos por concebir una explicación molecular del desarrollo de los organismos superiores, una explicación causal del mismo en términos moleculares y no una mera descripción del mismo, mientras que los embriólogos, por tradición, seguían conformándose con extensas y complejas descripciones histológicas (Morange, 1997). Paralelamente, la aproximación de los biólogos moleculares al estudio de la célula, conjuntamente con el análisis de la estructura y la formación de los ribosomas y del autoensamblaje *in vitro* de las cápsidas víricas, propició erróneamente que se concibiera a la célula simplemente como un paso más del proceso de autoensamblaje de los constituyentes moleculares de los seres vivos (Morange, 2001).

Pero en los años 80 se produjo un cambio cualitativo importante. Del contacto entre la biología celular -que desde la citología también había sufrido su propio proceso de evolución (Bechtel, 1993)- y una biología molecular, estresada por la falta de explicaciones ante la avalancha de datos proporcionados por las técnicas moleculares, se produce una salida de la crisis con la fundación de una nueva biología molecular, la *biología molecular de la célula*, que representa “[...] an

interfield explanation of living phenomena, relating a description and an interpretation localized at different levels of organization” (Morange, 1997, p. 369). Este desplazamiento hacia el nivel celular volvió a posicionar a la célula como el elemento central que ya fue en la investigación de finales del siglo XIX y principios del XX. Esta transformación se consolidó en el tiempo y goza actualmente de plena salud (Akhtar *et al.*, 2011).

Para Morange (1997) el cambio hacia la adopción del nivel celular de descripción fue motivado por los hechos y no tanto por una decisión deliberada de los biólogos moleculares. El primer hecho relevante fue el descubrimiento del cAMP como segundo mensajero químico, que evidenció una lógica en la organización celular a nivel supramacromolecular⁷⁹.

El segundo factor fue propiciado por la inmunología, que hasta los años 40 consideraba que la síntesis de anticuerpos era un problema totalmente reducible a la bioquímica. Tal idea fracasó conforme se fue avanzando en la investigación, al observarse que la síntesis de anticuerpos dependía de complejas interacciones entre las diferentes células que conforman el sistema inmunitario. Lo importante es que estas interacciones fueron posteriormente explicadas mediante la estructura de los complejos macromoleculares presentes en la superficie celular. Por lo tanto también en la inmunología hubo un cambio de perspectiva al pasarse de un programa de investigación ascendente a uno descendente.

Un cambio similar tuvo lugar en el estudio de la relación entre el DNA y la división celular. Se pasó de los modelos que explicaban la división a nivel molecular a caracterizar primero el complejo ciclo de la división, para pasar después a la caracterización molecular de los mecanismos implicados. La célula ya

79. Las hormonas pertenecen al grupo de los denominados primeros mensajeros químicos, los cuales son los responsables de la comunicación intercelular. El cAMP pertenece a la categoría de los segundos mensajeros, cuya función es la de transducir “corrientes abajo” en la célula las señales extracelulares provocadas por los primeros mensajeros. Para responder la célula al estímulo externo, los segundos mensajeros inducen los cambios necesarios en los correspondientes efectores, que suelen ser proteinquinasas (enzimas que activan/desactivan otras proteínas) o factores de transcripción.

no fue considerada como una simple bolsa de moléculas, sino como una estructura altamente organizada con estructuras y mecanismos basados en interacciones moleculares, la descripción de las cuales a nivel supramolecular dio significado a la explicación molecular y conformó un valor heurístico como guía en la investigación. Al mismo tiempo fue emergiendo de manera silenciosa un nuevo modelo de acción génica, en el que miles de genes y sus productos organizados en red, con influencias mutuas y a menudo con efectos pleiotrópicos, dejó definitivamente fuera de lugar la expresión “un gen para...” (Morange, 2006).

Que el gen ha pasado a ser un elemento central en la biología molecular es evidente. Pero tal y como hemos visto esto ha sido la consecuencia, en un momento dado, de primar la visión informacional como resultado de los enormes avances en genética. No obstante creemos conveniente acabar esta sección con una apreciación significativa, porque de no hacerlo se corre el riesgo de que la visión estándar sobre el origen de la biología molecular quede reducida exclusivamente a la idea de que lo más fundamental y *casi exclusivo* que tuvo lugar fue el descubrimiento de la naturaleza de los genes. Judson (1996) alerta sobre este peligro y añade que fue en otro sentido en el que ocurrió la transformación central de la biología. Según este autor la biología molecular surgió más concretamente por la convergencia de cinco disciplinas diferentes: la cristalografía de rayos X, la química física, la genética, la microbiología y la bioquímica. Tal encuentro, en el que no hubo jerarquización del grado de abstracción, ni reducción, ni conflicto alguno persistente entre las cinco disciplinas, culminó con el descubrimiento de la naturaleza del DNA. Ello reforzó ilógicamente la asunción tácita de que el cambio de las proteínas al DNA como portadores de la información genética fue el movimiento significativo de esta historia. Este hecho psicológico ha oscurecido lo que en realidad es, según Judson, la idea fundamental transformadora de la biología: la *especificidad*. Por supuesto, cada disciplina entiende la especificidad según sean sus propios objetos de investigación. Así, por ejemplo, en la química física la especificidad no era de tipo secuencial lineal (caso de las proteínas), ni abstracta (caso de la genética clásica), sino tridimensional y tangible, como en el caso de los estudios de Pauling sobre la distribución de cargas y estructura de los

enlaces químicos. Esta es, a juicio de Judson, una de las muchas “acciones de guerrilla” que han conformado la biología actual, cuya revolución “[...] from the beginnings of biochemistry and the study of cells, and surely in the rise of molecular biology and on to the present day, has taken place not by overturnings (destronamientos, vuelcos) but by openings-up (expansiones)” (Judson, 1996, p. 586).

4.3.3 Demasiado ruido para poco reduccionismo

¿De dónde proviene la idea de que la biología molecular es eminentemente reduccionista? Y, en el caso de que así sea, ¿de qué clase de reduccionismo se trata? ¿Es la física la responsable de que el reduccionismo entrara con fuerza en la biología, para mayor pena de los organicistas? ¿Ha sido todo ello el resultado de un programa prediseñado o una consecuencia de los avatares del desarrollo de una disciplina sumado a determinadas formas de pensar en un determinado momento?

Evidentemente, o no existe acuerdo sobre ninguna de las respuestas o no es uniforme el grado de consenso para aquellas que sí que exhiben cierto acuerdo entre los diversos autores. Recordemos, por ejemplo, que para Schaffner el reduccionismo a las ciencias físicas no era el principal objetivo de la biología molecular, sino más bien una cuestión periférica, mientras que Fuerst (1982) concibe la biología molecular como un sistema de creencias que incorpora la idea de la posibilidad de la explicación de las entidades biológicas en términos de sus componentes físicos o químicos, a la vez que añade que “Reductionism [...] was certainly a pervasive heuristic guide for molecular biologists in those formative, pre-1953 years of the specialty, and was thus central to the development of the specialty as a whole” (p. 269).

Estimulado por el libro de Schrödinger, Crick defendió el reduccionismo de las ciencias físicas como *guía* para nuevos descubrimientos. El efecto de estas afirmaciones reduccionistas ha sido crear una asimetría en la influencia de las ciencias biológicas y físicas sobre la biología molecular: durante mucho tiempo se ha considerado que la *atrasada* biología fue revolucionada y modernizada por la

progresista física. Pero como ha mostrado la investigación empírica, en el desarrollo de la biología molecular las teorías, los conceptos y las técnicas biológicas han sido tan importantes como las técnicas físicas, tal y como atestiguan las teorías y métodos experimentales de la genética, las técnicas víricas de la dilución y del recuento en placa y el estudio de la parasexualidad bacteriana, por no decir ya que no todos los fundadores de la biología molecular fueron físicos (Olby, 1990).

Parece ser que para Bohr la imposibilidad de la reducción completa de la biología a la física era un principio epistémico derivado de la reflexión filosófica sobre la naturaleza de la conciencia. Así, aun cuando en la biología se pueda esperar progreso fundamental en la explicación física causal, siempre quedarán inexplicados algunos hechos básicos de la vida, lo cual es una muestra de la autonomía e irreducibilidad de la biología. Esta posición era de antirreduccionismo explicativo, porque defendía que los fenómenos biológicos nunca podrían ser explicados completamente en términos fisicoquímicos, pero Bohr era reduccionista metodológico porque creía que la búsqueda de mecanismos causales físicos y químicos era el método correcto en la biología experimental. Además Bohr creyó en la amplitud de miras de esta perspectiva: era concebible que el descubrimiento de un nuevo fenómeno biológico pudiera precipitar una nueva revolución en física (Sloan y Fogel, 2011).

Todo lo anterior nos lleva a considerar que el reduccionismo explicativo no fue una de las piedras angulares de la biología molecular, al menos en sus inicios. Pero aun podemos añadir más. Los historiadores y filósofos de la ciencia críticos con el reduccionismo ignoran que en el caso la biología molecular bacteriana también convivió el tema de la integración celular, el cual aparece bastante temprano con el balance global de las explicaciones del metabolismo central y de la síntesis de macromoléculas, culminando ello con el descubrimiento de la inhibición por retroalimentación y de la regulación de la actividad génica. Estas actividades no fueron nunca marginadas ni marginales; permanecieron centrales en el ámbito. Aun así, los hallazgos y las descripciones conceptuales a menudo fueron calificadas de visión ingenieril de la vida, porque se consideraba que tanto los atributos

holísticos de las cosas vivas como su variedad no podían ser apreciados por tales descripciones (Davis, 2003).

Por su parte, tanto aquellos autores que aceptan la influencia de los físicos en el desarrollo de la biología molecular como los que la niegan, generalmente exhiben los mismos errores de visión sobre el progreso científico. Con la finalidad de encontrar las influencias clave en una ciencia miran a los orígenes de la misma, a su infancia, y esto es una forma de visión preformacionista de la historia de la ciencia. El resultado es que es prácticamente imposible detectar cualquier influencia de los conceptos de la física en los experimentos tempranos de la biología molecular, aun cuando algunos de estos conceptos sean hoy en día indispensables. Esta aparente paradoja se diluye si tenemos en cuenta que la biología molecular actual no existía inicialmente allá por los años 30, sino que fue tomando forma de manera gradual (Morange, 1994; Judson, 1996).

Por otro lado, otros conceptos que son útiles para la comprensión y la explicación de la investigación biológica (información, retroalimentación, programas, etc.), no se han tomado prestados de la física o de la computación. En lugar de eso, son comunes a todas estas disciplinas y pueden encontrarse ya en la nueva visión del mundo que se desarrolló durante y después de la 2ª Guerra Mundial. Estos conceptos constituyen el marco en el cual tomaron forma los experimentos, las teorías y los modelos de la cada vez más molecular biología, sin olvidar el gran trabajo de los bioquímicos, los cuales más de una vez han expresado su preocupación sobre la minimización o nula atención a sus contribuciones (Davis, 2003; de Chadarevian, 1996; Morange, 1994; Olby, 1990). Fueron ellos los que aportaron las inestimables técnicas de la enzimología, cromatografía, análisis de secuencias o técnicas de seguimiento molecular. El lenguaje de la biología molecular debe más a la química y a la biología que a la física (Olby, 1990). Puede que la contribución más importante de los físicos sea simplemente estar convencidos -con cierta dosis de ingenuidad-, y a su turno convencer en su momento a los biólogos, de que el secreto de la vida no era eterno, sino que estaba al alcance del conocimiento (Morange, 1994).

El supuesto programa reduccionista de investigación de la biología molecular ha dado frutos difícilmente ignorables ni discutibles, y si bien muchos creen que la biología sintética y la biología de sistemas son una muestra de que tal programa no está aún agotado, no faltan voces que cuestionan actualmente el valor del reduccionismo como explicación y como estrategia en la investigación biológica, impresionados por las nuevas tecnologías y con la esperanza de abandonar la aproximación tradicional de la biología molecular, sin darse cuenta de que tal aproximación puede que, a la vista de lo expuesto, o no existiera como tal, o si lo hizo, no fuera tan intensa como se ha pensado.

Los éxitos de la biología molecular han sido ocasionalmente mal interpretados por individuos tanto desde dentro como desde fuera de la disciplina. Los equívocos surgen de alguna manera a partir de la creencia de que la vida ha sido desplazada desde el organismo al DNA; la complejidad es ignorada a favor de una causación ascendente que emana del DNA; y el lenguaje de las ciencias de la vida ha sido transformado a partir de expresivas analogías formales con las ingenierías. Estas dudas pueden en cierta manera estar justificadas. La biología es ahora una ciencia grande, mucho menos accesible para los amateurs que en el pasado, y menos accesible incluso para los profesionales. Pero lo que conocíamos 50 años antes está dando paso a la biología de sistemas, al modelado de los mecanismos y la integración de los elementos en cada nivel de organización, desde el metabolismo y la fisiología celular hasta la biología de poblaciones o la ecología. Esta empresa, con ambición nada sentimental, depende de instrumentos sofisticados, esfuerzos transnacionales, aproximaciones transdisciplinares y de la producción y el tratamiento de grandes cantidades de datos (Davis, 2003).

No vamos a negar que en cierto momento de la evolución de la biología molecular, ante la demanda de explicación de los fenómenos biológicos, los investigadores cayeran en la espiral de búsqueda de ir *directamente* desde tales fenómenos hasta las causas moleculares subyacentes que pudieran explicarlos, pero esto ya hace tiempo que cambió. Tampoco existió la idea, o no fue tan generalizada como se cree, durante los largos años de molecularización de la biología, de que el reduccionismo explicativo fuese la Ítaca intelectual a la que se

debía arribar. Añadamos a ello que tampoco el holismo extremo nunca ha proporcionado una metodología alternativa (Van Regenmortel, 2004).

Sin embargo, a pesar de estas evidencias todavía hay quienes hablan de la *muerte* del gen (Keller, 2000), quienes conciben la biología molecular como una simple herramienta para proporcionar los datos que la aún emergente e inmadura nueva disciplina de la biología de sistemas manejará, en aras de una mejor comprensión del funcionamiento de los seres vivos (Stotz, 2006), e incluso quienes apuntan ya directamente hacia un resurgir del organicismo debido al fallo total del paradigma reduccionista-mecanicista (Denton *et al.*, 2013). Un nuevo holismo está emergiendo, convencido de que la biología está saliendo de una larga fase de reduccionismo, cuando en realidad lo más apropiado es decir que el biólogo molecular está *abandonando cierta forma de reduccionismo* (Morange, 2001, 2006).

4.4 CONCLUSIONES

La genética clásica se estructuró alrededor de dos formas de conocimiento, el teórico y el práctico, mutuamente relacionadas, y construyó todo su aparato alrededor de una entidad abstracta, el gen, el cual era el poseedor de las características fenotípicas de los seres vivos. Este reduccionismo genético, que no determinismo genético, fue usado como herramienta para intentar explicar toda una serie de fenómenos biológicos, entre ellos el del desarrollo embrionario. El conflicto, y por ende el debate reduccionista, empieza cuando el análisis filosófico y científico confunde el éxito de la genética molecular con el éxito de la genética clásica y asimila el concepto de gen molecular al de gen mendeliano. Sin negar que este debate haya sido prolífico y que ha ayudado a dar entidad a la filosofía de la biología, no debemos olvidar que partió de una concepción equivocada de lo que fue la genética clásica, por lo que en su momento no se vió que en realidad sólo existe una genética, la molecularizada, que ha englobado (no canibalizado) a la genética clásica. Hemos podido ver como ambas genéticas responden a reglas y a principios fundamentales diferentes, la segregación de los alelos para la genética clásica y los de la física de macromoléculas para la genética molecular (y biología

molecular por extensión), a la vez que hemos defendido que son estos últimos los que fundamentan a los primeros. En efecto, las reglas fundamentales de la física macromolecular amplían el horizonte explicativo de los niveles superiores de la organización, lo cual no quiere decir que tengamos explicaciones moleculares-celulares para todos los fenómenos superiores.

Nadie puede negar que la biología molecular es una ciencia convincente. La primera razón para que así sea descansa en sus simples y pedagógicos modelos. Estos modelos no son una manera de popularizar la ciencia, sino que consisten en una de las herramientas básicas usadas por los biólogos moleculares en su trabajo diario. Ellos hacen atractiva la biología molecular. Estos modelos son convincentes porque la lógica que los inspira y la imagen del mundo biológico que revelan están en armonía con el retrato del mundo presentado por los medios y otras disciplinas. Explicar el funcionamiento de los organismos en términos de información, memoria, código o mensaje implica usar un lenguaje y un conjunto de imágenes que familiar para la mayoría (Morange, 1994).

Por otro lado el hecho de que la ignorancia sobre lo que constituía los fenómenos vitales fuera un escándalo intelectual, y que la física fuera considerada el modelo para intentar naturalizar los fenómenos orgánicos, no es razón suficiente para calificar estas ambiciones como reduccionistas, al menos en el sentido en el que lo expresan los holistas. La biología molecular no es el resultado de un programa reduccionista *sensu stricto* sino un intento de enmienda de la biología empleando la epistemología de la física como modelo. Ya hace tiempo que tenemos muy claro que el conocimiento completo de un organismo no emergerá del descifrado de su información genética. Las descripciones informacionales han perdido gran parte de su valor heurístico y han sido exitosamente reemplazadas por las descripciones de los mecanismos moleculares implicados (Morange, 2008). Mantener actualmente que la biología molecular es eminentemente reduccionista niega la evidencia de la evolución de la disciplina, por no hablar ya de la posibilidad de desmerecer o de no reconocer una de las transformaciones más importantes de la ciencia del siglo XX. La revolución molecular en la biología fue el resultado de un cambio de posición, desde la pura descripción de las

características de la materia viva hacia la descripción causal de la mayoría de los mecanismos fundamentales implicados en el funcionamiento celular y la herencia.

Pese a que es evidente que ha habido una influencia mutua entre la física, la química y la biología, y que incluso hay que aceptar que la descripción en términos moleculares de los conceptos de gen, mutación, especificidad y desarrollo representan una forma de reducción, también hay que considerar que todas estas descripciones presuponen la estructura organizada de la célula. Una cadena de ácido nucleico no tiene significado para los biólogos sin la maquinaria celular en la que esta información es expresada (Olby, 1990). El hecho de que en todo ello la célula, como unidad fundamental de la materia viva, haya vuelto a ocupar el lugar central que le corresponde en la explicación, implica que la nueva biología molecular de la célula claramente represente una explicación interniveles del fenómeno viviente, con descripciones e interpretaciones localizadas en diferentes niveles de organización (Darden y Maull, 1977; Morange, 1997; Schaffner, 1993).

El estudio de los organismos superiores permitió el descubrimiento de que la vida tenía un alto grado de organización. Esto a su vez permitió el desarrollo de un nuevo paradigma que no era ni molecular, ni celular, ni fisiológico, sino algo diferente. Para explicar los fenómenos biológicos, esta nueva aproximación hizo conexiones entre el nivel molecular, la organización de jerarquía estructural de los organismos y la finalidad de su comportamiento, y este paradigma desarrollado durante algunos años implicó sólo unos pocos giros equivocados. Es indispensable para la integridad de la biología moderna no olvidarse de los niveles superiores de la organización; es decir, es necesario que los biólogos moleculares los tengan presentes para justificar qué están estudiando y cuál es la finalidad de los fenómenos biológicos (Morange, 1994).

A resultas de todo lo expuesto, consideramos exenta de fuerza la posición antirreduccionista en el estudio de los sistemas biológicos, por no decir que es difícil determinar qué podría hacerse en su lugar. Por cierto, añadamos a ello que la biología molecular no fue nunca una disciplina y, en consecuencia, está fuera de lugar lo que algunos interpretan como signos de su muerte como disciplina:

Molecular biology is not dying, but evolving. (...). The process of naturalization has been successfully achieved: the rise of synthetic biology is the sign of this achievement (Morange, 2008, pp. 39-40).

CAPÍTULO V

La necesidad del gen. Epigénesis y evolución

5.1 INTRODUCCIÓN

En un ensayo sobre la biología molecular y su influencia en el estudio de la evolución y el desarrollo no puede faltar la estrella conceptual de buena parte de la investigación biológica, el gen. Dedicaremos la primera mitad de este capítulo al análisis de este concepto y para ello expondremos las propuestas más significativas de intento de definición. Con ello no pretendemos hacer un ejercicio de retórica pura y dura, sino simplemente poner en evidencia que la falta de consenso para definir un concepto no ha sido ni es un problema, al menos en el caso que nos ocupa. Veremos cómo los diferentes autores intentan solucionar el problema, intentos que a veces caen más en posiciones puramente filosóficas en defensa de sus intereses que en posiciones estrictamente ceñidas a los hechos científicos. Al mismo tiempo también defenderemos que puede no ser necesaria ni deseable una definición consensuada de gen, dada la peculiaridad del propio concepto y la idiosincrasia de la misma biología molecular.

Por otra parte, si hablamos de los genes, creemos que es de obligado cumplimiento hablar también de aquellos procesos moleculares que acaecen *por encima* de ellos, los mecanismos epigenéticos. Primeramente los expondremos lisa y llanamente, sin aditivos, sin valoraciones filosóficas de las posibles repercusiones que puedan tener en la evolución y el desarrollo. Con esta exposición neutra pretendemos crear un punto de referencia desde el cual poder discutir, ya en el último apartado, cómo algunas corrientes del ámbito evolutivo utilizan la epigenética para justificar su oposición a la Teoría Sintética de la evolución. Esto a su vez nos servirá de hilo conductor hacia el siguiente capítulo, dedicado al análisis de la biología evolutiva del desarrollo.

5.2 TRES LETRAS HUÉRFANAS DE CONCEPTO

El concepto de gen ha dominado la mayor parte de la investigación biológica de los últimos cien años y todavía hoy en día sigue siendo un concepto central. Pero quedan lejos los tiempos en los que la biología molecular se sentía segura al disponer de un concepto, el de gen molecular, que parecía inequívoco. Es más, al contrario de lo que en un principio se supuso, los avances experimentales en el estudio del gen y de la genómica no han hecho más que complicar las cosas porque, si bien por un lado es cierto que tenemos hasta la fecha la comprensión más profunda que nunca se ha tenido de los fenómenos genéticos moleculares, por el otro, y como resultado de lo anterior, el concepto de gen molecular se ha vuelto más difuso, tanto, que actualmente muchos se preguntan qué es un gen o cuáles deben ser los criterios para que algo sea considerado un gen.

En efecto, es un hecho que los biólogos tienen en curso diferentes definiciones de gen (Knight, 2007), e incluso existe un intenso debate concretamente alrededor de una de ellas, la del concepto molecular de gen, a resultas del descubrimiento de fenómenos moleculares diversos en la maquinaria genética. Sólo por citar algunos ejemplos de tales fenómenos, tenemos la existencia de secuencias de DNA que exhiben genes solapados, la maduración y la edición del mRNA o el descubrimiento de secuencias de DNA antisentido que son transcritas a RNA pero que no son traducidas a proteínas. Como consecuencia, nos encontramos con un abanico que va desde la existencia de una correspondencia de muchos-a-muchos entre los segmentos de DNA y sus productos (RNA o proteínas), hasta una pérdida de correspondencia entre la secuencia de DNA y los productos sintetizados (como ocurre en la edición del mRNA). Por consiguiente debe abandonarse la idea de un genoma formado por genes dispuestos secuencialmente, bien delimitados y con una correspondencia absoluta de la secuencia de bases con la secuencia en sus productos⁸⁰.

80. Para adentrarse en los detalles moleculares que complican la definición de gen molecular basta con consultar cualquier manual de biología molecular. Para una consulta rápida se puede

Toda esta complicación es para algunos la confirmación de que el gen está muerto y que hay que ir más allá, hasta una comprensión post-genómica del mismo (Griffiths y Stotz, 2006; Keller, 2000, 2007), mientras que para otros se trata de un concepto en tensión (Falk, 2000) que está entre la cruz y la espada (El-Hani, 2007) y por la supervivencia del cual otros apuestan (Hall, 2001; Knight, 2007). Añadamos a todo ello la demanda de un intenso esfuerzo para identificar en el genoma sitios de expresión génica, propia de las eras de la genómica y post-genómica (Fogle, 2000), y el resultado es, cuanto menos, curioso: un concepto con crisis de estatus usado con profusión como herramienta para la investigación.

El denominado concepto clásico de gen molecular (CCGM) (Griffiths y Newmann-Held, 1999; Stotz *et al.*, 2004) refiere a un fragmento de DNA que codifica para una molécula de RNA o una cadena polipeptídica. Esta definición conlleva que el gen es concebido a la vez como una unidad estructural y funcional, e incluso como una unidad informacional, entendida esta como una extensión de la concepción funcional (El-Hani, 2007). Pero el gen molecular no es una unidad estructural. Con el mecanismo del *splicing*⁸¹ alternativo un mismo fragmento de DNA puede codificar para varios RNAs o polipéptidos; mediante las reordenaciones genómicas varios fragmentos de DNA pueden codificar para un solo RNA o polipéptido, y mediante la edición del mRNA se pierde la correspondencia entre la secuencia de bases del DNA y la de los productos sintetizados. Añadamos también que a veces hablamos de gen cuando nos referimos exclusivamente al marco de lectura de la transcripción, mientras que en otras incluimos también la región promotora cercana al inicio de la transcripción⁸². A la vez, nuestros actuales conocimientos ponen en jaque la idea de que el gen sea también una unidad funcional, porque la acción génica es dependiente del

acceder a cualquiera de las publicaciones en las que se discute el concepto actual de gen, como por ejemplo Burian (2004), Gerstein *et al.* (2007), Griffiths y Stotz (2007), Meyer *et al.* (2013), Portin (2009) o Weber (2005).

81. *Splicing*: mecanismo de corte y empalme para la eliminación de intrones (ver también nota 68, p. 157).

82. Ver nota 35, p. 73.

contexto. Así, por ejemplo, con la regulación diferencial de los genes del desarrollo se obtienen cambios en los patrones de expresión génica. El momento y el lugar del embrión en los que un conjunto de genes es activado o no depende básicamente de una regulación descendente a la cual están ellos mismos sujetos, con independencia de lo que hagan o controlen. Es más, existen numerosos ejemplos que demuestran la integración posicional y contextual de la función a todos los niveles de la organización genómica: regulación coordinada de familias de genes, *loops* de cromatina que regulan *clusters* de genes, patrones de secuencia distintivos dentro de los patrones de banda cromosómicos y regiones funcionales en los telómeros y centrómeros de los cromosomas (Fogle, 2000).

Vemos pues que el CCGM es en realidad cambiante según las circunstancias moleculares que se tengan en cuenta. Esta consideración, al mismo tiempo, nos obliga a apuntar que si bien este cierto descontrol sobre el referente de un concepto central para la biología moderna puede ser inaceptable para ciertos filósofos de la ciencia y biólogos, tal hecho no dificulta, al menos de manera claramente manifiesta, el intercambio de información entre los investigadores ni la comunicación científica en general. Los biólogos no tenemos excesivos problemas ante el concepto de gen y el contexto en que se aplica. Otra cosa distinta es que sea una obligación epistémica el análisis de aquello que exhibe conflicto, así que, en consecuencia, sigamos con ello.

Fogle (1990, 2000) sostiene que el gen es una abstracción de detalle molecular, un modelo generado socialmente para lo que se supone que es un gen, elaborado mediante las partes esperadas y los procesos a los que los empiristas lo asocian. Este gen *consenso*, como lo denomina él, que actúa mediante la producción de RNA que puede o no ser traducido a proteínas, tiene inseparablemente asociadas la función y la estructura. Incluso aun cuando los genes son meramente identificados a partir de la lectura física de las secuencias de DNA, la significancia funcional es inferida mediante la analogía con sitios moleculares que están más caracterizados y que tienen motivos organizativos similares. El CCGM es más un marco de trabajo, en el que se ignora sistemáticamente la diversidad de la arquitectura génica, que una elaboración química completa, apunta Fogle. Debido a ello es mejor concebir el

gen como una combinación de dominios de DNA (DSAT, *Domain Sets for Active Transcription*, en la terminología del autor), los cuales reflejarían todas las topologías posibles (dominios solapados, en secuencia lineal,...), diferenciándose a su vez en estos dominios los intrones, exones, operadores, promotores, etc. mediante sus propiedades estructurales y/o funcionales. En el DNA encontramos dominios, no genes como unidades, según la propuesta de Fogle, y un solo dominio podría formar parte de más de un gen.

Creemos que la postura de Fogle tiene un punto débil evidente: la posible posición constructivista ante los DSAT. Por un lado, estos conjuntos de dominios parecen ser constructos, mientras que por el otro, Fogle los asume como realistas al aceptar una correspondencia entre las estructuras del DNA y las regiones de este, como los promotores o los intrones. No obstante este autor tiene razón en un aspecto. Es habitual la búsqueda de promotores mediante la identificación en el DNA de las llamadas cajas TATA: secuencias cortas ricas en adenina y timina cuya presencia indica la posible existencia de una zona de unión de los factores de transcripción. Posteriormente, bases más adelante, los biólogos buscan posibles sitios de inicio y de final de la traducción y, si los encuentran, la secuencia de DNA así acotada se introduce en las bases de datos para la búsqueda de homologías con secuencias conocidas de genes. De esta manera se atribuye una primera posible función a un fragmento de DNA para el que de momento no se han encontrado sus productos funcionales.

A la luz de las dificultades que imponen todas estas evidencias no es de extrañar que los intentos para redefinir el concepto de gen sean incompletos en un sentido o en otro. Con frecuencia fallan por la imposibilidad de combinar los aspectos estructurales, funcionales y reguladores del genoma. Ni los límites de los genes (esto es, dónde físicamente empiezan y acaban), ni su relación con la función, ni la bioquímica de su expresión, son constantes que puedan ayudar a la formulación fina del concepto de gen molecular. No es posible ninguna clase de realismo en la representación de los genes (Fogle, 2000; Portin, 2009; Schwartz, 2000).

Una vez ha quedado clara la dificultad de tener un concepto unificado de gen molecular vayamos al otro extremo: ¿existen diferentes conceptos de gen? Muchos autores afirman que sí, porque es un concepto que inevitablemente ha evolucionado en el tiempo. Veamos a continuación las aproximaciones más relevantes.

Griffiths y Stotz, a la sazón dos de los principales defensores de la teoría del desarrollo de sistemas, sostienen que existen tres conceptos de gen. El gen *nominal* es aquel que se localiza en las bases de datos por comparativa con secuencias conocidas. Este es el tipo de gen al que Fogle se refiere como gen consenso. Otro tipo, el gen *instrumental*, es aquel que permanece tal como fue en los primeros días de la genética, como factor de transmisión de los caracteres o como objeto de estudio de los cambios poblacionales en la genética de poblaciones. Muchos de los genes instrumentales se corresponden con los genes nominales moleculares, pero la relación inversa no se cumple siempre. Por último, el concepto de gen molecular *post-genómico*, que los autores defienden como el mejor modelo para solventar el problema, refiere a colecciones de elementos de DNA que continúan teniendo el mismo papel funcional del gen molecular clásico, elaborar productos génicos, pero que no serían genes nominales, porque la manera en que el DNA es usado para elaborar tales productos no encaja con el estereotipo que se estableció en la biología molecular clásica. Los genes son cosas que se pueden hacer con el genoma, sostienen estos autores, porque lo que sea un gen depende del ambiente celular, de las interacciones con otros elementos genómicos, productos génicos y otros factores celulares. En consecuencia, el gen molecular post-genómico nos traslada desde el *gen activo* hasta el *genoma reactivo*, lo cual conlleva una perspectiva diferente del papel causal de los elementos genómicos en el desarrollo y las funciones de los organismos. No obstante, a pesar de estas consideraciones, el CCGM continua funcionando como un estereotipo para los biólogos, a pesar de que estos no tengan una respuesta mayoritaria a la pregunta de “de qué manera una secuencia particular es un gen” (Griffiths y Stotz, 2006, 2007; Stotz y Griffiths, 2004; Stotz *et al.*, 2006).

Otro autor interesante es Falk (2000), genetista e historiador de la ciencia, el cual sostiene que existen cuatro maneras de concebir a los genes. Los genes son *entidades abstractas*, variables guiadas por los principios de la segregación, recombinación y mutación, con añadidos de la genética molecular como la recombinación. Este sería el concepto de gen de la Teoría Sintética de la evolución y la entidad usada en la genética de poblaciones. Los genes son *entidades estructurales materiales* que dan lugar a una función génica. Subyacente en este concepto, y recogido también en el concepto de *cistrón* de Benzer, está la idea de Muller del gen como partícula material. Este sería, según Falk, el concepto ideal de gen para los propósitos de la ingeniería genética. Los genes son *entidades biológicas funcionales*, un derivado de la reproducción, el proceso básico de la materia viva, para los que su organización estructural es secundaria y una mera consecuencia de las constricciones históricas. En último lugar, los genes pueden concebirse como *entidades operativas genéricas*: el gen es un término meramente genérico usado para designar cualquier fragmento de DNA en el que se esté trabajando. Falk cree, en la línea del gen consenso de Fogle, que es esta última acepción pragmática la mayormente adoptada por los biólogos moleculares, porque no tiene sentido asignar al gen una base ontológica, ya que los seres vivos son sistemas complejos con un elevadísimo nivel de integración. Finalmente para Falk, el simple hecho de que las regiones de DNA estén evolucionando es una indicación de que estas deberían ser consideradas como caracteres (fenotipos) de un nivel todavía más básico que el de proteína o mRNA, y es precisamente por ello por lo que el concepto de gen está en *tensión*, la esencia de la cual radica en identificar el gen como una entidad con función conservada pero que ha ido cambiando durante la evolución.

Otra distinción en el uso del concepto de gen es la llevada a cabo por Moss (2003a, 2003b). Moss establece que la diferenciación entre *gen-P* y *gen-D*. El *gen-P* es el concepto preformacionista de gen, es el concepto instrumental usado para la predicción de los fenotipos de la descendencia, el que determina las diferencias entre fenotipos. Un *gen-P* es el conjunto de secuencias asociadas a un carácter. El *gen-D* es el recurso del desarrollo, es la unidad de transcripción que determina la

síntesis de proteína y por este motivo no es un requerimiento para el fenotipo. Según Moss estos dos conceptos de gen tan diferentes han sido confundidos durante el desarrollo de la genética molecular porque una secuencia no puede ser gen P y D a la vez.

La posición de Moss ha sido fuerte y justamente criticada por Knight (2007) y muy poco por aquellos que abogan casi exclusivamente, desde una postura más organicista, por una visión más internalista de la evolución. Según Knight, Moss introduce una distinción caso-tipo, gen-D y gen-P respectivamente, que en realidad no es otra cosa que decir, con otras palabras, que el CCGM y el concepto de alelo son dos conceptos diferentes. Para sostener esta afirmación Moss argumenta, creemos que de una manera un tanto forzada, que los alelos deficitarios en la producción de un fenotipo no pueden ser adaptativos y en consecuencia no pueden ser un recurso para el desarrollo; esto es, si un gen es D no puede ser a la vez un gen P. De acuerdo con Knight, sostenemos que es el propio Moss quien está confundiendo entre la función con papel causal (el gen-P asociado al fenotipo) y la función con efectos selectivos (el gen-D, el gen molecular conservado evolutivamente). La distinción entre gene-P y gen-D no da cuenta realmente del problema de la variedad del uso del término gen.

Por su parte Griffiths y Newmann-Held (1999) abogan por la distinción entre gen molecular y gen evolutivo, a la vez que reconocen que ambas son problemáticas. Respecto la primera, conciben a los genes no cómo DNA desnudo (*bare DNA*) sino como todos aquellos procesos moleculares que dan lugar a la producción de un producto molecular, ya sea RNA o proteína, y de ahí que definan su propuesta como el *concepto de proceso molecular de gen*. Así, en este concepto, también se incluirían no sólo las secuencias de DNA, sino también el *splicing* y la edición del RNA, e incluso las modificaciones epigenéticas que puedan afectar a la expresión génica. Con esta propuesta tan unificada y muy próxima, como veremos, a la sostenida por los defensores de la teoría del desarrollo de sistemas, Griffiths y Newmann-Held desvían el foco de atención del estatus físico de los genes para concentrarlo en el proceso en sí mismo (El-Hani, 2007).

El concepto de proceso molecular de gen no está exento de críticas. Moss (2001) sostiene que con este concepto es difícil individualizar genes y aumenta substancialmente el número de genes eucariotas a considerar debido al *splicing* alternativo. Otra crítica más contundente y desde una perspectiva rotundamente diferente nos la proporciona Dietrich (2000), al afirmar que este concepto es constructivista porque representa un intento de reorientar la genética, haciendo visible y esencial a la biología del desarrollo como campo fundamental y apropiado del conocimiento donde llevar a cabo el estudio de las unidades de la herencia. De esta forma, la biología del desarrollo deja de ser la caja negra de la ruta genotipo-fenotipo y pasa a tener por sí misma idéntica importancia que sus *inputs* (genotipo) y sus *outputs* (fenotipo). Dietrich añade que tal intento es, en esencia, una cuestión de política científica, una lucha para redefinir quién debe ser considerada una autoridad competente que legitime la reorientación de los biólogos moleculares hacia el estudio del desarrollo. El gen, además de ser un problema epistémico, resulta que también es un problema político.

Por su parte Gilbert (2000), biólogo del desarrollo y defensor de la teoría evolutiva del desarrollo, considera que simplemente se trata de diferenciar entre el concepto de gen usado en la genética de poblaciones y el concepto de gen utilizado en el estudio del desarrollo. El primero es lisa y llanamente el concepto usado en la construcción de la Teoría Sintética de la evolución, mientras que el segundo es el concepto usado en la que él denomina la *síntesis del desarrollo*, la fusión de la embriología con la genética molecular. Gilbert sostiene que existen seis diferencias básicas entre ambos usos:

Gen poblacional	Gen del desarrollo
Abstracción, sirve a propósitos matemáticos, independiente de la composición, estructura y de los mecanismos que provocan variabilidad.	Definido por la secuencia de todas sus regiones codificantes, promotoras, silenciadoras, intrónicas, etc.
Se caracteriza por su divergencia, que se manifiesta en las diferencias (fenotípicas) que causa, las cuales pueden ser seleccionadas.	Constante: gen altamente conservado y, en consecuencia, manifiesta similitud entre las diversas especies.
Explica los mecanismos de la selección natural y sexual. Supervivencia.	Intenta explicar la filogenia, las posibilidades y las constricciones en la obtención del fenotipo óptimo.

El cambio evolutivo se consigue por alteraciones en la región codificante del DNA para proteínas metabólicas o estructurales.	El gen importante es el que codifica para proteínas transductoras de señales, como los factores de transcripción o de maduración del RNA.
Se expresa en adultos en situación de competencia reproductora.	Se expresa durante la ontogenia.
Atomicidad: la acción génica es un fenómeno individual.	La acción génica es una red en la que interaccionan genes y productos génicos.

Es conveniente añadir que para Gilbert ambos conceptos de gen son indispensables y complementarios para entender el proceso evolutivo, porque los dos refieren a diferentes aspectos de la evolución y enfatizan diferentes aspectos de la estructura y función génicas. No obstante Morange (2000) matiza, con referencias experimentales, que es problemático designar a un gen como del desarrollo en tanto en cuanto, por ejemplo, la proteína para la que codifica puede a la vez estar implicada en la regulación del metabolismo y en la definición del eje principal embrionario.

Finalmente es preciso exponer brevemente dos propuestas que podríamos calificar como más funcionales que epistémicas. Por una parte Gingeras (2007) se basa en la enorme cantidad de tipos de RNAs con poco o nula capacidad codificadora descubiertos bastante recientemente, para sugerir que sea el transcrito y no el gen la unidad fundamental operativa en genética. Gingeras pretende con ello encontrar más fácilmente la conexión entre las secuencias genómicas con fenotipos (o funciones) específicos⁸³. Por otra parte, Gerstein y colaboradores (2007) definen el gen como una secuencia de DNA o RNA que codifica, ya sea directamente o a partir de regiones solapadas, para un RNA o una proteína *funcionales*. En el caso de las regiones solapadas el gen sería la unión coherente de las dos secuencias solapadas. Las secuencias reguladoras no formarían parte del gen en sí mismo, sino que serían tratadas como regiones asociadas a los genes, sin que por ello disminuya su importancia en el control de la expresión génica. Esta propuesta, tal y como reconocen los autores, pretende ser

83. Entiéndase fenotipos moleculares.

compatible con el concepto más antiguo de gen, porque el genotipo determina el fenotipo (entiéndase otra vez fenotipo molecular, bioquímico) y esto no ha cambiado con los nuevos descubrimientos: la secuencia de DNA determina la secuencia de sus moléculas funcionales.

Ante todo este esfuerzo por obtener una definición unificada de gen no faltan los que consideran, y puede que con mucho acierto, que el concepto de gen, más que un concepto difuso, es un concepto increíblemente versátil con una aplicación marcadamente precisa, una vez el contexto está totalmente especificado. Por ejemplo, podría ser suficiente decir “gen para una molécula de RNA no procesada” para indicar que se incluyen los intrones, o decir “gen para un polipéptido” para designar a aquel gen del cual se han eliminado los intrones (Waters, 2006).

Sea como fuere, da la sensación de que intentar precisar una definición de gen es como una excursión fluvial rica en meandros, porque globalmente se (per)sigue un sentido pero siempre existe algo que nos desvía. Por ello defendemos que también es lícito plantearnos otra perspectiva. Es en esta línea que diversos autores no creen necesaria la elaboración de una definición unificada, e incluso algunos consideran que ni siquiera es *deseable*, sino que lo más necesario es diferenciar entre los diversos usos del concepto de gen y usarlos correctamente en su propio dominio de investigación (Dietrich, 2000; El-Hani, 2007; Griffiths y Newmann-Held, 1999; Rheinberger, 2000).

Rheinberger (2000) es el autor que más ha explorado la posibilidad anteriormente expuesta. Desde su interesante punto de vista considera a los genes como *objetos epistémicos límite*. Estos objetos, alrededor de los cuales se organiza la investigación, tienen la peculiaridad de ser borrosos y vagos, por lo que a su entender es urgente elaborar una epistemología de lo vago y exuberante para comprender cómo se organiza la ciencia alrededor de tales objetos, en vez de intentar codificar con precisión su significado. Se trata de evaluar qué significa estar poco definido, en vez de pretender, en situaciones de tal cariz, eliminar por completo la vaguedad para conseguir implementar la precisión. Para Rheinberger, el hecho de que la propia biología molecular sea una disciplina *consistente*, híbrida en técnicas y conceptos, reforzaría la aproximación de la vaguedad, porque es en

este ambiente donde los objetos límite como el gen y los conceptos relacionados funcionan, porque son maleables y pueden ser adaptados de acuerdo con las necesidades de los diferentes contextos. Con ello el autor advierte que no está abogando por la falta de precisión en la ciencia, sino que simplemente nos pone en aviso de que debemos aprender más sobre tales consistencias híbridas, cómo acaecen, cómo funcionan y cómo evolucionan. Finalmente Rheinberger añade que pretender en la actualidad una definición unificada de gen no sería más que un ejercicio de retórica que en nada ayudaría a la solución real del problema. Los genes son objetos límite por excelencia que han sido elaborados, más que por alguna teoría, por las prácticas e instrumentos que han ayudado a crear la nueva biología. La coherencia de la biología molecular no está asociada a una estructura axiomática o a un algoritmo; está literalmente incrustada en un conjunto complejo de sistemas experimentales, cada uno con sus prácticas epistémicas genéricas que han evolucionado durante el tiempo, constriñendo las interpretaciones tempranas de una manera que ha permitido la emergencia de nuevas ambigüedades. Para prevenirnos de que no debemos esperar la llegada de ninguna bonita solución a esta tortuosa historia, así como para llamar la atención de que a veces en la ciencia un presunto referente puede ser transformado en un significativo futuro, Rheinberger parafrasea al eminente virólogo francés Lwoff afirmando que “[...] a gene is a gene is a gene” (p. 235).

Para finalizar añadamos otra consideración, que creemos que no es menor. Los más críticos con la biología molecular en general, y con la genética en particular, afirman erróneamente que existen dos clases de biólogos: aquellos que intentan explicar la complejidad de lo vivo a partir de la comprensión de los genes y aquellos que apelan a niveles ontológicos superiores. Hace ya tiempo que no quedan biólogos de la primera clase. Ya expusimos en el capítulo IV, cuando hablamos de la evolución de la biología molecular, que esta forma de reduccionismo está actualmente abandonada. Además, la dicotomía a la que hacemos mención es absurda porque son las proteínas, y no los genes, las macromoléculas esenciales para la vida. Las proteínas llevan a cabo sus numerosas funciones cuando están integradas en los niveles superiores de la organización, las

propiedades de los cuales están mayormente basados en las propias proteínas. Los genes, sean lo que sean, no son más que el recurso repetitivo que tiene la vida para proporcionar proteínas⁸⁴ (Morange, 1998), y si esto ha sido fijado evolutivamente en todas las entidades biológicas es que debe ser importante⁸⁵.

Entonces, ¿por qué son tan importantes los genes? Por varios motivos. Primero, porque son la única forma de memoria que permite que de generación en generación se pueda construir un organismo. Segundo, porque debido a que el genoma habla el lenguaje de la bioquímica, mediante la intervención sobre los genes obtenemos efectos, resultados y, en definitiva, conocimientos. El gen molecular es a día de hoy tan central en la investigación biológica como en su momento lo fue el gen clásico, porque proporciona la principal herramienta para manipular los procesos biológicos, y además lo hace con una ventaja muy clara: estas manipulaciones son hereditariamente estables y pueden llevarse a cabo en cualquier secuencia del genoma. Es precisamente esta función epistémica la que sitúa a los genes en un lugar privilegiado en la investigación biológica, y esto es independiente de la posición ontológica que se tenga respecto a ellos. Todo ello nos lleva a considerar que es factible concebir el genocentrismo de una manera pluralista, esto es, como un conjunto de estrategias de investigación más que como una empresa explicativa que considere a los genes como los poseedores de la primacía causal del fenómeno vital (Morange, 1998; Knight, 2007; Waters, 2006, 2007).

84. Creemos conveniente añadir también al RNA, cosa que el autor no cita. En la siguiente sección hablaremos brevemente de lo último que sabemos sobre el enorme e importante papel que juega esta molécula en la regulación de la expresión génica.

85. Usamos la expresión "entidades biológicas" y no "seres vivos" para poder incluir a los virus, los cuales no tienen características de ser vivo, pero usan genes propios para obligar a las células que infectan a que hagan copias de ellos mismos.

5.3 EPIGENÉTICA SIN ADITIVOS

A principios de los años 40 del siglo pasado Waddington acuñó el término *epigenética* para intentar dar una explicación de los procesos, incluyendo las posibles interacciones del entorno sobre los genes, que conducen del genotipo al fenotipo⁸⁶. Este concepto es, pues, un concepto embriológico. Para ilustrar tal efecto Waddington ideó la metáfora del *paisaje epigenético* (figura 16), formado por picos y valles que canalizan el descenso de una bola. En el inicio la bola representa el cigoto no diferenciado y al final del paisaje, el estadio último del desarrollo, el de célula diferenciada. Al principio el desarrollo exhibe múltiples posibilidades, puesto que la bola puede iniciar diversos caminos, pero conforme va avanzando se encuentra por senderos que son ya irreversibles.

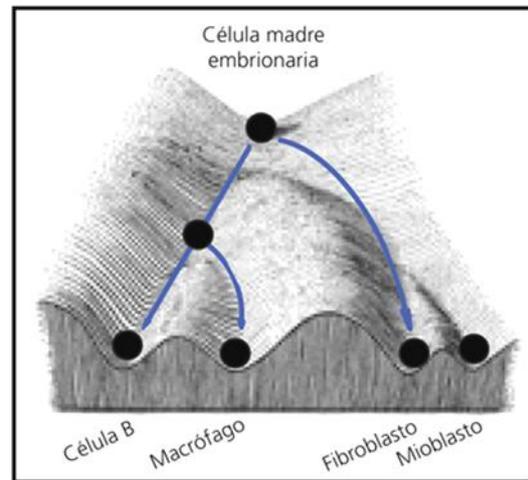


Figura 16. Paisaje epigenético: canalización del desarrollo. En: www.sebbm.com/revista/articulo.asp?id=10079&catgrupo=269&tipocom=24#. [Consulta 05-09-2014].

El desarrollo de la multicelularidad es un proceso complejo. En él, una célula inicial, el cigoto, sufre sucesivas divisiones que dan lugar a células cada vez más diferenciadas, hasta llegar a los aproximadamente 200 tipos celulares que componen un mamífero. Este es un proceso genético, pero no en el sentido determinista del término, ya que los genes por sí solos no pueden hacer nada. El desarrollo depende de los genes, de sus interacciones con sus productos y de las interacciones del entorno con todo ello, en un proceso orquestado de regulación

86. Existen otros orígenes del concepto de epigenética (Haig, 2004). Simplemente exponemos aquí el más conocido.

génica diferencial que permite a las células adquirir diferentes identidades a pesar de que tengan la misma secuencia de DNA.

En efecto, a principios del siglo 20 se constató que existían diversos tipos celulares, pero todos ellos contenían los mismos cromosomas. Esto por sí mismo ya suponía un desafío porque, si bien era desconocida la naturaleza química de los genes, estaba claro que los cromosomas intervenían de alguna manera en la herencia y el desarrollo. Durante décadas, sin saberse prácticamente nada de los pretendidos mecanismos epigenéticos, se fue elaborando el razonamiento epigenético, razonamiento que bebió básicamente de la genética y de la biología del desarrollo. No obstante es solamente a partir del empuje de la biología molecular desde mediados de los 90 cuando ha habido un enorme incremento del conocimiento epigenético, tanto, que ha llevado a algunos a calificarlo de forma idealista como *campo* más que como *fenómeno* (Allis *et al.*, 2007); e incluso hay quien sugiere a la *epigenómica* como el contexto correcto para comprender de manera apropiada la función de las secuencias genómicas (Feinberg, 2010). Sea como fuere, de momento existe una demarcación clara entre genética y epigenética, lo cual no excluye que tal distinción se diluya en el futuro dado el cariz que están tomando las cosas. Argumentaremos sobre ello en la próxima sección.

Como ya sabemos la genética se estructura, *grosso modo*, alrededor del dogma central de la genética molecular y de los patrones mendelianos de la herencia, mientras que acudimos a la epigenética para explicar patrones de herencia no-mendelianos y la diferenciación celular. Pero, ¿qué significa epigenético?, ¿cuáles son los procesos e interacciones implicados?, ¿cuáles son las preguntas a las que la epigenética quiere responder? Intentaremos dar cuenta de tales cuestiones en los párrafos siguientes y para ello es preciso, antes que nada, atender a los niveles de organización del DNA eucariota⁸⁷ (figura 17).

87. El DNA procariota (bacteriano) exhibe muy poco empaquetamiento y muchos menos procesos epigenéticos.

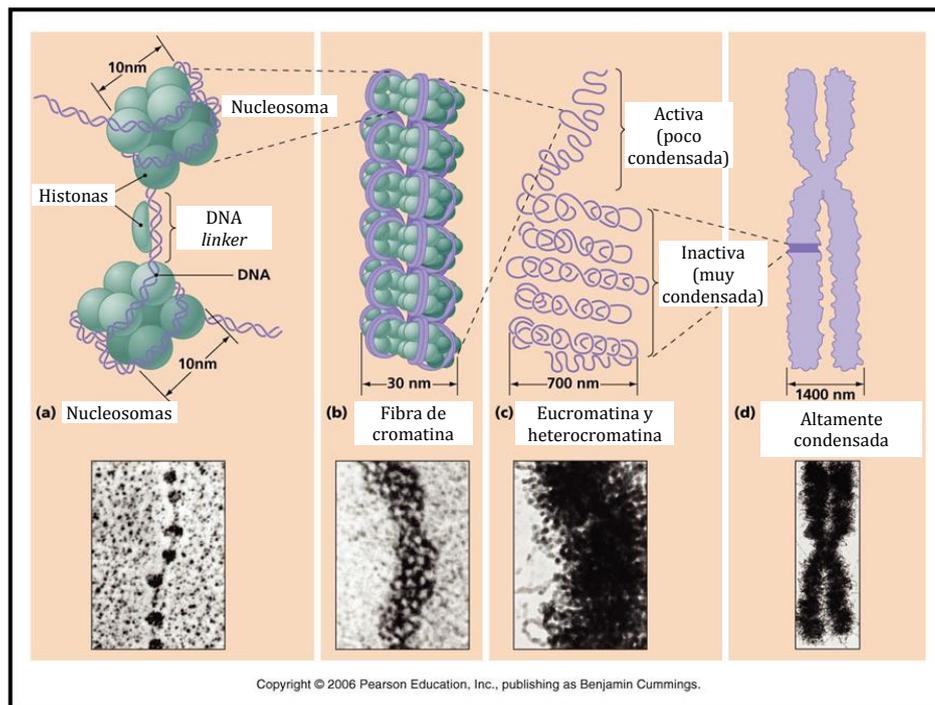


Figura 17. Niveles de empaquetamiento de la cromatina. Modificado de: http://academic.pgcc.edu/~kroberts/Lecture/Chapter%207/0703_ChromoPackaging_L.jpg. [Consulta 05-09-2014].

La molécula de DNA es larga, de 1 a 2 m, y se estructura en diversos órdenes de plegamiento mediante procesos que requieren de la participación de diversas proteínas y del consumo de energía. La asociación del DNA con proteínas recibe el nombre de *cromatina*. El primer nivel de empaquetamiento tiene lugar cuando cada 146 pares de bases se enrollan alrededor de un octámero proteico de histonas, concretamente de dos unidades de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, formando la estructura denominada *nucleosoma*. La histona H1 unida al DNA internucleosomal (*linker* DNA), que es de longitud variable (de hasta 80 pares de bases) lo estabiliza. Este enrollamiento, conocido como *collar de perlas* por su apariencia al microscopio electrónico, reduce hasta seis veces la longitud del DNA. El segundo nivel de plegamiento es el denominado *solenoides*, el resultado del plegamiento del collar de perlas sobre un armazón de histona H1 que interacciona con la molécula de H1 del nucleosoma. Esta estructura se consigue mediante la modificación química de los extremos amino terminales de las histonas del nucleosoma. Cada vuelta del solenoide contiene unos 6 nucleosomas y da lugar a

una fibra de 30 nm de diámetro⁸⁸ que supone un grado de compactación de 40 veces mayor.

No obstante, la estructura en fibra de 30 nm aún no es suficiente para dar cabida a una molécula tan larga en un espacio, el núcleo celular, de tan solo 0,05 mm de diámetro. La naturaleza exacta de los órdenes superiores de empaquetamiento no es bien conocida, pero parece implicar la formación de bucles de cromatina de un tamaño de 40 a 90 kb (kilobases) anclados a un andamio proteico. Finalmente, el grado máximo de empaquetamiento de la cromatina se obtiene con la formación de los cromosomas durante la división celular.

Clásicamente, durante la etapa del ciclo celular en la que no hay división celular, la interfase, se ha hecho la distinción entre dos formas aparentes de cromatina (figura 18). La eucromatina está formada por DNA codificante y representa alrededor del 4% del genoma de un mamífero. Es una forma de cromatina relativamente poco compactada, lo que la hace accesible a la transcripción y producción de mRNA codificantes para proteínas. Por el contrario, la heterocromatina exhibe un mayor grado de compactación y es considerada la forma inactiva de la cromatina. Forma el 96% del genoma mamífero y en ella abundan secuencias no codificantes

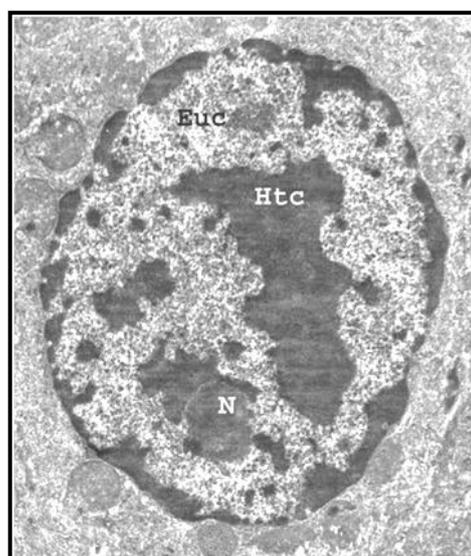


Figura 18. Eucromatina (Euc) y heterocromatina (Htc) vistas al microscopio electrónico. N: nucléolo, estructura supramolecular del núcleo donde se sintetizan los ribosomas. En: http://srvcnpbs.xtec.cat/cdec/images/stories/Biologiaencontext/Fil_conductor_Tema_%202_%20i_activitats_%28html%29/com_controlen_les_cllules_lexpressi_de_ls_seus_gens.html. [Consulta 05-09-2014].

88. Un nanómetro (nm) equivale a una mil millonésima de metro, o lo que es lo mismo, a una millonésima de milímetro.

repetitivas. No obstante, recientemente se ha constatado que la heterocromatina se transcribe a RNAs no codificantes, lo cual parece sugerir que esta es la forma de cromatina presente por defecto. Se cree, además, que la heterocromatina juega un papel clave en la organización y el correcto funcionamiento del genoma de mamíferos y plantas, e incluso que existen diversas formas de cromatina en el núcleo eucariota, por lo que algunos autores consideran artificial la distinción eucromatina/heterocromatina (Grativol *et al.*, 2012; Grewal y Jia, 2007; Pikaard y Pontes, 2007; Roudier *et al.*, 2011; van Steensel, 2011).

Existen varias definiciones de epigenética en curso (Mann, 2014; Morange, 2002) y como era de esperar, debido a lo complejo del fenómeno y a los grandes interrogantes todavía sin responder, ninguna de ellas es completamente satisfactoria. No obstante está bastante aceptada la noción molecular-mecanicista de que *la epigenética es la suma de las alteraciones de la cromatina que colectivamente establecen y propagan, desde el mismo genoma, los diferentes patrones de expresión y silenciamiento génicos* (Allis *et al.*, 2007). Obsérvese que en tal definición está implícita la idea de que la epigenética estudia los cambios heredables de la función génica que no pueden ser explicados mediante cambios en la secuencia del DNA (Riggs y Porter, 1996). Esto es importante por las posibles implicaciones del tema en aspectos evolutivos y del desarrollo, cuestión que trataremos más adelante, pero por ahora limitémonos a los hechos puramente moleculares para comprender mejor las susodichas implicaciones.

La modulación epigenética de la cromatina, que afecta al grado de empaquetamiento de esta y, en consecuencia, al grado de expresión génica, se ejerce básicamente mediante cuatro mecanismos:

- (1) Modificaciones de las histonas del nucleosoma. Las colas amino terminales de estas proteínas sufren modificaciones post-traduccionales en aminoácidos concretos, como la metilación de argininas y la acetilación y la metilación de lisinas, que activan o reprimen la expresión génica. Recientemente hay evidencias de que estas modificaciones

también intervendrían en el establecimiento de la impronta génica⁸⁹ (Weaver y Bartolomei, 2014). Existen al menos ocho modificaciones de las histonas y se han identificado hasta 60 aminoácidos susceptibles de modificación, lo que arroja un gran número de posibilidades de modificación y de respuestas funcionales potenciales, pero sabemos que no todas estas modificaciones ocurren al mismo tiempo y en la misma histona (Kouzarides, 2007).

- (2) Metilación del DNA. En los mamíferos esta modificación consiste en la adición de un radical metilo (-CH₃) en el carbono 5 de la citosina de las llamadas islas CpG, dinucleótidos de citosina y guanina que representan aproximadamente el 1% del genoma. El silenciamiento génico es mayor en tanto en cuanto mayor sea el grado de metilación. La metilación del DNA fue el primer mecanismo epigenético conocido y es de vital importancia para la reproducción y el desarrollo de los animales y plantas, hasta el punto de que la alteración del patrón de metilación es el responsable de la aparición de muchas enfermedades, entre ellas el cáncer. La metilación es también el principal mecanismo responsable de la impronta génica. El hecho de que los estados de metilación se transmitan durante la mitosis sugiere la existencia de un mecanismo epigenético subyacente.
- (3) Incorporación en el nucleosoma de variantes de las histonas. Las histonas H2A, H2B, H3 y H4 están entre las proteínas eucariotas más conservadas. Sin embargo existen muchas formas no canónicas que pueden reemplazar a algunas de las histonas estándar, provocando que los nucleosomas alternativos tengan funciones especializadas, como la de

89. Los organismos diploides con reproducción sexual poseen dos copias de cada autosoma y, en consecuencia, de cada gen. Según el tipo celular, las dos copias se expresan o no, pero existen en el genoma de los mamíferos unos 150 genes con impronta, esto es, que expresan específicamente una de las copias según el progenitor del que provengan.

formar el cinetocoro, la zona del cromosoma a la que se adhiere el uso mitótico durante la división celular.

- (4) Modificaciones asociadas a RNAs no codificantes (ncRNAs). En los últimos años ha emergido todo un universo de pequeños ncRNAs que juegan un papel fundamental en la estructuración de la cromatina, en el silenciamiento génico (mecanismo fundamental para la expresión diferencial de alelos), en el silenciamiento del cromosoma X femenino o en el bloqueo de elementos transponibles⁹⁰. Todavía se desconoce con exactitud la amplitud del fenómeno de los ncRNAs, pero sin duda alguna representa la nueva punta de lanza de la biología molecular de la epigenética debido a la importancia de los procesos celulares en los que intervienen (Amaral *et al.*, 2008; Bergmann y Spector, 2014; Creasey *et al.*, 2014; Dinger *et al.*, 2008; García-López *et al.*, 2014).

Uno de los fenómenos más relevantes controlados epigenéticamente es la existencia y el mantenimiento de la multicelularidad (figura 19). Este es un proceso complejo, especialmente en los mamíferos, y en definitiva el hilo conductor que une a todos los eucariotas pluricelulares, por lo cual no es descabellado pensar en la existencia de algún *código epigenético* subyacente. No obstante queda todavía mucho por conocer y la mera existencia de doscientos tipos celulares diferentes, o lo que es lo mismo, de doscientos *epigenomas*, no justifica que tal código exista, entre otras cosas porque hasta la fecha no está claro en qué medida las modificaciones epigenéticas son estables. Aún no tenemos reglas epigenéticas claras y no sabemos si estas realmente existen. Así, por ejemplo, de la pérdida de histonas como resultado del envejecimiento podríamos esperar un aumento de la expresión de todos los genes, sin embargo Hu y colaboradores (2014) demuestran que en la levadura, mientras tiene lugar el

90. Esto es importante porque el genoma de mamífero contiene un 96% de DNA no codificante, formado mayoritariamente por transposones y secuencias altamente repetitivas cuya desregulación da lugar a activaciones o inactivaciones no deseadas de genes. Ver también nota 74 (p. 166).

aumento de la expresión de algunos genes, también se produce la disminución de la expresión de otros. No obstante sí que hay consenso en que la *combinación y/o acumulación* de modificaciones covalentes y no covalentes genera estados en la cromatina, o *estados epigenéticos*, que se mantienen estables durante cierto tiempo y se propagan. Las evidencias experimentales sugieren que una sola modificación no se corresponde con un único estado epigenético (Allis *et al.*, 2007). Paralelamente existe otro dato que abre dudas sobre el grado de fiabilidad de la herencia epigenética y, en consecuencia, sobre su implicación en la evolución del desarrollo. Así, mientras que la tasa de error en el DNA es de 1 entre 10^7 - 10^8 pares de bases, la tasa de error de la metilación es enormemente alta, de 1 entre cada 25 sitios. Esta falta de estabilidad entra en contradicción con la necesaria suficiente estabilidad de la información genética a largo plazo para que tenga lugar el fenómeno evolutivo.

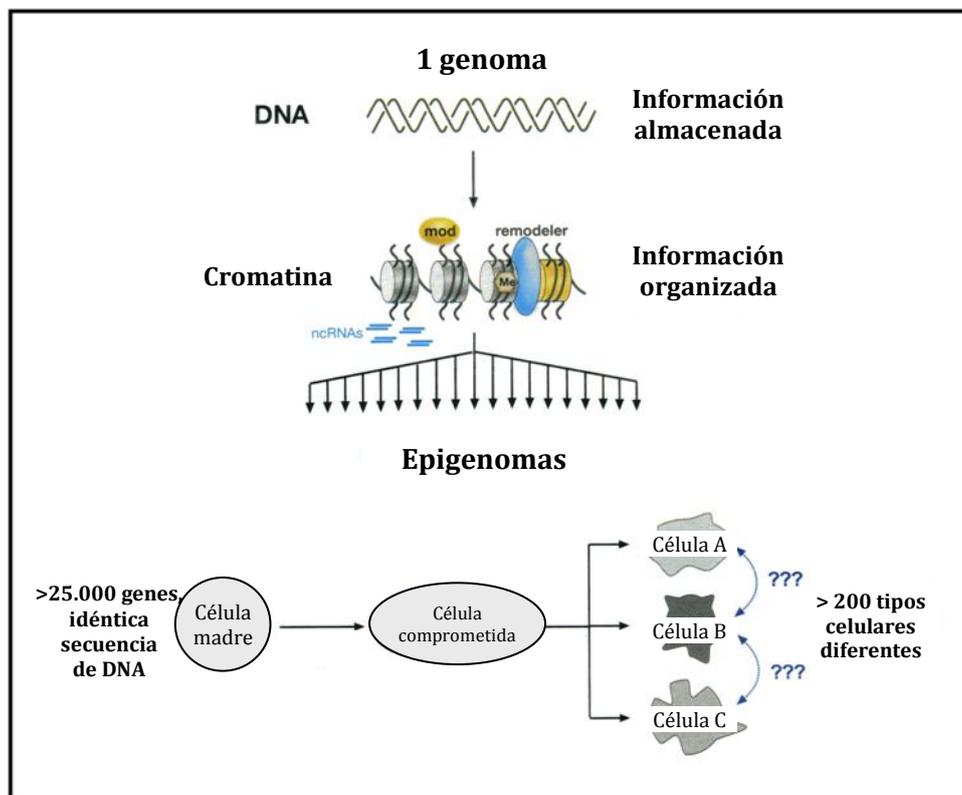


Figura 19. Genoma y epigenomas: esquema simplificado de la relación conceptual entre la secuencia de DNA, invariable y constante en un individuo, y los estados epigenéticos y la multicelularidad (modificado de Allis *et al.*, 2007).

La relación entre las modificaciones epigenéticas y algunas enfermedades es otro aspecto que también está más allá de cualquier duda razonable, por lo que la medicina molecular tiene aquí un nuevo y amplísimo campo de estudio con fuertes implicaciones sociales. Así, enfermedades complejas como el síndrome ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalía facial), la diabetes tipo II, el cáncer y algunas enfermedades autoinmunes, podrían ser el resultado de la suma de alteraciones genéticas y epigenéticas (Esteller, 2007; Feinberg, 2010; Moarefi y Chédin, 2011; Rodenhiser y Mann, 2006).

Otro aspecto central en la investigación epigenética es entender cómo los factores ambientales, como la alimentación o los contaminantes, que se sabe pueden alterar los niveles de enzimas modificadores de la cromatina, se traducen en señales biológicamente relevantes. Por ejemplo, se ha demostrado en ratones que la alimentación tiene efecto sobre el establecimiento de señales epigenéticas; concretamente la ingesta de nutrientes ricos en grupos metilo, como el ácido fólico o vitaminas del grupo B, o del contaminante bisfenol A (abundante en los plásticos), pueden alterar la expresión génica, especialmente durante las primeras etapas del desarrollo, cuando el epigenoma se está estableciendo. (Dolinoy *et al.*, 2006, 2007; Waterland y Jirtle, 2003). También el establecimiento de la futura reina en la larva de abeja viene condicionado por la alimentación (Kucharski, 2008). Asimismo hay constancia de modificaciones epigenéticas en plantas sometidas a estrés ambiental (Grativol *et al.*, 2012). No obstante es importante insistir en que, además de la necesidad de mucha más investigación, el control epigenético requiere de un intrincado balance de múltiples factores, y esta interacción funcional no es siempre exactamente restablecida después de cada división celular. Esto supone una diferencia importante con la genética, donde las mutaciones se propagan establemente (Allis *et al.*, 2007).

Los fenómenos genéticos y epigenéticos están íntimamente relacionados e inherente a ambos es su propagación a través de la división celular, la cual también comprende la línea germinal si las mutaciones ocurren en ella. En el caso de otras - a menudo demasiado fácilmente clasificadas modificaciones epigenéticas-, no sabemos de qué manera estas reflejan solamente una pequeña respuesta

transitoria a los cambios del ambiente externo o contribuyen significativamente a las diferencias fenotípicas que puedan ser mantenidas durante muchas, pero no indefinidas, divisiones celulares somáticas y puedan ocasionalmente afectar a la línea germinal (Allis *et al.*, 2007).

A pesar del gran avance de las últimas décadas en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos, queda muchísimo por hacer. Por ejemplo, no hay duda de que las modificaciones de las histonas son procesos epigenéticos clave y que el estado de la cromatina puede ser memorizado⁹¹ y heredado. La cuestión es ¿la memoria heredada de un estado concreto de la cromatina es anterior a las modificaciones o simplemente estas modificaciones implementan la memoria una vez esta memoria ha pasado a la descendencia? (Kouzarides, 2007). Esto es una

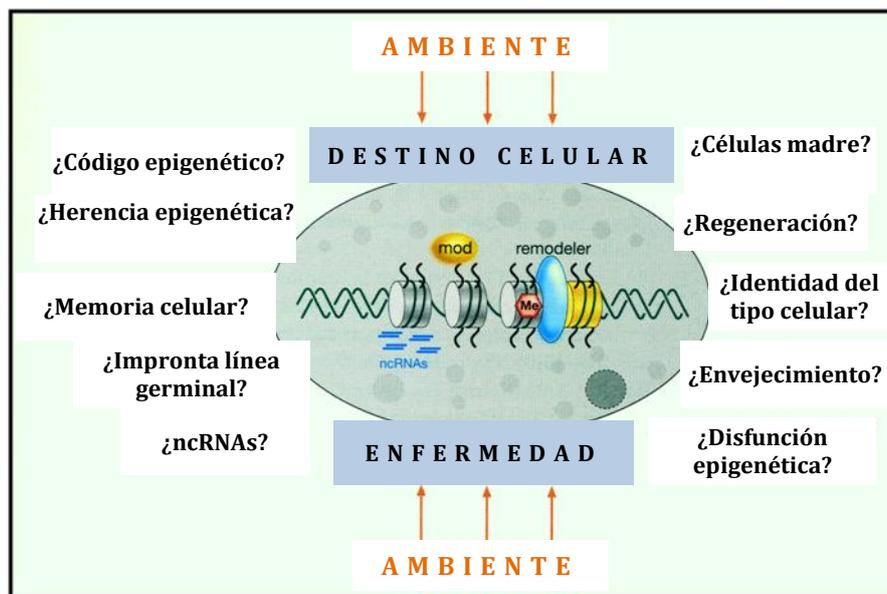


Figura 20. Principales cuestiones por dilucidar de la investigación epigenética (modificado de Allis *et al.*, 2007).

91. La cromatina es una estructura dinámica. Se entiende por estado de la cromatina a la estructura que esta presenta en un momento dado, expresada como la relación entre la cantidad de eucromatina, heterocromatina constitutiva y heterocromatina facultativa. La facultativa es heterocromatina que puede transcribirse o no en función del momento del ciclo celular en el que se encuentre la célula. Un ejemplo de ello es la formación del corpúsculo de Barr por la condensación e inactivación de uno de los dos cromosomas X en las células humanas femeninas.

muestra de que la epigenética tiene abiertas no sólo grandes cuestiones (figura 20), sino también tiene que consensuar, desarrollar y consolidar métodos, incluyendo la utilización de organismos modelos. No hay nada cerrado y queda mucho por debatir, no sólo en cuanto a los aspectos puramente moleculares o técnicos, sino también en la repercusión filosófica que potencialmente estos puedan tener.

5.4 LA TENTACIÓN NEO-LAMARCKISTA

Empecemos con dos citas:

Even with our greatly improved knowledge of epigenetic mechanisms today, there is little, or no, novel support for Lamarckism (Allis *et al.*, 2007, p. 54)⁹².

[...] the mechanisms underlying epigenetic inheritance [...] are clearly incompatible with the tenets of the Modern Synthesis, which denied any significant role for Lamarckian and saltational processes (Jablonka y Lamb, 2008, p. 389).

Estas dos citas ilustran significativamente y en muy poco espacio el título de esta sección, trasladándonos directamente a la polémica en cuestión, la cual gira concretamente alrededor de la propuesta de las nuevas adalides del lamarckismo, Jablonka y Lamb (1995, 1998a, 1998b, 2002, 2005, 2007, 2008). Expondremos los elementos centrales de su pensamiento y los discutiremos desde la óptica de la Teoría Sintética de la evolución. A fin y efecto de evitar repeticiones, no volveremos a exponer los aspectos moleculares problemáticos expuestos en la sección anterior. En este sentido, al leer la propuesta de estas autoras, inevitablemente nos daremos cuenta de que han montado su propia teoría evolutiva otorgando intencionadamente mucha fuerza a una dimensión, la epigenética, que por el momento está plagada de enormes dudas.

92. Allis es un prestigioso biólogo molecular de la Rockefeller University y uno de los popes de la epigenética.

En esencia Jablonka y Lamb parten de la distinción entre *herencia dura* y *herencia blanda* realizada por Mayr. La primera es aquella que es inmodificable, y supone la transmisión vertical del DNA y de sus mutaciones pre-adaptativas. La segunda se basa en la idea de que el ambiente o los errores internos pueden alterar el material genético y pasar tales alteraciones a la descendencia. Los neo-lamarckistas más radicales se basan en este último caso para defender la herencia de los caracteres adquiridos, lo cual dista mucho de lo que Mayr pensaba. Los biólogos moleculares de la epigenética *no sostienen* que los caracteres adquiridos puedan ser directamente transmitidos a la descendencia, que es lo que Lamarck sostenía, y mucho menos sin la participación de los mecanismos genéticos.

Jablonka y Lamb defienden que la herencia está conformada por cuatro dimensiones. La genética es la primera dimensión de la herencia y de la evolución, y es el sistema fundamental de transferencia de información biológica y un elemento central para la evolución. Sin embargo añaden que a esta dimensión, sobre la que se sostiene el neodarwinismo, se le pueden incorporar otras tres fuentes de variación heredable (blanda) no basadas en el DNA -herencia epigenética, herencia conductual y herencia simbólica-, sobre las que también podría actuar la selección natural pero sin ser esta ciega a la función, porque algo en la variación es inducido o adquirido como respuesta a las condiciones del entorno. Las autoras sostienen concretamente respecto a la herencia epigenética que esta se basa en cuatro mecanismos celulares diferentes, tres de los cuales forman, conjuntamente con el sistema genético, parte de la memoria celular: los *bucles de retroalimentación de automantenimiento* (memoria de la actividad génica), la *herencia estructural* (memoria arquitectural), los *sistemas de marcaje de la cromatina* (memoria cromosómica) y una forma de RNA no codificante, los *RNA de interferencia* (silenciamiento génico). Estos cuatro mecanismos conformarían lo que denominan *sistemas de herencia epigenéticos* (EISs).

Según Jablonka y Lamb estos sistemas de herencia blanda suponen un desafío lamarckista a la Síntesis en tanto en cuanto son sensibles a la influencia del ambiente, sensibilidad que se traduce en la generación de variación no-genética heredable. Son *procesos instructivos* de generación de variabilidad, antiquísimos,

posiblemente anteriores a la aparición de la pluricelularidad, y muy probablemente elementos clave en la evolución de las ontogenias y en las grandes transiciones evolutivas, que han contribuido a la adaptación, dirigido la evolución, iniciado la especiación y constreñido la evolución del desarrollo, y todo ello sostenido, según ellas, por un gran número de pruebas aportadas en los últimos años por todas las ramas de la biología (Jablonka y Lamb, 2005, 2007), visto lo cual no nos ha de extrañar que afirmen rotundamente que “There are winds of change in evolutionary biology [...]” (2008, p. 389). Estos vientos de cambio son la señal de que está emergiendo una *nueva* Síntesis que desafía al neodarwinismo genocéntrico porque (2005):

- (1) Hay más en la herencia que los propios genes.
- (2) Algunas variaciones hereditarias no ocurren al azar.
- (3) Alguna información adquirida es heredada.
- (4) El cambio evolutivo proviene tanto de los procesos instructivos como selectivos.

Hasta aquí, la esencia de la propuesta de Jablonka y Lamb. Vayamos ahora a exponer algunas objeciones, empezando por dos temas menores.

Si leemos los escritos de estas autoras abundan las expresiones “podría ser”, “puede ser” y “posible”, especialmente en su libro *Evolution in four dimensions* (2005), lo cual es curioso si atendemos al hecho de que a su vez afirman que existen numerosas evidencias experimentales, recogidas posteriormente en una extensa tabla (Jablonka y Raz, 2009), que provienen especialmente de los EISs. Creemos que el número de evidencias experimentales que supongan un apoyo a cualquier propuesta y el uso de expresiones de tipo hipotético son magnitudes inversamente proporcionales, y más si algunas de estas evidencias están más que cuestionadas.

Constatamos también que lo que los biólogos moleculares conciben como epigenética difiere del concepto que las autoras tienen. Su concepto es mucho más amplio y no se limita exclusivamente a las modificaciones de la cromatina y al

papel de los RNA de interferencia. Ello está en consonancia con la idea, ya apuntada también anteriormente, de que no existe un significado unívoco del concepto, pero las autoras deben de considerar que cuanto más inclusivo sea el concepto, mejor para los propósitos de su tesis. Sigamos ahora con las consideraciones más substanciales.

Muy habitualmente aparecen en textos de filosofía de la biología mensajes sobre venideras *revoluciones* gracias a sorprendentes *hallazgos*. Léase, sino, el artículo de Strohman (1997) en el que vaticina una revolución -kuhniana nada menos- del paradigma evolutivo gracias a la epigenética y a la biología del desarrollo. Estas proclamas son una constante debido claramente a la propia idiosincrasia de esta ciencia: un cuerpo de conocimientos mucho menos unificado que el de las ciencias físicas. En su momento fueron sorprendentes hallazgos los priones, la metilación del DNA y el descubrimiento del operón *lac*, incluso hoy en día nos sorprendemos ante el panorama de los RNAs no codificantes. Pero esta ciencia nos enseña que lo que antes nos asombró, lentamente se va ubicando dentro de la estructura de la propia ciencia. Lo verdaderamente difícil es decir por adelantado qué consideramos como revolucionario si nos alejamos de los casos extremos. Es más, en la biología se generan situaciones en las que desde una fase inicial de descubrimiento se hacen afirmaciones contundentes sobre el funcionamiento de algo, propias de la misma sorpresa del descubrimiento, y conforme se van incrementando los detalles mecanicistas, o estas afirmaciones tienen que matizarse mucho, o la importancia del descubrimiento viene a menos y se convierte en una pieza más de la estructura de la ciencia, o hasta incluso ocurre que la explicación del hecho en cuestión acaba siendo aproximadamente cierta o solamente cierta para casos especiales (Godfrey-Smith, 2007). Por eso no es arriesgado afirmar que la prudencia no es una mala estrategia.

Otro aspecto relevante es la amplitud con la que Jablonka y Lamb conciben la herencia y como relacionan todo ello con la evolución y el desarrollo. Conceptualmente podemos admitir la distinción entre herencia basada en el DNA y la no basada en el DNA, y es evidente que una célula hereda mucho más que material genético. Pero Jablonka y Lamb consideran que se ha puesto demasiado

peso explicativo en los genes, al mismo tiempo que se han ignorado en exceso las influencias epigenéticas, ambientales y culturales en la formación de los fenotipos. Este aspecto las hace cercanas a los defensores de la teoría del desarrollo de sistemas⁹³, los cuales esgrimen una radical propuesta que parece construida expresamente a prueba de constatación experimental (Weber, 2005). No obstante puede que tengan razón en una cosa: no se construye sólo un organismo desde los genes; existen otros muchos factores causales. Pero lo que importa es preguntarnos sobre cuáles son los factores responsables del desarrollo *evolutivamente relevantes*, y de momento los genes llevan la delantera. Es probablemente una equivocación pensar que el rango potencial de variación fenotípica atribuible a causas ambientales o mecanismos epigenéticos es cercano al rango de cambios potenciales que podrían surgir a partir de diferencias en la secuencia de DNA. Si hay factores ambientales que pueden causar un rango comparable de diferencias fenotípicas, estos factores generan cambios tan drásticos que no son heredables y la afirmación contraria no está apoyada por las evidencias empíricas actuales (Weber, 2005).

A su vez Jablonka y Lamb (2002) sostienen que el darwinismo y el lamarckismo son *iguales* a la luz de la epigenética, porque no existen criterios simples para diferenciar entre fenómenos genéticos y epigenéticos, a pesar de que podamos diferenciar entre herencia basada en el DNA y no basada en el DNA. Pero resulta bastante incomprensible que luego afirmen que la epigenética tiene que ver con los sistemas e interacciones que conducen a un fenotipo predecible y funcional y reporten una serie de ejemplos estructurales, ambientales y *dependientes de los genes* que lo harían factible. ¿Por qué a esto lo denominan epigenético en vez de genético? Que podamos admitir la diferencia conceptual entre herencia genética y herencia epigenética -entendida esta última tal y como la explicamos en el apartado anterior- no significa que la segunda sea un componente añadido e inexplicable desde la primera. No obstante, si esto último se demostrase cierto en

93. Ver p. 239.

un futuro y se quisiera incorporar esta nueva dimensión a la Síntesis, por aquello de la defensa que hacen de la existencia de una dimensión lamarckista en el neodarwinismo, sería de obligado cumplimiento el estudio de esta dimensión en el seno de las poblaciones. Sin embargo todavía no existe ni rastro de ninguna teoría epigenética de poblaciones.

Puede que el aspecto neurálgico de la tesis de Jablonka y Lamb sea su defensa de la adquisición heredable de caracteres inducidos por el ambiente. En otras palabras, su principal problema con la Síntesis radica en la importancia que esta otorga al carácter aleatorio y no adaptativo de las mutaciones. Decimos que las mutaciones son *aleatorias* porque no están dirigidas a producir un efecto concreto en la población, y son *pre-adaptativas* porque ya están presentes en algunos individuos de la población antes de que actúe la selección natural. Esto es diferente del hecho de que ya no es tan aleatorio que algunas regiones del DNA, los llamados *puntos calientes*, tengan una mayor tasa de mutación. Así, por ejemplo, la tasa de mutación es mayor en el DNA mitocondrial que en el DNA nuclear porque, entre otras razones, el primero no está protegido por proteínas del tipo histona, lo cual lo convierte en una diana más propensa a la acción mutagénica de los radicales libres generados durante el metabolismo oxidativo mitocondrial, y también porque los sistemas de reparación del DNA mitocondrial son menos eficientes que los correspondientes para el DNA nuclear. Otro ejemplo sería la propensión de la maquinaria de replicación del DNA a añadir pares de bases C y A en regiones con secuencias repetitivas CA.

Jablonka y Lamb se apoyan para la discusión de este aspecto en el trabajo de Cairns *et al.* (1988), el cual sugería la posibilidad de la existencia de *mutaciones adaptativas* en bacterias bajo condiciones de estrés ambiental. Pero las autoras sospechosamente ignoran el test de fluctuación de Luria y Delbrück⁹⁴ mediante el cual se demostró, de manera irrefutable, la naturaleza espontánea y no adaptativa de las mutaciones bacterianas. Aunque aquí no es el lugar de explicar los entresijos

94. Ver p. 179.

de los experimentos de Cairns y de las secuelas que levantaron, añadamos que nuestras autoras ignoran trabajos posteriores del propio Cairns y colaboradores (Foster, 2004) que descartan la naturaleza dirigida de tales mutaciones, e incluso hacen caso omiso de otros resultados experimentales (Hendrickson *et al.*, 2002; Stumpf *et al.*, 2007) que demuestran la acomodación de la hipótesis de Cairns dentro de la teoría de las mutaciones contemplada en la Síntesis. Paralelamente, en tanto en cuanto está cuestionada fuertemente la existencia de mutaciones adaptativas en respuesta a cambios ambientales, también es altamente improbable que hayan evolucionado los mecanismos mutadores productores de tales mutaciones, y más si tenemos en cuenta que el carácter adaptativo de las mutaciones depende de un conjunto complejo de factores ambientales internos y externos que no son estables ni homogéneos espacial y temporalmente (Merlin, 2010).

Por su parte Haig (2007) concede que la epigenética permita la herencia de caracteres adquiridos, reconociendo que esto supone cierto grado de herejía. Si por ejemplo, una dieta rica en folatos causa epimutaciones en la línea germinal y estas pasan a la descendencia, entonces ha sido heredado un carácter adquirido. Sin embargo, si esta epimutación es simplemente un carácter adquirido por el mecho hecho de haber sido inducida por el ambiente, entonces también será un carácter adquirido cualquier mutación en la secuencia del DNA debida a la exposición a un mutágeno. En tal situación la herencia de caracteres adquiridos no contradice para nada la asunción central de la Síntesis, la herencia con modificación.

En relación con lo anterior Jablonka y Lamb afirman una y otra vez que se tiende a ignorar o subestimar el poder de los mecanismos epigenéticos porque la concepción heredada del neodarwinismo -así lo llaman- ha exagerado la idea de que solamente la secuencia de los genes es la responsable del enorme número de posibilidades genéticas. Sostienen que no es necesaria una traducción inversa (de proteína a DNA) ni nada por el estilo, porque los cambios heredables relevantes serían los ocurridos en las regiones reguladoras. En el caso de que existiera esta traducción, el cambio adaptativo ocurriría solamente en los raros casos en los que

la relación gen-proteína-carácter fuese muy simple. Para Godfrey-Smith (2007, p. 435) esta postura es simplemente un ejemplo de las maneras que tienen Jablonka y Lamb de poner “[...] pressure on mainstream habits of thought by putting pressure on the ways people think about the primacy of sequence properties”, y añade que si asumimos que el origen de los seres vivos parte desde lo más básico del mundo abiótico, entonces el establecimiento de las secuencias proteicas que permitan la vida y el desarrollo es un duro problema que justifica que el foco explicativo recaiga sobre las propiedades de la secuencia génica. Creemos que con ello Godfrey-Smith no está negando que la variación en la secuencia reguladora no sea importante, sino que lo que está criticando es el punto de vista de que como hasta la fecha no se ha descubierto aún ningún código de proteína para la producción de una secuencia específica de DNA, se disminuya el papel causal de esta última y se traspase este a la región reguladora. Lo que actualmente sabemos es que tanto las variaciones reguladoras como las codificantes son importantes para la evolución de los seres vivos.

Finalmente, dejando ya de lado que en ningún momento articulan una teoría de cómo el funcionamiento orquestado de todos los mecanismos epigenéticos ha podido influir en la evolución y el desarrollo, Jablonka y Lamb (2005) usan experimentos mentales para demostrar cómo la herencia epigenética puede contribuir a la evolución, y ciertamente esto es fácil de imaginar: un cambio en una marca de la cromatina da lugar a una mejora fisiológica en el desarrollo que permite a los fenotipos una ventaja selectiva, y si añadimos a ello la herencia de esta variante bajo la regla de la genética de poblaciones, el resultado es un cambio evolutivo. Sin embargo esto es altamente especulativo y la realidad no va en la dirección en la que ellas están presionando: existen evidencias de que la variación epigenética es dependiente y está bajo control de la variación genética (Dickins y Rahman, 2012; Richards, 2006).

5.5 CONCLUSIONES

A lo largo de los párrafos precedentes se ha ido dibujando la situación actual: el concepto de gen, fundamento vertebrador de gran parte de la biología moderna está en crisis de identidad, y a todo ello se añade que está sometido a otra forma de control de su expresión diferente al control directo ejercido por los promotores y los metabolitos del ambiente estrictamente intracelular. Además, por si fuera poco, todo ello interviene en la génesis, la evolución y el funcionamiento de los seres vivos.

No obstante todo sigue funcionando. Desde la diversidad de definiciones podemos continuar hablando de genes sin temor a que se desmorone la biología molecular, y su utilidad como entidades para producir efectos, para investigar, está más que contrastada. Frente a las voces alarmistas que proclaman que el gen está muerto porque no tiene definición precisa, están los que día a día continúan usándolo como herramienta de trabajo y, por qué no, como recurso explicativo importante, que no único. Es un concepto que ha ido evolucionando y su uso depende del contexto en el que se encuentre, y esto es muy fácil de comprender. Otra cosa muy diferente es que no guste que algo tan poco preciso sea una de las piedras angulares que sostiene el entramado de una ciencia. Y es precisamente aquí donde radica su gracia, la biología tiene estas cosas. La excepción, la anormalidad, la contingencia, la complejidad y lo difuso forman parte de su esencia, al igual que ocurre con las reglas precisas de intercambio de electrones en una reacción metabólica.

La existencia de los mecanismos epigenéticos no comporta para nada una devaluación de la importancia causal de los genes. La función génica es una precondition para que exista algo por encima de la misma, eso es evidente. Con ello no estamos diciendo que no puedan existir leyes de transformación epigenéticas u otro tipo de memorias celulares que medien entre el genotipo y el fenotipo. Lo que sostenemos es que de momento nada de esto está substanciado y en consecuencia defender que hay que ir más allá de la Síntesis es ir demasiado lejos. Ello no significa, tal y como justificaremos en el siguiente capítulo, que la

Teoría Sintética no pueda retocarse para acomodar lo que vaya apareciendo si con ello aumenta el calado explicativo de la misma.

Igualmente, dado el estado actual de conocimientos, es ir demasiados lejos al defender el carácter lamarckista de la epigenética. Es simplemente falso asociar epigenética con lamarckismo en base a la herencia de los caracteres adquiridos, algo en lo que no cejan los que quieren una nueva teoría evolutiva. No hay que olvidar que para Lamarck existe en los seres vivos un impulso hacia el perfeccionamiento que, bajo la inducción del ambiente, recompensa al ser vivo con una mejora, y es por ello que el lamarckismo se nos antoja atractivo: recompensa el esfuerzo y nos impregna de teleología evolutiva. Otra cosa muy distinta es aceptar que los mecanismos epigenéticos son sensibles a los estímulos ambientales -faltaría ver cuáles son los mecanismos implicados en la transducción de estas señales- y que su herencia puede ser una forma poco elaborada de plasticidad fenotípica. Sea como fuere, la verdad es que por ahora ni la herencia epigenética ni su importancia en el proceso evolutivo son cosas que estén muy claras.

Finalmente, Morange (2002) se pregunta por qué la epigenética está actualmente tan ligada al estudio de la modificación de la actividad génica por modificación de la cromatina. Sugiere que es porque por el momento es muy difícil de integrar explicativamente los diferentes aspectos implicados en tal regulación: el papel de los factores de transcripción, las diferentes modificaciones epigenéticas, la estructura de la propia cromatina y la posición de los genes en el núcleo, aspecto este último que considera será muy importante. Cuando sea posible integrar todo ello, Morange sospecha que la epigenética desaparecerá porque estos conocimientos estarán integrados y serán omnipresentes en las prácticas e ideas de los genetistas. Mientras esto no ocurra, la epigenética será siendo usada en sentido vago solamente para enmascarar la ignorancia sobre la relación entre el genotipo y el fenotipo (Morange, 2006).

CAPÍTULO VI

Evolución y desarrollo: siempre en clave de polémica

6.1 INTRODUCCIÓN

Los estudios de la evolución y del desarrollo de los seres vivos se han mantenido separados durante la mayor parte del siglo XX. Ya expusimos en el capítulo IV cómo a resultas de la maduración de la genética, la ontogenia y la herencia dejaron de ser investigadas como partes de un mismo proceso. No obstante, con la molecularización de la embriología y la constatación de que la evolución biológica es en esencia el cambio a mayor complejidad en la estructura de los seres vivos, en las últimas décadas ha surgido con fuerza un renovado interés por comprender la evolución desde el punto de vista del desarrollo. En este capítulo abundaremos en este aspecto, básicamente a partir de la propuesta de la biología evolutiva del desarrollo (Evo-Devo). Expondremos sus fundamentos y analizaremos sus puntos críticos para constatar, una vez más, que el eterno problema de la biología moderna, el mapeo genotipo-fenotipo, modula la mayor parte de las polémicas. Finalmente defenderemos que la Evo-Devo, en su vertiente molecular centrada en el estudio de las redes génicas del desarrollo, no plantea ningún desafío a la Teoría Sintética de la evolución, sino más bien el contrario: supone un nuevo apoyo a la Síntesis extendida.

6.2 UNA CONFLUENCIA FRUCTÍFERA

La convergencia de la embriología y la biología molecular es uno de los mayores eventos científicos de las últimas décadas del siglo pasado. La entrada en contacto entre estas dos disciplinas, tradicionalmente separadas, fue propiciada por la crisis epistemológica que vivió la biología molecular en la década de los 70. Del interés de los biólogos moleculares por explicar el desarrollo de los seres vivos

superiores conjuntamente con la incorporación en la embriología de las técnicas analíticas de la biología molecular y de una cierta permeabilidad al marco conceptual de esta última surgió la moderna biología del desarrollo, una disciplina actualmente consolidada. A grandes rasgos, el gran logro de la biología del desarrollo es la constatación de que la mayoría de los organismos utilizan los mismos genes para generar variación. Pero ello nos llevará, irremediablemente, a hablar también de evolución, porque como esta variación ha tenido lugar en el tiempo podemos comparar genes del desarrollo de diversos *fila*. Por consiguiente entender la evolución no está reñido con entender la evolución del desarrollo ni con el estudio de si los procesos de este último constriñen a la primera.

Tal y como comentamos en la sección 4.2, la embriología descriptiva tuvo su momento de gloria durante el siglo XIX y principios del XX. De esta época datan las exhaustivas descripciones morfológicas del desarrollo embrionario de muchos organismos y los estudios de embriología experimental de Roux, que convirtieron a la embriología en una disciplina de laboratorio. En tales trabajos se realizaban ablaciones de partes de embriones o trasplantes de las mismas con el objetivo de observar qué ocurría posteriormente en el desarrollo⁹⁵. De estos trabajos se extrae la conclusión de que el desarrollo es un proceso eminentemente celular y progresivo, lo que ni más ni menos quiere decir que la comprensión del desarrollo pasa necesariamente por entender cómo las células se dividen, migran a una posición determinada en el embrión, interaccionan con otras células, se diferencian y mueren.

El divorcio final entre la embriología y la genética hay que buscarlo, entre otras causas, en el hecho de que se desconocía la naturaleza precisa de los genes y su

95. Los más significativos fueron los de Spemann y Mangold (1924) sobre la inducción de embriones ectópicos de anfibios, en los que se trasplantó el labio dorsal de un blastoporo (la invaginación de la parte dorsal del embrión en el inicio de la fase de gastrulación) del anfibio ajolote a otro embrión en posición ventral. Como el embrión receptor desarrollaba parcialmente otro embrión en el lugar del trasplante, el labio dorsal fue considerado el *organizador* encargado de dirigir la formación de un nuevo eje corporal. Tal inducción no fue nunca contemplada desde un punto de vista genético sino bioquímico y pese a los intensos trabajos posteriores nunca se aisló la sustancia inductora de tal diferenciación.

modo de operar. Las leyes de Mendel no proporcionaban ningún fundamento a la embriología. Así, mientras que para los genetistas el desarrollo era el resultado de la acción de los genes, los embriólogos consideraban que no podía haber una explicación genética del desarrollo en tanto en cuanto todas las células de un organismo tenían los mismos genes, cosa que se intuía por presentar todas las células los mismos cromosomas. La separación entre las dos disciplinas fue definitiva cuando la genética de poblaciones, con los trabajos de Wright, Fisher y Haldane, incorpora la genética mendeliana como herramienta para el estudio de la evolución por selección natural. En 1937 Dobzhansky publicó *Genética y el origen de las especies*, en la que describía la evolución al amparo de la genética y postulaba el cambio evolutivo como un cambio en las frecuencias génicas de las poblaciones. La obra tuvo gran impacto y estimuló notablemente los estudios sobre evolución, lo que culminó en la conferencia de Princeton de 1947 con la elaboración de la moderna Teoría Sintética de la evolución, los artífices de la cual fueron el propio Dobzhansky, los zoólogos Mayr y Huxley, el botánico Stebbins y el paleontólogo Simpson. La Síntesis unificó, entre otros, los conocimientos de genética, de sistemática y de paleontología e hizo de la evolución el eje vertebrador de la biología, con la ya famosa afirmación de Dobzhansky de que nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución.

Una vez que la biología del desarrollo y la genética hubieran divergido en dos dominios separados, emergieron un conjunto de *procesos dialécticos epistémicos y no epistémicos* que mantuvieron e intensificaron la separación entre estas dos disciplinas biológicas. Entre los epistémicos destaca la intensa distinción entre el holismo de aquellos investigadores que contemplaban a los procesos biológicos como un todo no atomizable en partes separadas y el reduccionismo de aquellos que veían a tales procesos desde una perspectiva mecanicista y para los que el holismo era visto como una reminiscencia del vitalismo. En relación a ello, conforme la biología avanzaba en probarse a sí misma como una empresa científica digna de tener una base epistemológica equiparable a la que ya tenían la física y la química, cualquier pretensión que sonara a volver a los inmaduros tiempos anteriores no hacía más que aumentar la separación entre la genética y el

desarrollo. Por otro lado tal separación también se vio favorecida por la *tiranía de la metodología*, aspecto que creemos que no resulta menor. Es decir, con el tiempo el conjunto de técnicas, de manipulaciones, de equipamientos y de organismos que caracterizaban una línea específica de investigación se fueron convirtiendo en más específicos e intrincados y, en consecuencia, se tornaron a la vez más inaccesibles para los investigadores foráneos (Allen, 2007).

Sea como fuere, el hecho de que la embriología no fuera incorporada a la nueva teoría evolutiva dejó *incompleta* a la Síntesis. Decimos *incompleta* porque algunos autores usan tal laguna en la Síntesis como base de sus argumentos antidarwinistas. En la raíz de estos argumentos está, entre otros, la confusión sistemática entre el origen de la variabilidad biológica con el proceso de la selección natural que opera sobre la misma. Además tampoco nos debería extrañar que conforme avanza el conocimiento científico se tengan que retocar algunos aspectos de una teoría dada, que es el caso que nos ocupa, pero ello no tiene nada que ver con formular una nueva Síntesis.

El gran salto cualitativo en la biología del desarrollo se produce con la incorporación a esta disciplina de la biología molecular. Es entonces cuando tienen lugar una serie de descubrimientos de suma importancia, entre los cuales destaca la caracterización de los genes del complejo *homeobox* que intervienen en la estructuración de los patrones corporales en diversas especies.

En 1978 Lewis caracteriza en *Drosophila* el mutante homeótico *bithorax* (actualmente *ultrabithorax*), en el se han sustituido los dos halterios⁹⁶ del tercer segmento torácico por un par de alas, resultando una mosca con dos pares de alas. Por otra parte Nüsslein-Volhard y Wieschaus (1980) identificaron y caracterizaron mutantes de efecto materno y zigóticos⁹⁷ de *Drosophila* que tenían afectados los

96. Los halterios son alas modificadas que cumplen la función de proporcionar a la mosca información posicional.

97. El efecto materno es la producción y depósito en el óvulo de productos génicos (RNA y proteínas) sintetizados por los genes maternos. Los genes zigóticos son aquellos que conforman el óvulo ya fecundado; es decir, el embrión.

estadios de segmentación del embrión. La caracterización molecular de diversos mutantes homeóticos reveló que dichos genes homeóticos están alineados en el genoma formando un complejo génico y Lewis hipotetizó que tal complejo provenía de un gen ancestral que se había duplicado y había divergido dando lugar a funciones divergentes responsables de las diferencias morfológicas en la realización del plano corporal de *Drosophila* y de otros insectos. Las posteriores investigaciones permitieron la aceptación del modelo de Lewis, con ligeras modificaciones. Se aislaron dos complejos homeóticos en el cromosoma III de *Drosophila*, el *bithorax* (BX-C) y el *antennapedia* (ANTP-C), detectándose en este último un segmento de DNA de 180 pares de bases que recibió el nombre de *homeobox* o caja homeótica.

La caja homeótica codifica para una proteína de 60 aminoácidos que actúa como factor de transcripción con el motivo estructural hélice-giro-hélice. Este homeodominio es el responsable de que la proteína se una al DNA vía reconocimiento de la secuencia consenso ATTA. Desde la primera caracterización de la caja homeótica se han publicado muchos más genes homeóticos que codifican para este motivo, no sólo de animales sino también de plantas y hongos, además de genes que contienen el motivo y que no son genes homeóticos, por lo que definitivamente se han clasificado en 26 clases (Bürglin, 1994, 1995; McGinnis *et al.*, 1984; Scott y Weiner, 1984).

La disponibilidad de las secuencias completas de los genomas humano y de *Drosophila*, de gran parte del de ratón y de fragmentos de secuencias de otros organismos ha llevado a establecer ANTP-C y BX-C como una superclase llamada complejo Hox, bajo la cual se agrupan cuatro *clusters* de genes con caja homeótica: EGHbox, NKL, ParaHox y *extended* Hox. Los genes *Hox* comprenden tres clases muy importantes de genes con caja homeótica⁹⁸ la función de los cuales es la de establecer la diversificación del eje antero-posterior de la *mayoría* de los metazoos,

98. Labial (*lab*), *antennapedia* (*Antp*) y abdominal B (*AbdB*).

siguiendo un orden antero-posterior que curiosamente refleja el orden en el que están dispuestos los genes.

En *Drosophila* existe una jerarquía de genes que activándose en lugares concretos generan los patrones corporales antero-posterior y dorso-ventral. En el eje antero-posterior el gen materno *bicoid* genera un mRNA que se distribuye de acuerdo a un gradiente antero-posterior y en oposición al gen *nanos*, que establece un gradiente inverso. En el eje dorso-ventral se establece un gradiente proteico codificado por el gen *dorsal*. Estos gradientes activaran diferencialmente otros genes (*gap*, *pair-rule*, genes de polaridad segmental, etc.) que darán lugar a la segmentación del embrión al tiempo que los genes homeóticos irán especificando la identidad de cada segmento.

La gran cantidad de datos disponibles en la actualidad han revelado un hecho de enorme trascendencia: la gran mayoría de los genes del desarrollo de *Drosophila* presenta homologías en todos los *fila*, con secuencias similares y un modo de expresión espacio-temporal también muy similar al expuesto en el párrafo anterior. Como consecuencia es inevitable pensar en una conexión entre el desarrollo y la evolución, lo cual a su vez se traduce en el plano teórico en la distinción entre gen poblacional y gen del desarrollo⁹⁹.

No obstante no podemos evitar comentar que etiquetar a un gen como *del desarrollo* resulta problemático. Primero, por una simple razón experimental: es muy dificultoso el estudio de su expresión durante la ontogenia porque este es un proceso complejo. Segundo, porque debido a las múltiples interacciones es difícil correlacionar directamente las modificaciones en los genes homeóticos con las modificaciones morfológicas ocurridas durante la evolución. Tercero, porque algunos de estos genes están implicados en otros procesos igualmente importantes que difícilmente calificaríamos como procesos del desarrollo, como por ejemplo el de la regulación de la división celular. Todo ello explicaría porque el concepto del gen del desarrollo se está diluyendo en beneficio del concepto de redes génicas y

99. Ver pp. 201-202.

de rutas del desarrollo (Morange, 2000), aspecto al que volveremos cuando hablemos en esta misma sección de la caja de herramientas del desarrollo y en la siguiente sección cuando lo hagamos sobre la biología de sistemas.

Finalmente, de lo anteriormente expuesto se puede sacar otra conclusión: estamos empezando a comprender los entresijos de la ontogenia, lentamente se tiene más información no ya sólo de organismos modelo, sino de representantes de grupos diversos y con las técnicas de biocomputación podemos establecer filogenias moleculares y posibles rutas evolutivas de genes, de *clusters* de genes y de organismos, todo ello algo impensable cuando se estableció la Síntesis y mucho menos cuando la genética y la embriología clásicas campaban cada una por su lado. Puede que sea el momento de reconocer que el estudio de la embriogénesis a nivel genético sea una muestra del éxito del *peculiar* programa reduccionista de la biología molecular y no un ejemplo de su fallo.

6.3 UNA CONFLUENCIA EN CONSTRUCCIÓN

El neodarwinismo tiene sus orígenes en la genética de la *transmisión*, no en la genética del *desarrollo*. La genética de la transmisión identifica los genes individuales mediante el rastreo de los fenotipos a través de las generaciones y no por su secuencia molecular. Los genes clásicos son concebidos sobre los principios mendelianos a fin de dar cuenta de los patrones de las características fenotípicas de la descendencia pero no explican la ontología de un organismo. La genética de poblaciones, situada en el núcleo del neodarwinismo, requiere solamente la genética de la transmisión y no necesita para nada la genética del desarrollo (Amundson, 2005). En este sentido no deja de ser curioso que si bien la Síntesis deja de lado la ontogenia, el propio Darwin era consciente de la importancia de tenerla en cuenta al afirmar:

Embryology is to me by far the strongest single class of facts in favor of change of forms, and not one, I think, of my reviewers has alluded to this (Darwin, 1860; en Carroll, 2005, p. 284).

En esencia, en la Síntesis se estableció que la mutación espontánea de los genes es la fuente de las variaciones que surgen en una población y que tal mutación no tiene ninguna dirección adaptativa. Es la selección natural la encargada de dar dirección a la evolución, favoreciendo o eliminando determinadas variedades. Por otro lado en la Síntesis la evolución es un concepto poblacional al considerar a las especies como el conjunto de poblaciones aisladas reproductivamente y en constante interacción con los otros organismos y con el medio ambiente. Tenemos pues que la Teoría Sintética se construyó en base a unos postulados centrales: la evolución es gradual, tiene lugar en taxones inferiores (microevolución), existe un proceso aleatorio de producción de variación (mutación) y un proceso determinístico adaptativo, el de la selección natural. No existe en ella ninguna referencia al desarrollo.

Por otro lado la distinción entre *biología funcional* y *biología evolutiva* que hizo Mayr (1962), uno de los artífices de la Síntesis, reforzó la idea de dos dominios independientes de investigación, lo que propició que se alargara la fase de separación entre las disciplinas de la evolución y de la biología del desarrollo. En efecto, Mayr distingue entre una biología funcional que trata sobre las *causas próximas*, el *cómo* operan e interactúan los elementos estructurales que conforman los seres vivos y una biología evolutiva, a la que le interesan las *causas últimas* es decir, el *por qué* las poblaciones son como son en la actualidad¹⁰⁰. La Síntesis incorpora esta visión poblacional en la que la evolución trataría únicamente con las causas últimas.

Pero no obstante no deja de ser cierto que los fenotipos individuales son también el resultado de procesos ontogénicos y que hay que tener en cuenta estos factores causales próximos en el estudio de la evolución. Entender el *cómo* se organizan los diferentes patrones corporales unido al *por qué* la selección favorece (o no) determinados fenotipos nos daría una aproximación más completa al

100. Como biólogo evolutivo que era, puede que Mayr hiciera esta distinción para mantener el estudio de la evolución como un reducto libre de las influencias reduccionistas de la floreciente biología molecular.

estudio de la evolución, enriqueciendo la Síntesis. En las siguientes secciones veremos cómo la biología evolutiva del desarrollo pretende dar cuenta de todas estas consideraciones, y ello está muy bien, pero no hay que olvidar que la evolución y el desarrollo son disciplinas construidas sobre bases epistemológicas diferentes, lo cual da lugar a una fusión con equilibrio inestable. El desarrollo es la ciencia de la recurrencia, de la obtención reiterativa de productos, mientras que la evolución es por definición un proceso lineal de resultados impredecibles (Duboule, 2010).

No obstante, a pesar de los aspectos problemáticos, una cosa sí es segura: la comparación de la expresión y función de genes *Hox* de diversas especies¹⁰¹ está sirviendo como indicador de evolución morfológica en base a dos hechos:

- (1) la presencia de genes *Hox* en la mayoría de los metazoos
- (2) con la misma función, la de diversificar las estructuras corporales siguiendo el eje antero-posterior.

Partiendo de esta aproximación, actualmente se tiene constancia de que la duplicación y la posterior divergencia de genes *Hox*, los cambios en su regulación o en la de los genes diana sobre los que actúan, o incluso los cambios en su secuencia de bases, están implicados en la evolución de la diversidad de los animales, lo cual supone una conexión real entre los genes del desarrollo y los cambios en el curso de la evolución; esto es, se cree que las diferencias entre especies próximas son atribuibles a cambios leves mientras que los cambios más drásticos son los responsables de las diferencias entre especies filogenéticamente más separadas (Gellon y McGinnis, 1998).

101. Sería injusto no citar aquí, como otro éxito de la biología molecular aplicada al estudio de la evolución, el enorme trabajo realizado por Woese como fundador e impulsor de la filogenia molecular.

6.3.1 La biología evolutiva del desarrollo (Evo-Devo) y sus matices

6.3.1.1 Fundamentos de la Evo-Devo

Mientras la biología del desarrollo no pudo dar cuenta, por si sola, de los factores causales embriológicos que dan lugar al cambio en la estructura orgánica durante el tiempo, la biología evolutiva acabó por no contemplar la transformación del desarrollo implicada en el mapeo del genotipo con el fenotipo. Es por eso que la Evo-Devo quiere proporcionar un marco explicativo más extenso e inclusivo que el que nos brindarían estas dos disciplinas de manera individualizada¹⁰².

Esta disciplina con afán integrador, todavía en estado de consolidación, persigue el objetivo genérico de la integración del desarrollo y la evolución mediante el descubrimiento de “[...] las reglas y mecanismos genéticos, celulares y morfogenéticos y los cambios en ellos producidos a lo largo del

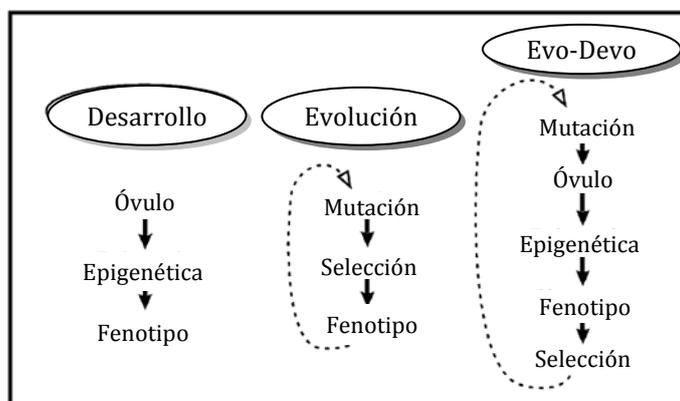


Figura 21. Relación entre los niveles de causación en el estudio del desarrollo, de la evolución y de la Evo-Devo. La flecha negra representa el flujo de causación en una generación mientras que la flecha discontinua representa el flujo intergeneracional (modificado de Hall, 2003b).

tiempo para generar la biodiversidad pasada y presente” (Baguña, 2006, p. 7). Básicamente la Evo-Devo intenta abordar el estudio de la evolución desde el punto de vista del desarrollo y para ello contempla una ampliación de los niveles de causación implicados en el proceso (figura 21).

102. La bibliografía sobre la Evo-Devo es extensa y diversa en enfoques. Algunos manuales representativos son los de Amundson (2005), Carroll (2005, 2006), Carroll *et al.* (2005), Hall (1992), Laubichler y Maienschein (eds.) (2007), Müller y Newman (eds.) (2003), Raff (1997) y Robert (2004). El desarrollo de la embriología se puede seguir en Jahn *et al.*, 1989.

La evolución de los organismos es el cambio en el patrón corporal y este está controlado por los genes del desarrollo. Los cambios en tales genes cambian la forma y son, por lo tanto, la base de la evolución morfológica. La diversidad morfológica es el resultado de los cambios en el tiempo de los programas de desarrollo embrionario. Por ello la conservación tanto de los genes del desarrollo como de sus funciones en los diferentes *fila* es un factor de suma importancia. Estos genes, organizados en redes, determinan estructuras morfológicas y características celulares. Tal conservación nos permite postular una cierta universalidad del mecanismo de desarrollo. No obstante, surge la paradoja de que la base de la evolución es el cambio y, en consecuencia, la Evo-Devo tiene el reto de comprender cómo de la conservación de los genes del desarrollo se obtienen cambios en la morfología y, por ende, innovaciones evolutivas. En otras palabras, la Evo-Devo pretende explicar cómo a partir de la conservación de redes génicas se genera una base de variabilidad que produce “[...] a lo largo del desarrollo diferencias morfológicas y funcionales entre taxones sobre las que selección natural operaría adaptando los organismos al entorno y generando la enorme biodiversidad pasada y presente” (Baguñá, 2006, p. 12).

Para tal propósito la Evo-Devo trabaja con un extenso marco conceptual¹⁰³ que no se limita al análisis de la variación fenotípica y la adaptación sino que *explícitamente* se dirige a los mecanismos generativos de la evolución de los patrones orgánicos mediante una aproximación a diferentes niveles: los circuitos génicos, las propiedades físicas de los materiales biológicos, la autoorganización celular y tisular, la interacción epigenética y el papel de la geometría y de la forma en los procesos de desarrollo. Tales aspectos y muchos más son los factores que se contemplan en cuanto a la evolución de los fenotipos, pero de entre todos ellos destaca el estudio de la influencia del desarrollo en la evolución; es decir, si las limitaciones y sesgos de la variación fenotípica, la aparición de innovaciones

103. El marco conceptual estaría formado tanto por conceptos clásicos, como el de patrón corporal o el de homología, como por nuevos conceptos, como la cooptación o la evolucionabilidad. Müller (2007, pp. 505-506) llega a citar hasta 34 conceptos relevantes en la Evo-Devo.

morfológicas y la generación de homologías entre los patrones corporales han dirigido de alguna manera la evolución. Ello supone una diferencia respecto a la aproximación clásica de la biología evolutiva: la Evo-Devo no se centra sólo en *qué* es modificado y mantenido por selección natural sino también en *cómo* se originan nuevos caracteres, *cómo* se establecen ciertos diseños y *cuáles* son las reglas generativas de la realización evolutiva de las formas biológicas, estudiando los mecanismos del desarrollo en diversos niveles de la jerarquía biológica. La Evo-Devo existe pues, en parte, porque necesitamos un *explanans* para las relaciones causales entre el genotipo y el fenotipo (Arthur, 2002; Hall, 2003a, 2003b; Müller, 2007).

No obstante, de la presentación anterior no debemos deducir que la Evo-Devo sea una disciplina homogénea ni con unos límites claros (Callebaut *et al.*, 2007; Gilbert, 2003; Hall 2000, Laubichler y Maienschein, 2007; Müller y Newman, 2005; Sarkar y Robert, 2003). Puede que porque sea una disciplina relativamente joven se encuentre dispersa y ello se refleja en el hecho de que para abordar una misma cuestión no exista un programa más o menos unificado. Puede que porque sea la versión moderna del conflicto entre embriólogos y genetistas de poblaciones de inicios del siglo XX, esto es, entre genetistas del desarrollo y los descendientes de la Síntesis evolutiva (Duboule, 2010), enriquecido todo ello por las aportaciones de los estudiosos de la complejidad. Para ilustrar lo dicho sirva como ejemplo la investigación de lo que Müller y Newman (2005) llaman *la tríada de la innovación morfológica*. De acuerdo con estos autores, para el estudio de esta tríada, que es un complejo formado por los conceptos *novedad*, *innovación* y *origen*, existen cuatro programas de investigación: morfología y sistemática, regulación génica, epigenética y biología teórica. Otra fuente de diversidad dentro de la Evo-Devo es también la existencia de diversas corrientes articuladas básicamente en torno a la importancia que cada practicante quiera darle al papel causal de los genes en la evolución y que puede (o no), a su vez, ser dependiente del tipo de programa en el que se esté inmerso. De esta forma, por ejemplo, la epigenética tiene mucho que decir para los biólogos moleculares -para los que evidentemente el gen sigue siendo importante- mientras que para los teóricos de la teoría del desarrollo de

sistemas la epigenética (o lo que ellos entienden por epigenética) sirve como excusa para disminuir -o hasta casi negar- el papel causal de los genes en la evolución y el desarrollo. En este sentido, siguiendo a Gilbert (2003), dentro del intento de fusión de la evolución y el desarrollo encontramos además de la Evo-Devo de corte molecular, tres grupos que pretenden disminuir la prioridad causal de los genes en la evolución:

- (1) Un primer grupo está formado por aquellos investigadores interesados en los *mecanismos físicos genéricos* que dieron lugar al origen evolutivo del desarrollo. Proponen un modelo alternativo de la evolución morfológica de las formas pluricelulares de los metazoos basado en las propiedades físicas de los *agregados celulares*. Tales propiedades o no se encuentran en las células individuales o si se encuentran difieren en sus consecuencias. Por otro lado los mecanismos genéricos serían anteriores a los mecanismos genéticos implicados en la evolución del desarrollo, siendo precisamente estos últimos más evolucionados, por lo que se impondrían a los primeros y los estabilizarían. A partir de este punto la evolución seguiría un cauce genético (Forgacs y Newman, 2005; Müller y Newman, 2003; Newman, 1994, 2006; Newman y Comper, 1990; Newman *et al.*, 2006). Tal propuesta parece interesante y no entra en conflicto con la selección natural ya que la conciben como un mecanismo estabilizador de aquellos agregados que presentan una optimización de las propiedades físicas. Sin embargo los autores asumen el papel causal de las propiedades físicas en un escenario eucariota multicelular y no dan cuenta de que: primero, casi tres cuartas partes de los 3800 millones de años de evolución biológica corresponden a evolución procariota; segundo, también existen procariotas capaces de formar agregados celulares y algunos de ellos exhiben cierta diferenciación celular en alguna etapa del ciclo celular; y tercero, existe una fase temporal de transición de eucariota unicelular a eucariota pluricelular. Por lo tanto, es difícil imaginar que tales propiedades físicas genéricas se hayan manifestado solamente en eucariotas multicelulares y no en los

procariotas que exhiben disposición gregaria, y es más difícil de comprender, si cabe, que no hayan existido mecanismos genéticos del desarrollo lo suficientemente estabilizadores hasta la aparición de los primeros eucariotas pluricelulares hará unos 1200 millones de años, si tenemos en cuenta que los genes y su regulación ya llevaban 2600 millones de años en activo.

- (2) El segundo grupo lo forman el propio Gilbert y sus colaboradores, los cuales proponen que la base de la evolución fenotípica está en la organización modular de los genes. Estos módulos o campos morfogenéticos estarían formados por los productos génicos y sus interacciones, conformando otro nivel de organización de la información por encima del nivel de genes (Gilbert y Bolker, 2001; Gilbert *et al.*, 1996; Hall 2003b). Sin embargo en su propuesta es difícil de ver cómo Gilbert quiere disminuir el papel causal de los genes teniendo en cuenta que a la luz de lo que sabemos actualmente ya está totalmente descartada la concepción lineal del fenotipo como el sumatorio de la actuación de genes discretos y más si tenemos en cuenta que el mismo autor afirma que “[...] genes are critically important for development and evolution [...]” (Gilbert, 2003, p. 348).
- (3) El tercer grupo lo forma la corriente de la teoría del desarrollo de sistemas (*Developmental Systems Theory*, DST), en el que tienen un papel relevante los filósofos de la psicología y que no forma parte de la Evo-Devo propiamente dicha. Sus principales teóricos son Griffiths y Gray (1997) y Oyama (Oyama, 1985; Oyama *et al.*, 2001), y cuenta con simpatizantes como Robert (2001, 2004) o Sterelny (Sterelny *et al.*, 1996). Básicamente la DST enfatiza la importancia del desarrollo para la evolución y el potencial evolutivo de la herencia extragenética. Como esta corriente incluye en el concepto de herencia a prácticamente cualquier recurso celular e incluso a factores de orden social o conductual que estén presentes en las sucesivas generaciones, para los teóricos de la DST la unidad de la selección natural no es el gen ni el fenotipo, sino el ciclo

de vida que se genera en la interacción del desarrollo de los organismos con su medio ambiente. La ontogenia se forma *de novo* por la interacción de todos los elementos físicos heredados (de ahí lo de sistemas), lo que da lugar al ciclo vital de cada linaje en cuestión. Ningún elemento heredable tiene primacía causal en el desarrollo. La selección natural actúa sobre estos ciclos en forma de reproducción diferencial de las variantes que puedan surgir de los ciclos. La DST no es una teoría unificada, pero supone una nueva y radical visión del desarrollo más que una nueva visión de la evolución, aunque sostenga respecto a esto último que la Teoría Sintética es una teoría errónea que no capta y que malinterpreta la naturaleza de la vida, porque no tiene en cuenta que los organismos en realidad han co-evolucionado con el medio ambiente. No trataremos aquí esta corriente por dos motivos: primero, porque está básicamente centrada en el desarrollo y segundo, porque el análisis filosófico de su radical propuesta escapa a los propósitos de este ensayo.

De todas formas es evidente que el afán integrador mostrado por la Evo-Devo suscita ilusión, curiosidad y el resurgimiento de viejas polémicas que exhiben nueva intensidad, incluyendo nuevos frentes de debate, como la DST, que pretenden ir incluso más allá de la Evo-Devo. En las dos siguientes secciones seguiremos con la aproximación filosófica a la Evo-Devo a la luz de dos polémicas que han generado una ingente cantidad de literatura: el debate internalismo-externalismo y el adaptacionismo. Veremos cuáles son las principales críticas a la Síntesis Moderna, en qué medida están (o no) justificadas y como la Evo-Devo puede resolver las tensiones que se generan entre posturas opuestas. En la tercera sección expondremos el marco biológico de lo que se ha llegado a llamar la caja de herramientas del desarrollo y su relación con los principios darwinistas.

6.3.1.2 Dos aproximaciones y las dimensiones de la evolución

Diversos autores han puesto de manifiesto la existencia de dos aproximaciones diferentes al estudio del fenómeno vital en general y al caso concreto de la

evolución biológica en particular (Kauffman, 1993; Maynard Smith 1986, 1998; Moya y Latorre, 2004; Schwenk y Wagner, 2004). La aproximación *externalista* del neodarwinismo concibe al organismo como una entidad descomponible en partes funcionales y de la que interesan especialmente sus relaciones externas con el medio ambiente, las cuales son concebidas en términos adaptativos. Según la visión *externalista* la evolución es el producto de la selección natural, de la selección que da lugar a adaptaciones. La selección no es una fuerza creadora de variabilidad, sino que actúa sobre una base de variabilidad fenotípica que tiene su origen en la variabilidad genética generada por mutación y recombinación en el seno de una población, actuando como filtro al eliminar las entidades biológicas menos eficaces y favoreciendo que una novedad aumente su frecuencia por tener una eficacia relativa superior. Esta selección continuada y gradual en el decurso de las generaciones (principio de la descendencia) cambiará también de forma gradual la composición de las poblaciones (principio de la modificación), lo cual dará lugar a que se puedan obtener unos caracteres tan diferentes a los ancestrales que nos lleve a considerar que la población en cuestión forma ya una nueva especie. Cada especie y por extensión la organización de cada organismo que la conforma es el resultado de un proceso histórico de adecuación al medio ambiente dirigido primordialmente por la selección natural.

Sin embargo también existe una perspectiva *internalista* que hunde sus raíces en la embriología experimental de finales del siglo XIX y principios del XX. Los resultados de aquellas investigaciones sugerían una conservación de los patrones ontogénicos, lo cual llevó a la consideración de que posiblemente los atributos intrínsecos del organismo debían de tener algún papel en la determinación de los productos evolutivos. Esta visión, lejos de quedar abandonada con el establecimiento de la Síntesis, ha sido llevada por algunos investigadores hacia una posición más extrema, al considerar la selección natural como un actor secundario en la evolución de los fenotipos (Schwenk y Wagner, 2004). Así desde el *internalismo* el organismo es concebido como un todo autoorganizado y dinámico que impone *restricciones* a la actuación de la selección natural. La evolución no es un mecanismo generador de orden sino una consecuencia de la propia dinámica

organizativa de los seres vivos en la que la selección natural ajustaría las novedades pero que en ningún caso sería la responsable de los grandes cambios evolutivos. En consecuencia lo que prima es la aparición de las novedades, por lo que el aspecto evolutivo se deja de lado para centrarse en el desarrollo.

Esta aproximación ha sido utilizada frecuentemente como justificación para socavar la Teoría Sintética ya que esta no da cuenta de cómo aparecen las novedades evolutivas. Pero creemos que tal ataque es el producto de confundir cómo se genera la variación con cómo transcurre el proceso evolutivo. La Síntesis no pudo dar cuenta del primer aspecto porque simplemente no se tenían los conocimientos actuales de genética y biología moleculares, mientras que el segundo aspecto ya estaba extensamente estudiado. Ningún neodarwinista moderno piensa que todos los cambios evolutivos en los diferentes niveles de la organización biológica sean debidos necesariamente a la selección natural, cosa que incluso el propio Darwin ya tenía perfectamente clara al afirmar:

[...] and it has been stated that I attribute the modification of species exclusively to natural selection [...]. I am convinced that natural selection has been the main but not the exclusive means of modification. This has been of no avail. Great is the power of steady misrepresentation (Darwin 1872, p. 421).

Dentro de la aproximación internalista existen diversos programas de investigación. Nos detendremos brevemente en comentar el programa de la autoorganización de Kauffman, dado que nos es necesario para discutir la última parte de esta misma sección¹⁰⁴.

El concepto de autoorganización tiene sus orígenes a mediados del siglo pasado, en la primera época de la cibernética, cuando los investigadores empezaron a utilizar modelos matemáticos para representar y estudiar la lógica de las redes neuronales. Tales estudios tenían por objetivo obtener las reglas de

104. Los otros dos programas son el estructuralismo de Webster, Goodwin y Alberch, y las teorías autopoieticas de Maturana y Varela.

construcción de redes a partir de la lógica inherente en las redes neuronales. En estas investigaciones se construían circuitos eléctricos a modo de sistema nervioso en los que las neuronas eran idealizadas como bombillas que funcionaban como conmutadores, respondían a un estado binario de encendido/apagado y conformaban nodos en el seno del circuito. Los investigadores descubrieron que tras algún tiempo de parpadeos aleatorios emergían espontáneamente patrones ordenados de parpadeos, fuera cual fuera el estado inicial de los diferentes nodos de la red. Esta emergencia espontánea de orden en el seno de tales redes binarias (o booleanas) recibió el nombre de autoorganización (Capra, 1996).

Los trabajos de Kauffman (1990, 1993, 1995) básicamente consisten en representar redes químicas y biológicas dentro del marco conceptual de las ciencias de la complejidad¹⁰⁵ utilizando las redes binarias anteriormente descritas. Según estas investigaciones dos son los parámetros que determinan el comportamiento de las redes binarias: el número de nodos N de la red y el número medio de vínculos K que tiene cada nodo. Cuando se multiplican redes interconectadas ($K > 2$) se obtiene un comportamiento caótico, pero conforme K va disminuyendo acercándose a 2 va emergiendo un orden. Cuanto más cerca de 2 está K van apareciendo “núcleos congelados” de elementos; es decir, nodos que mantienen su configuración en encendido o apagado mientras el sistema realiza su ciclo. Finalmente si K es menor que 2 toda la red exhibe un patrón estable y congelado. Por lo tanto las redes muestran tres patrones de comportamiento: un patrón caótico, un régimen limítrofe al orden y un estado ordenado. La

105. Las ciencias de la complejidad (termodinámica del no-equilibrio, teoría del caos y geometría de fractales) estudian los fenómenos y los comportamientos de los sistemas complejos. Se trata de sistemas determinados por fluctuaciones, inestabilidades, emergencia, autoorganización y no-linealidad. La no-linealidad implica que puede haber más de una solución posible para un problema dado. Esta dinámica no determinista dará lugar a emergencias y autoorganizaciones que desembocarán en un sistema de complejidad creciente. Las ciencias de la complejidad hacen especial hincapié en el estudio de la interconexión entre los componentes de un sistema y su retroalimentación, destacando el carácter global de los sistemas estudiados y manejando a la vez aspectos no materiales como la información y la comunicación entre los componentes. Hay que destacar que en tales ciencias la computación es la herramienta básica y exclusiva. Desde las ciencias de la complejidad se han llevado a cabo estudios en ecología, en comportamiento animal, en meteorología, en neurobiología y en economía.

autoorganización es un fenómeno que ocurre en la transición de fase del caos al orden (límite del caos) en la que las redes exhiben comportamientos suficientemente ordenados que aseguran estabilidad pero suficientemente flexibles como para permitir la aparición de propiedades emergentes. Es en esta región donde Kauffman concibe la vida y su evolución: la vida es una consecuencia de la transición de fase y sólo evolucionan aquellos sistemas capaces de autoorganizarse espontáneamente y que exhiban propiedades estables.

La autoorganización es vista por Kauffman como una *precondición* de la evolución, lo cual supone una prioridad sobre la selección natural: la capacidad para evolucionar es máxima en el límite del caos y esta posición se mantiene gracias a la selección natural. La adaptabilidad se lograría a partir de estructuras previamente autoorganizadas sobre las que operaría la selección natural. En consecuencia es la autoorganización el fenómeno subyacente responsable de la aparición de la vida y de su evolución; es el mecanismo responsable de la aparición de las estructuras biológicas sobre las que pueda actuar la selección natural. Por todo ello la autoorganización y la selección natural no son mecanismos excluyentes, sino complementarios, donde el primero tiene una prioridad causal sobre el segundo. La integración de estos dos mecanismos sería una forma de unir la aproximación externalista con la internalista para contrarrestar el supuesto sesgo evolutivo de la Síntesis. Sin embargo es inevitable preguntarnos si es necesario introducir la dimensión de la autoorganización para comprender el cuerpo de la evolución. Para responder a la

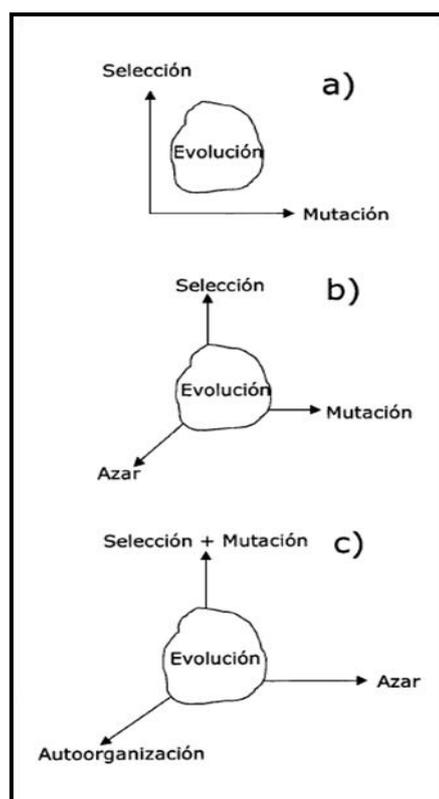


Figura 22. Representación de las dimensiones explicativas de la teoría de la evolución: a) Síntesis moderna, b) Síntesis moderna expandida, c) Síntesis expandida + autoorganización (tomado de Moya y Latorre, 2004).

pregunta seguiremos las consideraciones de Fontdevila y Moya (2003) y de Moya y Latorre (2004).

Supongamos que podemos representar el cuerpo de conocimientos que constituye la evolución en el espacio delimitado por unos ejes cartesianos bidimensionales (figura 22). Según la teoría externalista de la Síntesis dos dimensiones, la mutación y la selección, son suficientes para explicar la evolución. No obstante existen buenas razones para incluir un tercer eje que representaría la dimensión del azar, ejemplificado por la teoría neutra de la evolución molecular y la deriva genética¹⁰⁶. Con tal incorporación que otorga fuerza explicativa al azar obtenemos una extensión de la teoría clásica de la Síntesis en la que el papel de la selección natural no está reñido con aquellos procesos fortuitos que den lugar a novedades sobre las que pueda actuar la misma selección. Por otro lado en la dimensión mutación están incluidos, además de las mutaciones puntuales por las que aboga la Síntesis, todos aquellos procesos responsables de la generación de nuevos fondos genéticos (duplicaciones génicas y genómicas, transposición de secuencias, etc.) que podrían favorecer la aparición de nuevas variantes, con lo que en la citada dimensión también tiene cabida la aproximación internalista de la biología del desarrollo. En efecto, tal como veremos al explicar la denominada *caja de herramientas del desarrollo*, la Evo-Devo encaja muy bien con la teoría expandida de la evolución al combinar el anterior y más elástico concepto de mutación con el papel de la selección natural. En cualquier caso, a resultas de todas estas consideraciones “[...] lo que tenemos es una teoría que continuamente es englobada en una teoría de mayor calado explicativo [...]” (Moya y Latorre, 2004, p.

106. La deriva genética es la alteración de las frecuencias alélicas respecto a las esperadas por la segregación mendeliana. Su papel es destacable en la evolución de las poblaciones pequeñas, habiendo sido demostrado al menos en dos situaciones: el efecto fundador y el cuello de botella de una población. El efecto fundador se produce cuando una población pequeña se separa de una que es mayor. La población escindida puede o no ser genéticamente representativa de la población original. En tal situación pueden estar representados en exceso algunos alelos, por ejemplo recesivos, mientras que otros pueden estar en defecto o incluso ausentes. El cuello de botella de una población se produce cuando esta queda reducida a pocos individuos por causas independientes de la selección natural y que son también ajenas a la propia dinámica poblacional, como por ejemplo un genocidio étnico o la sobreexplotación de algún recurso biótico.

189) y con ello la Síntesis se robustece, lo cual dista mucho de la posición de Gilbert y colaboradores, que ya en 1996 sostenían que estaba emergiendo una *nueva* teoría evolutiva. De momento, ni rastro de la misma.

El considerar o no la autoorganización como una dimensión explicativa más no reducible a cualquiera de las otras tres dimensiones dependerá de si las explicaciones de las innovaciones evolutivas quedan o no cubiertas por las dimensiones de la teoría clásica extendida, lo que es lo mismo que decir que podríamos admitir la dimensión de la autoorganización en tanto en cuanto encontrásemos algún fenómeno evolutivo que no pudiera explicarse por la acción única o combinada de la mutación, del azar y de la selección natural; pero que se sepa aún no hay constancia de tal fenómeno. A nuestro juicio el internalismo autoorganizativo no es ajeno al externalismo de la selección natural -baste con pensar el gran número de mutaciones que provocan selección negativa en un individuo adulto, esto es, en un individuo que ya está autoorganizado-, y además no está claro todavía en qué medida el primero es un requisito para la evolución, cuando el segundo está probado y demostrado en una amplia mayoría de situaciones (Riera y Moya, 2011). Por lo tanto no hay necesidad por ahora de añadir una nueva dimensión irreducible si las dimensiones consideradas actualmente nos proporcionan suficiente capacidad explicativa.

Por otro lado no hay que olvidar que las leyes de la complejidad son conclusiones derivadas de simulaciones con ordenadores que manejan depurados conceptos y ecuaciones, mientras que el mundo de lo biológico, tal y como sugirió François Jacob, parece la obra de un bricolaje chapucero: redundancia en el código genético, interminables e intrincadas rutas bioquímicas, redundancia y diseños nada depurados que no habrían pasado un simple examen de ingeniería, como sucede por ejemplo con el ojo de los vertebrados. Kauffman deduce de sus experimentos que la autoorganización genera picos adaptativos óptimos mientras que la selección natural no logra obtenerlos. Ello es el resultado de olvidar que la selección, ciega al futuro, trabaja con el material disponible. Ahondando en esta misma línea, Moreno (2008) matiza que la aproximación desde la autoorganización a los estudios de la complejidad biológica en términos de redes

moleculares, celulares o ecológicas sólo será valiosa si se tienen en cuenta las repercusiones funcionales para los elementos que los integren, delimitando así el terreno de actuación de la selección natural. Sin embargo, más allá la posibilidad razonable anteriormente apuntada, resulta “[...] paradójico que la teoría de la complejidad, principalmente defendida por físicos y matemáticos, parece haberse convertido en el coto de vitalistas holistas ansiosos por encontrar en la vida algo no reducible a interacciones moleculares” (Moreno, 2008, p. 228).

De lo dicho no se puede deducir que la Síntesis no deba ni pueda retocarse. Como sucede con cualquier otra teoría científica vigente, creemos que la Síntesis debe dar cabida a todos aquellos nuevos aspectos (por ejemplo de la Evo-Devo o de la epigenética) que, por ser consistentes con los postulados esenciales, queden integrados en algunas de las dimensiones existentes y con ello aumenten la explicación del fenómeno vital. No en vano algunos investigadores apuestan por este camino (Merlin, 2010; Pigliucci y Müller, 2010).

Finalmente cabe hacer una última consideración en relación a cómo la Evo-Devo puede mitigar la tensión internalista-externalista. Si bien es cierto que el tipo de explicación en la Evo-Devo es básicamente internalista, orientado hacia la naturaleza específica de las alteraciones genéticas involucradas en la evolución, también puede aceptar en su metodología herramientas externalistas como las matemáticas de la genética de poblaciones. Algunos genes poseen las llamadas regiones “aguas arriba” o *upstream regions*, que son fragmentos de DNA que controlan la expresión de tales genes y que están situadas lejos de los mismos. Estas regiones exhiben polimorfismos que dan lugar a diferencias en la expresión génica. Actualmente se cree que estos polimorfismos reguladores son más abundantes a nivel poblacional de lo que hasta ahora se venía considerando. Por ello el estudio a nivel poblacional del polimorfismo de genes implicados en características evolutivamente relevantes supondrá ir más allá de la mera aproximación internalista del estudio de la evolución (Baguña y García-Fernández, 2003).

6.3.1.3 Un programa necesario y sus constricciones

Los seres vivos son entidades funcionales, poseen una estructura y son un fenómeno histórico. Estos tres factores conforman los tres vértices del triángulo adaptativo de Gould (2002)¹⁰⁷, el cual nos sirve como herramienta para analizar cualquier característica biológica en base a su situación hipotética dentro del triángulo. Dicho en otras palabras, el triángulo ilustra tres tendencias en la explicación del fenómeno evolutivo (figura 23).

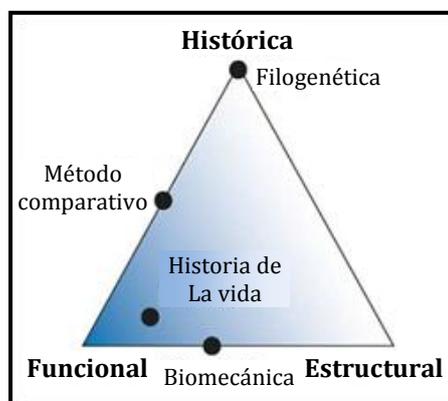


Figura 23. El neodarwinismo enfatiza (área sombreada) el estudio de la evolución desde una óptica funcional (modificado de Breuker *et al.*, 2006).

La Teoría Sintética se ha centrado en el estudio evolutivo desde un punto de vista funcional, poniendo especial énfasis en la relación entre función y medio externo para explicar, vía el principio de la selección natural, la aparición de adaptaciones. Las explicaciones son básicamente funcionales y tienen como objetivo dar cuenta de cómo la evolución de los caracteres determina la aptitud de un organismo en un lugar y momento dados. Los factores estructurales e históricos son vistos como restricciones que imponen un límite a la explicación adaptativa. Por otra parte la visión internalista pone el énfasis en los aspectos estructurales y en la búsqueda de las reglas de autoorganización y en cómo estos factores han determinado una evolución en gran parte independiente de la selección natural. En este punto también se consideran las consecuencias derivadas del determinismo que imponen las leyes físicas sobre la materia (Gould, 2002). Finalmente en el enfoque historicista se tienen en cuenta las contingencias históricas que sufren los

107. Gould tomó esta idea de Adolf Seilacher, el cual desarrolló inicialmente este triángulo para explicar las formas de los organismos. Seilacher es un relevante paleontólogo alemán que ha realizado contribuciones importantes en campos como la icnología, la tafonomía, la ecopaleobiología y la evolución.

organismos. Las consideraciones históricas pasaron a formar parte de la biología evolutiva en la década de los 80 del siglo pasado cuando la cladística se convirtió en la herramienta principal de la sistemática (Breuker *et al.*, 2006). Desde la perspectiva externalista también se considera el factor histórico como otra de las fuentes de constricciones adaptativas.

De una manera general se entiende por adaptación a la existencia de cualquier carácter que permite a los organismos que lo poseen una mayor eficacia en la supervivencia y/o reproducción. Según la teoría evolutiva actual la aparición de una adaptación es un proceso que consiste en la modificación gradual de los caracteres por selección natural y cuyo resultado son individuos con una mayor eficacia biológica (West-Eberhard, 1992). El papel de la selección natural está siendo objeto de una enorme controversia en las últimas décadas, con un debate abierto básicamente en dos frentes. El primero es el que sostienen los filósofos y biólogos evolucionistas afines a la Síntesis, que mantienen que la selección natural es un importante motor evolutivo, con los que defienden que existen otras explicaciones alternativas a la selección natural. La segunda controversia radica en si la selección natural es negativa o positiva, estando este último aspecto explorado mínimamente. Es decir, se busca establecer si la selección es simplemente un proceso negativo que filtra las variantes fenotípicas originadas por otros mecanismos como los de la herencia, los del desarrollo o los de la autoorganización o por el contrario ejerce una influencia directa en la conformación de los rasgos fenotípicos¹⁰⁸.

108. Es interesante destacar que las posturas en estos dos frentes de debate no son excluyentes. Por ejemplo, Sober, Dawkins y Ayala conciben a la selección natural como la principal fuerza evolutiva, pero mientras que el primero la entiende en sentido negativo para los segundos la selección natural además de filtrar también genera novedad. Es también a partir de este sentido positivo de la selección natural que Martínez y Moya (2011) contemplan una posible causación descendiente en la obtención de adaptaciones. Por su parte, para los estructuralistas y los defensores de la autoorganización la selección natural tendría un papel casi menos que secundario como fuerza y explicación de la evolución.

El adaptacionismo es un riguroso método científico con gran valor heurístico largamente aplicado en la historia de la fisiología¹⁰⁹. Consiste básicamente en plantear hipótesis sobre la posible función adaptativa de un rasgo, deducir predicciones y someterlas a contrastación empírica. Si no se cumplen las predicciones se establecen nuevas hipótesis hasta obtener una aproximación entre datos e hipótesis. Este enfoque ha permitido avances espectaculares en ecología, fisiología y etología, y no tiene actualmente una alternativa seria para explicar la existencia de unos fenotipos frente a los muchos posibles que podrían existir (Moreno, 2002). Por otro lado, si el establecimiento de hipótesis y su contrastación empírica es un método válido para otras ciencias, ¿por qué no tendría que serlo para el estudio de la evolución?

Sin embargo el gradualismo de la evolución y el papel de la selección natural en la producción de adaptaciones continúa siendo un tema de debate. Aún hoy algunos niegan el papel de la selección natural esgrimiendo el argumento de que un proceso tan azaroso no puede ser el responsable de las increíbles adaptaciones de los seres vivos y mucho menos de la aparición gradual de las mismas. Tal postura es el producto de una confusión especialmente nefasta: la producción de variabilidad fenotípica es un proceso azaroso pero no lo es la selección natural que actúa sobre esta variabilidad. Una cosa es el origen de las adaptaciones, ya sean morfológicas, fisiológicas o conductuales, y otra el mecanismo que las expande en el seno de una población. La selección natural explica el aumento de la frecuencia de los fenotipos más aptos, pero no explica la aparición de la variabilidad fenotípica sobre la que actuará.

El conflicto sobre las adaptaciones y el papel de la selección natural tiene su principal origen en un artículo de Gould y Lewontin (1979) en el que criticaban con dureza lo que ellos denominaban el programa adaptacionista (o panglossiano)

109. Godfrey-Smith (2001) entiende que parte de la confusión en el debate del adaptacionismo proviene de mezclar lo que él considera que son tres clases de adaptacionismo: empírico, explicativo y metodológico. Sin embargo creemos que tal distinción no es precisamente muy relevante para la discusión ya que se diluye en la práctica cuando el biólogo estudia las adaptaciones desde una perspectiva externalista.

de la biología evolutiva como herramienta para el estudio de la evolución. Gould y Lewontin sostienen que es un error aproximarse al estudio de la evolución considerando *a priori* que todos los caracteres de los organismos son adaptaciones esculpidas por la selección natural, dado que muchos rasgos son neutros en términos de aptitud o el resultado de las constricciones impuestas por el desarrollo. En respuesta a tal crítica Dawkins (1976), Dennet (1996), Mayr (1983) y Sober (1993, 1998) ofrecieron una defensa del adaptacionismo como método de investigación de la evolución biológica.

Para Gould y Lewontin el programa adaptacionista es un error porque 1) es infalsable en el más puro estilo popperiano ya que siempre habrá un relato adaptativo disponible para sustituir a otro que haya sido rechazado¹¹⁰ y 2) realiza una aproximación reduccionista con la que fragmenta al individuo en rasgos a los que considera óptimamente diseñados por la selección natural. Este óptimo es panglossiano en tanto en cuanto considera la adaptación como el óptimo absoluto de un carácter dado.

El primer argumento es totalmente erróneo. Según los autores los relatos se construyen partiendo en primer lugar de la constatación de la existencia de una variación fenotípica para un rasgo a la que se le adjudica, sin pruebas, una base genética. Posteriormente se elabora una reconstrucción *post-hoc* que sirve como base de la explicación adaptativa. Si no funciona se elabora otra, lo cual nos lleva a la infalsabilidad de la explicación. Sin embargo podemos imaginar muchas situaciones que entrarían en contradicción con la teoría, como la confirmación del saltacionismo o de la generación espontánea o la herencia de modificaciones inducidas por el ambiente, con lo que el adaptacionismo es falsable. Pero suponiendo que no lo fuera, de ello no se puede deducir que el adaptacionismo no sea una afirmación científica. A todo ello hay que añadir que la existencia de métodos para la detección y el estudio de adaptaciones dota al programa

110. Es sabido que Popper consideraba que la teoría de la selección natural no es verdaderamente científica porque no puede ser falseada experimentalmente.

adaptacionista de la herramienta de la contrastación empírica (Cuevas y Sanjuán, 2009; Sober, 1993; Soler, 2002).

En referencia a la segunda cuestión esta no es la posición mayoritaria entre los biólogos. El adaptacionismo sería panglossiano si la concepción de la selección natural siguiera la estela de la teología natural; esto es, si fuera considerada como un mecanismo capaz de producir perfección. En realidad las adaptaciones nos llevan a considerar a los organismos *tan perfectos como o ligeramente más perfectos que* cualquiera de sus competidores, pero lejos de la perfección absoluta potencialmente posible, cosa de la que Darwin era consciente (Mayr, 1983). Las adaptaciones pueden ser no óptimas, imperfectas, en cualquier nivel de la organización biológica debido a desajustes temporales en su implantación, a constreñimientos biomecánicos-químicos, a constreñimientos genéticos derivados de la segregación mendeliana, a constreñimientos por accidentes históricos, a constreñimientos debidos a las diferentes funciones asociadas a un mismo órgano o a constreñimientos del desarrollo (Fontdevila y Moya, 2003). Ello no devalúa el papel de la selección natural, ni mucho menos, dado que esta actúa sobre la variedad disponible favoreciendo la más óptima, sin que ello signifique que la *más óptima* sea la *óptima absoluta*. La imperfección del diseño no quiere decir que las estructuras no funcionen adecuadamente en el ambiente que les es propio. Paralelamente también podemos afirmar que no todos los procesos selectivos conllevan adaptaciones¹¹¹, aunque no es menos cierto afirmar que muchas de las adaptaciones conocidas son el resultado de la selección natural actuando en diversos niveles de la organización biológica. Parece que el pluralismo causal de

111. Un ejemplo de ello lo encontramos en la deriva meiótica, un fenómeno poco común en el que los alelos mutantes de un gen se imponen numéricamente a los alelos salvajes por la alteración de la segregación cromosómica durante la meiosis (formación de los gametos), aunque ello suponga efectos perjudiciales sobre el organismo o la extinción de poblaciones. Por ejemplo, en los ratones existe un gen recesivo, el gen *t*, que es letal en homocigosis, lo cual implica que cuando un ratón tiene como genotipo *tt* muera o a lo sumo sea estéril. El genotipo heterocigótico *Tt* da lugar a individuos sanos que sin embargo presentan una anomalía: alrededor del 95% de sus espermatozoides contienen el alelo *t* y solamente el 5% lleva el alelo normal, lo cual es una clara desviación del 50% esperable por segregación mendeliana. En consecuencia, cada vez que en una población aparece el alelo *t* mutante se produce una rápida expansión del mismo: la selección positiva de *t* conlleva a la larga a una selección negativa a nivel poblacional.

Gould y Lewontin pretende minimizar el papel de la selección natural destacando que otros procesos como las constricciones también pueden ser los responsables de dirigir el proceso evolutivo. En la sección anterior ya comentamos que el azar, ejemplificado con la deriva genética y la fijación de mutaciones neutras, es otro mecanismo evolutivo considerado en la síntesis expandida, pero su nivel de actuación está restringido a poblaciones pequeñas. Todo ello nos lleva a considerar, ni que sea de una manera práctica, que lo más lógico es seguir con el programa adaptacionista en su versión singular, la que reconoce a la selección como una causa importante generadora de adaptaciones, planteando objetivamente “[...] en qué medida, una vez reconocida la existencia y el poder explicativo de las adaptaciones en gran número de fenómenos evolutivos, otras explicaciones son realmente alternativas a la adaptativa” (Fontdevila y Moya, 2003, p. 437).

Tal y como hemos apuntado anteriormente, la discusión sobre la fuerza explicativa de la selección natural como productora de adaptaciones se ha centrado básicamente en si las constricciones, especialmente las del desarrollo, suponen una alternativa a la selección natural o bien orientan, sesgan o limitan de alguna manera el proceso evolutivo. En este punto es conveniente tener en cuenta lo siguiente: la crítica de Gould y Lewontin, más allá de que sea acertada o no, ha tenido como consecuencia importante la de enriquecer el debate evolucionista y las constricciones han sido y están siendo uno de los aspectos más controvertidos y que ha generado y sigue generando una extensa literatura, de la cual podemos decir simple y llanamente que hay muy poco en claro, excepto una gran asimetría en la manera de abordar el tema: la descripción de las potenciales constricciones de la evolución se ha caracterizado por la ausencia del análisis experimental. La profusión en el uso del término *constricción* desde diferentes perspectivas ha dado lugar a una enorme confusión; no existe ni una clasificación unitaria ni una definición clara que abarque todos los aspectos calificados como constricciones, por lo que no es de extrañar que algunos investigadores se tomen el tema de

manera jocosa¹¹². Tampoco hay mucho trabajo hecho en el terreno experimental dirigido específicamente a la búsqueda de la demarcación entre constricción y selección natural, a lo sumo algunos en el ámbito de la genética de poblaciones cuantitativa (Mezey y Houle, 2005; Pigliucci, 2007) en los que se analiza la covarianza de dos rasgos bajo condiciones de selección en el laboratorio¹¹³. Tampoco existe en la actualidad ningún estudio a nivel embriológico. Sin duda alguna el debate sobre las constricciones y la manera en como se ha desarrollado merecería un análisis aparte fuera de los límites del presente ensayo. Lo que expondremos a continuación es una visión general sobre el tema y la posición que en él ocupa la Evo-Devo, teniendo siempre en consideración que la defensa o negación de la influencia de las constricciones no se correlaciona directamente con ser practicante o no de la Evo-Devo respectivamente, sino más bien con la defensa de una postura internalista extrema, por mucho que el concepto de constricción haya sido un concepto estrella en los inicios de la Evo-Devo.

Es evidente que existe una gran variedad de seres vivos pero también lo es el hecho de que esta variedad es mucho menor que la que en potencia podría existir (figura 24). En la mitología abundan animales imposibles la existencia imaginaria de los cuales sirve como contrapunto a una de las preguntas más importantes de la biología evolutiva actual, a saber ¿por qué son como son los seres vivos y no de otra manera?, ¿existe algo que oriente el proceso evolutivo?, ¿qué ha causado que la evolución de lugar a unos fenotipos y no a otros?, ¿de qué manera la dirección de

112. "The world of evolutionary biology is being bombarded with all kinds of possible constraints to the process of natural selection [...]. Most biologists probably never did believe that evolution always lead to the best of all possible worlds, but they have been so terrorized into championing the inadequacies and limitations of the evolutionary process that it has become fashionable and almost *de rigueur* to invoke constraints as a central theme in evolutionary explanations" (Antonovics y van Tienderen, 1991, p. 166; véase el título del artículo).

113. La covarianza es una medida estadística de dispersión que analiza cuantitativamente el grado de correlación entre dos variables. En el campo de la genética cuantitativa, donde la covarianza es entendida como una constricción evolutiva (Mezey y Houle, 2005), se usa para estudiar el grado de correlación entre dos caracteres en el seno de una población. Tiene la importante limitación de que de las correlaciones entre dos caracteres no se puede inferir la arquitectura genética subyacente dado que la realizabilidad múltiple fenotípica puede dar lugar al mismo patrón estadístico. Lo único que se puede decir es si la expresión de un carácter dado se ve o no afectada por el otro carácter y cómo la selección natural puede o no alterar la matriz estadística de datos.

la evolución es determinada únicamente por una selección natural externa o de qué manera la ontogenia y su alteración pueden también jugar un papel importante en la evolución? Si han evolucionado las formas de los seres vivos y la forma depende del desarrollo, ¿cómo han evolucionado los sistemas de desarrollo y en qué medida tal evolución ha podido influir y/o direccionar el cambio evolutivo? Las respuestas a este tipo de cuestiones han apelado a las constricciones por lo que inevitablemente surge otra pregunta: ¿qué es una constricción? Una respuesta bien simple es que las constricciones son factores que limitan de alguna manera el cambio evolutivo, pero tal respuesta es simplemente la punta del iceberg.

Una constricción del desarrollo es una alteración en la producción de variantes fenotípicas o una limitación de la variabilidad fenotípica causada por la estructura, el carácter, la composición o la dinámica del sistema de desarrollo (Maynard Smith *et al.*, 1985)¹¹⁴. Mientras que desde la posición externalista de la Síntesis se acepta a las constricciones y se las concibe como factores que impiden que la selección natural de lugar a adaptaciones perfectas, desde la posición internalista las restricciones del desarrollo son consideradas como una fuerza que origina adaptaciones

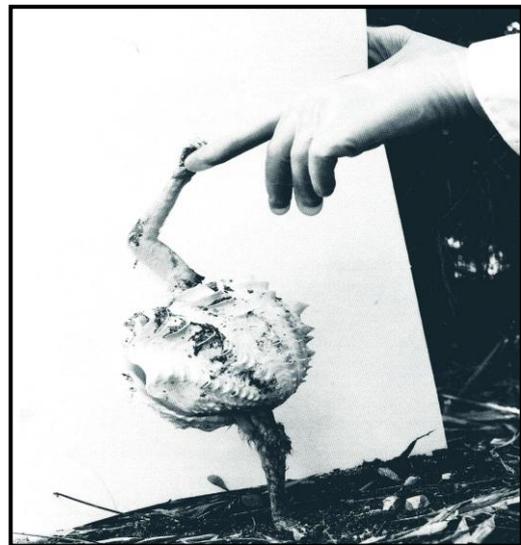


Figura 24. Fenotipo imposible: *Micostrium vulgaris*. Animal acuático con endoesqueleto óseo y protección externa lamelibranquia. Posee un sistema nervioso típico de los vertebrados y dos extremidades diferenciadas: una para sostenerse y otra para cazar (tomado de Fontcuberta y Formiguera, 1989).

114. Es interesante destacar que el eminente neodarwinista Maynard Smith realizó esta publicación conjuntamente con Alberch y Goodwin, ambos defensores del estructuralismo, y con Kauffman, el principal valedor de la autoorganización. Para Maynard Smith las constricciones limitan la evolución pero es la selección natural la que la explica porque es quien fija tales constricciones.

en tanto en cuanto desde la ontogenia se restringe la dirección de algunos cambios mientras que siguen hacia adelante aquellas alternativas que no han sido restringidas. En consecuencia las constricciones representan una alternativa causal:

Developmental constraints, a subcategory of phyletic restrictions, may hold the most powerful rein of all over possible evolutionary pathways. In complex organisms, early stages of ontogeny are remarkably refractory to evolutionary change, presumably because the differentiation of organ systems and their integration into a functioning body is such a delicate process [...] (Gould y Lewontin, 1979, p. 160).

Tal y como comentamos cuando hablábamos del adaptacionismo afirmaciones como estas provocaron una respuesta desde la ortodoxia de la Síntesis porque parecía que Gould y Lewontin daban a entender que las constricciones son un factor más del proceso evolutivo, independiente en algún momento de la selección natural y con más fuerza que esta. Entre otros Cheverud (1984) replicó que tales autores polemizaban sobre las constricciones sin tener en cuenta que a estas ya se las consideraba al realizar análisis de la covarianza. Tal crítica es acertada solamente a medias porque una cosa es considerar y otra tratar de explicar: los neodarwinistas no consideraron nunca necesario el estudio en profundidad de las constricciones -con la excepción anteriormente comentada de Maynard Smith, que sí que se introdujo en el tema- porque la selección natural ya ofrecía una explicación causal suficiente.

Sin embargo, desde la Evo-Devo y con la perspectiva que ofrece el paso del tiempo Richardson y Chipman (2003) sostienen que Gould y Lewontin fueron mal interpretados, porque en realidad lo que querían sugerir era que las constricciones del desarrollo debían jugar un papel más importante en la determinación de la forma del organismo del que les otorgaban los modelos basados en la selección natural.

Ahora bien, ¿es correcta la contraposición entre selección natural y constricciones del desarrollo como causas de la evolución? La insistencia en esta

contraposición por parte de muchos autores ha enturbiado enormemente el debate. Veamos a continuación algunos intentos por resolver la cuestión.

Según Brigandt (2007) el origen del conflicto está en que la selección natural y las constricciones del desarrollo han sido contempladas normalmente como fuerzas opuestas en la evolución, con la asunción de que mientras la *selección genera cambios fenotípicos, la constricción previene el cambio evolutivo y la adaptación*. En consecuencia el debate se ha centrado en cuál de las dos fuerzas es la más intensa, con los adaptacionistas negando la relevancia de las constricciones del desarrollo y los desarrollistas usando el concepto de constricción para discutir el adaptacionismo. Para este autor tanto las constricciones como la selección son las dos caras de la misma moneda y sostiene que ambas son compatibles y complementarias:

[...] *constraints and selection are fully compatible as they operate at different steps of the evolutionary process*. In each generation, the first step consist in how genotypic variation within species results in phenotypic variation (developmental constraints/evolvability operate here), the second step is which of the generated phenotypic variation is selected by natural selection (adaptation) (pp. 718-719).

Brigandt considera que se resuelve el conflicto simplemente poniendo a las constricciones y a la selección en dos etapas espacio-temporales diferentes. Pero aquí hay algo que no se sostiene: Brigandt propone una solución partiendo de una premisa errónea: que *la selección genera cambios fenotípicos*. El debate sobre las constricciones no se puede elaborar en base a la idea errónea de que la selección natural es un mecanismo causante de cambios, a menos que se demuestre que la selección natural positiva sí los provoca. Una cosa es que la selección natural darwiniana altere la frecuencia fenotípica de una población y otra muy diferente es como se obtienen los diferentes fenotipos. Por otro lado también es muy discutible que la selección natural actúe sólo en el segundo paso. ¿En base a qué consideraciones se postula que la selección natural no opera en el tránsito del genotipo al fenotipo? Puede que parte de la responsabilidad la tenga la Síntesis al enfatizar la selección natural como *selección externa* que actúa sobre fenotipos

adultos. En su momento no se consideraron otros niveles de organización inferiores sobre los que pudiera actuar la selección natural por el simple motivo de la falta de conocimientos del mundo celular y molecular. Pero ahora es muy diferente. Es necesario tener en cuenta que las alteraciones en el desarrollo pueden tener lugar tanto a nivel molecular como celular, los cuales también son accesibles a la selección natural, con lo que el argumento de Brigandt anteriormente expuesto no se sostiene. Si aceptamos por selección natural la reproducción diferencial de los genotipos en el seno de una población entonces es fácil comprender que un embrión, con por ejemplo una mutación codificadora en una proteína crítica del metabolismo, llegue a ser un individuo que sufra una selección negativa. En caso de que se considere poco acertada la aproximación anterior de que la selección natural actúe sobre un genotipo, podría afirmarse de igual manera que la selección ha actuado sobre un fenotipo molecular. En cualquier caso, no es necesario rizar el rizo¹¹⁵.

Con un argumento similar Sansom (2003) también defiende la complementariedad entre la selección natural y las constricciones del desarrollo porque “Natural selection *never acts on unconstrained traits*” (p. 511, énfasis añadido). Añade además que las diferentes explicaciones causales del mismo *explanandum* pueden ser complementarias si enfatizan diferentes aspectos de la misma historia causal: las explicaciones evolutivas que apelan a las constricciones enfatizan los procesos causales internos de los organismos (el desarrollo) mientras que las explicaciones basadas en la selección natural se centran en las interacciones causales entre los organismos y el medio ambiente. Si esto es así, ¿es posible escoger entre las dos opciones o estamos ante un problema de pluralismo

115. Whyte (1965) sostiene que la selección interna, por ejemplo la muerte de un embrión, no se puede considerar selección natural porque no produce ni supone diferencias de aptitud, puesto que el individuo es seleccionado en un momento de su desarrollo anterior a su posible viabilidad como adulto. Caponi (2008) también va en esta línea. Sin embargo otros autores, como Fontdevila (2013), no tienen ningún reparo en hablar de selección natural a nivel molecular, que es lo que podría ocurrir perfectamente en un embrión. Creemos que esto último es mucho más acertado, por el mismo motivo que la Síntesis expandida no es simplemente ortodoxia darwinista. Que el individuo sea la principal unidad de selección, porque son los fenotipos los que se reproducen o no, no excluye que los genes sean también dianas del proceso evolutivo.

explicativo? En otras palabras: ¿nos quedamos con la explicación de que los caracteres adaptativos de un organismo lo son en tanto en cuanto lo dictamina el desarrollo o lo son como resultado de la selección natural?

Es interesante destacar que en un intento por aproximar internalismo y externalismo, tanto para Brigandt como para Sansom no existe el conflicto porque las constricciones y la selección, aún siendo dos aspectos diferentes, se complementan, y tal complementariedad elimina la contraposición. Para el primer autor las constricciones y la selección serían dos *mecanismos* diferentes, creando variabilidad el primero para que posteriormente sea filtrada por la selección y se obtengan adaptaciones. Para el segundo son dos *explicaciones* diferentes porque simplemente enfatizan aspectos diferentes del mismo fenómeno, la evolución. Pero ¿estas consideraciones son realmente la solución? Creemos que no: Brigandt establece un sesgo espacio-temporal partiendo de una premisa errónea y Sansom desdibuja la dicotomía a nivel explicativo pero la mantiene a nivel funcional, cuando afirma que la selección natural nunca actúa sobre caracteres no constreñidos. ¿Existe entonces alguna vía de esclarecer la cuestión? Tal vez sí.

Schwenk (1995), ecólogo y biólogo evolutivo, distingue entre dos clases de definiciones del término *constricción* (figura 25). La *clase I* incluiría aquellas definiciones que se basan en la idea de que la ruta evolutiva de un linaje a través del espacio fenotípico está de alguna manera limitada. La noción de *constricción* surge de la observación de la estasis evolutiva¹¹⁶, pero también de la comparación de los fenotipos existentes con los teóricamente posibles o con los teóricamente óptimos. Aunque las definiciones de esta categoría contemplan que además de la

116. Gould y Eldredge definieron el término estasis evolutiva a partir de la observación en el registro fósil de que durante la mayor parte del tiempo de existencia de una especie no ocurren cambios o estos son insignificantes. Pasado este período de estasis tendría lugar la especiación. Ello sirvió a estos paleontólogos para establecer la teoría del equilibrio puntuado según la cual la evolución no es la sucesión lineal de una especie a otra por acumulación de pequeños cambios, tal y como defiende la Teoría Sintética, sino que los cambios evolutivos se acumulan durante el proceso de especiación y aumentan el *tempo* de la misma dando lugar a una evolución en mosaico y por consiguiente con una apariencia abrupta de las especies. Desde el gradualismo de la Síntesis se objeta, entre otras cosas, que no existe una línea clara que nos sirva para delimitar en qué momento un individuo fósil ya no pertenece a una especie sino a otra.

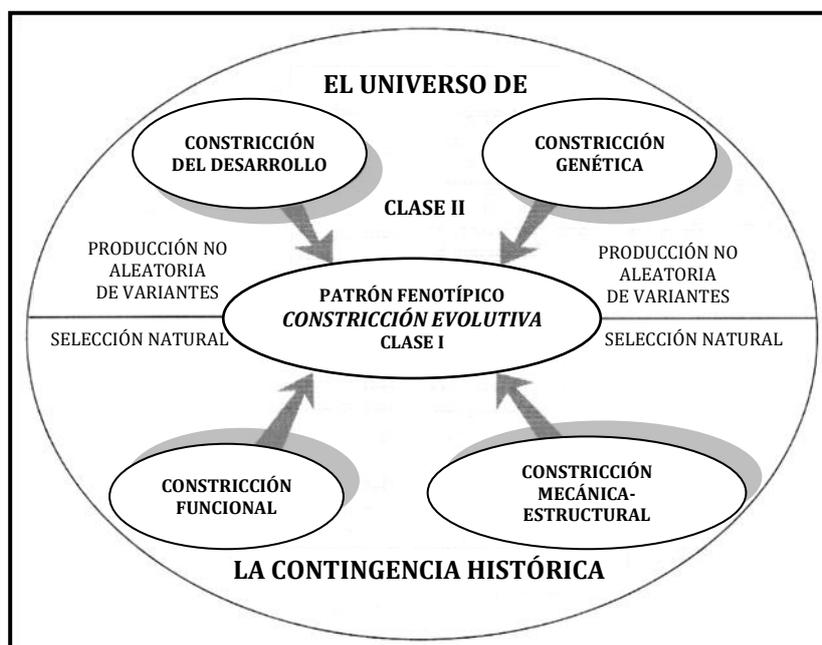


Figura 25. Relación entre las constricciones y los organismos: los seres vivos son contingencias históricas resultado de la suma de todas las constricciones. Constricción del desarrollo: canalización e integración de los sistemas de desarrollo; constricción genética: pleiotropía, pérdida de variación genética; constricción funcional: acoplamiento funcional; constricción mecánica: leyes físicas y limitaciones estructurales (modificado de Schwenk, 1994).

selección natural existen otros mecanismos que canalizan la evolución, todos ellos encajan con la aproximación externalista de la Síntesis al mantener que la evolución de los caracteres complejos está constreñida porque los cambios crean un efecto disruptor que suponen una pérdida de funcionalidad del organismo y, en consecuencia, tales variantes serán eliminadas por la selección natural. Las constricciones mecánicas, estructurales y funcionales son una manifestación de la selección estabilizante.

Por otra parte en la *clase II* las constricciones son concebidas como la producción no aleatoria de variedades. Normalmente son llamadas *constricciones del desarrollo* porque reflejan un sesgo del desarrollo en la producción de variantes fenotípicas o una limitación de la variabilidad fenotípica que surge de la dinámica del desarrollo del propio sistema. Se incluyen en esta categoría las constricciones genéticas como la pérdida de variación genética (por ejemplo la pérdida de un alelo) o la pleiotropía (diferentes efectos fenotípicos debidos a un mismo gen),

dado que tales constricciones limitan la variabilidad fenotípica. Las definiciones de esta clase se centran en los mecanismos subyacentes que limitan la producción de nuevos fenotipos sin prácticamente considerar los patrones filogenéticos que las han generado. Las definiciones de esta clase serían propias de la aproximación internalista extrema que niega la posibilidad de que la selección natural sea una restricción en si misma. La producción no aleatoria de fenotipos da lugar a una variedad limitada de fenotipos sobre los que la selección natural puede actuar. En consecuencia la restricción es un concepto a la vez distinto y yuxtapuesto al de la selección natural.

En efecto, algunos de los defensores de las constricciones han recurrido a principios estructuralistas para explicar la ausencia de ciertos fenotipos en los patrones corporales (figura 26). Este es el caso de Alberch (1982, 1989), el cual desde una aproximación internalista sostiene que los espacios no ocupados del morfoespacio (el espacio configurado por todas las formas orgánicas potencialmente posibles) son debidos a las propias dinámicas internas del desarrollo y que tales restricciones reflejan qué morfologías no serán producidas por el propio desarrollo y cuáles son las que tienen más probabilidad de generarse. No es la selección natural sino los mecanismos embriológicos del crecimiento

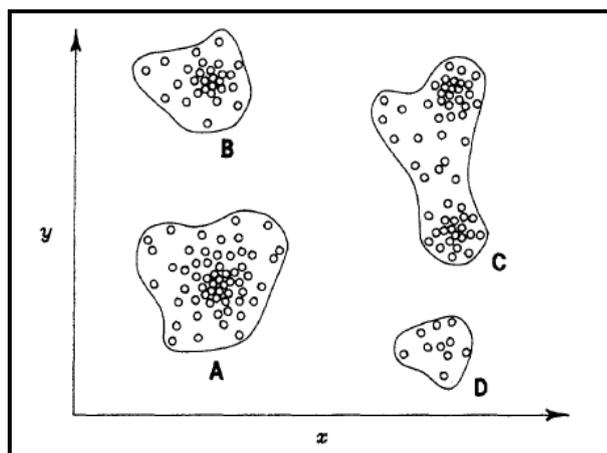


Figura 26. Agrupación de los organismos en el morfoespacio. ¿Por qué existen espacios vacíos? (tomado de Alberch, 1982).

los que permiten o prohíben los patrones corporales. Los valores adaptativos no suministran una base probatoria a partir de la cual se puedan inferir las constricciones (Amundson, 1994). A tenor de estas consideraciones las constricciones son contempladas en términos positivos ya que proporcionan una potencialidad para el desarrollo de innovaciones evolutivas. Por tanto no es de

extrañar que desde esta posición se acuse a los adaptacionistas de que contemplan a las restricciones desde una óptica negativa, como impedimentos a la actuación de la selección natural que limitan la aparición de adaptaciones *perfectas*.

No obstante, de la clasificación anteriormente expuesta, como el propio Schwenk reconoce, no se deduce que las dos categorías sean mutuamente excluyentes sino que hay que tener en cuenta que la relación entre constricción y selección es mucho más compleja de lo que pueda parecer. Así, aunque una constricción de la clase II se conciba como independiente de la selección natural, se puede pensar también en que la selección ha construido y mantenido el sistema de desarrollo que dará lugar al sesgo en la variabilidad fenotípica, obteniéndose de esta manera la constricción. Por otro lado, si un fenotipo es movido hacia un pico adaptativo por selección direccional y luego mantenido en él por selección estabilizadora, ¿cómo distinguir, en el caso de que sea posible, estos tipos de selección de la constricción? Dejando ya de lado que es muy improbable que ningún adaptacionista actual conciba la adaptación como sinónimo de perfección, existe una opción adaptacionista a la aproximación estructuralista: los espacios vacíos del morfoespacio son formas no adaptativas eliminadas por selección natural, son alteraciones en los procesos del desarrollo que impiden la aparición de un producto adaptativo. Este argumento se puede extender a cualquier otro tipo de constricción del desarrollo más allá de las elucubraciones entorno a los patrones corporales. ¿Por qué existe tal o cual red de genes? Un defensor del papel de las constricciones podría argumentar que ha aparecido por la propia dinámica de las interacciones génicas: las leyes de la autoorganización habrían impedido la aparición de unas y permitido la aparición de las otras. Pero este argumento es débil, por cierto, porque recordemos que tales leyes se han deducido a partir de modelos matemáticos y porqué parece ser que durante la evolución las redes complejas han aparecido por reutilización de redes preexistentes y no por un diseño *de novo*. Sin embargo también es posible una respuesta adaptativa: tal red fue eliminada por selección natural al no ser lo suficientemente efectiva, por ejemplo, en la producción de determinado metabolito clave en la respuesta muscular en situaciones de estrés físico. A esta respuesta se podría objetar que se

ha construido un historia que encaja con lo que queremos justificar, sin embargo no nos olvidemos de que hay pruebas de que la selección natural genera adaptaciones. Esto es un hecho.

Ahondando un poco más en la cuestión Richardson y Chipman (2003) sostienen que de todas las clasificaciones que se puedan hacer sobre las constricciones, lo verdaderamente crucial es distinguir si son debidas a factores generativos o selectivos. Las *constricciones generativas* son las que impiden la aparición de un fenotipo durante la ontogenia, por lo que los fenotipos que surgen tienen un carácter no aleatorio. La cuestión de si la variante fenotípica es o no adaptativa *no es relevante* para los estructuralistas, que defienden este tipo de constricciones como factor causal evolutivo. La única consideración que cuenta es de qué manera los mecanismos del desarrollo producen un fenotipo concreto. Tales constricciones serían las responsables de la aparición de la variabilidad fenotípica sobre la cual actuarían después la selección natural y la deriva genética. Por otro lado las *constricciones selectivas* son debidas a la actividad de la selección natural durante el desarrollo embrionario, lo que ha venido a llamarse *selección interna*. En tal caso se eliminarían los fenotipos embrionarios menos eficaces. Sea como fuere, sin embargo, el punto crítico es que no es fácil la distinción entre constricciones del desarrollo y selección (suponiendo que se pueda hacer y realmente no estemos hablando de las dos caras de una misma moneda), a excepción de las constricciones puramente generativas, las que Mezey y Houle (2005) denominan constricciones absolutas¹¹⁷, las cuales tienen lugar cuando la pérdida de variación genética imposibilita una respuesta a la selección natural. Sin embargo todavía se desconoce el alcance de la incidencia evolutiva de estas constricciones por la escasa investigación a nivel genético de que han sido objeto. Para Brakefield (2006) resultan más interesantes las constricciones relativas, ya

117. Existen tres posibles categorías de constricciones absolutas: pérdida completa de variación fenotípica (evolución imposible), unidireccional (debida a la pérdida de alelos, entonces la evolución sólo es posible en una dirección) y bidireccional (debida a la ausencia de variación genética aditiva de un carácter, con lo que no hay respuesta a la selección en alguna dirección concreta). Los estructuralistas se apoyan en la primera categoría para justificar la existencia diferencial de fenotipos entre linajes cercanos.

que pueden canalizar la respuesta evolutiva frente a las limitaciones que surgen, cuando tiene lugar un cambio ambiental, de la combinación del tiempo necesario para la adaptación y de la capacidad de los caracteres implicados para evolucionar.

Al hilo de las aportaciones anteriores Pigliucci (2007) sostiene que, más allá de todas las clasificaciones y definiciones que se puedan dar, todo lo que se puede decir es que existen dos causas que limitan la evolución de los fenotipos: la selección natural y las constricciones genéticas. Otras causas, como las constricciones derivadas de las leyes físico-químicas y las impuestas por el análisis matemático de la covarianza, no deben tenerse en cuenta en el debate porque se aplican por igual a todos los seres vivos. Pero lo realmente relevante para Pigliucci es que las constricciones del desarrollo resultarían de la *combinación* de las constricciones genéticas (los límites de la arquitectura genética del desarrollo) y la selección natural, ya sea esta externa, debida a los factores del medio, o interna, como resultado de la necesaria integración coherente de todas las partes del sistema. Por lo tanto las constricciones del desarrollo serían una *consecuencia* de la selección natural y no un factor independiente contrapuesto a ella.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que el origen del conflicto estriba en la radicalización de las posturas, la cual refleja a su vez la dicotomía entre internalismo y externalismo: los biólogos del desarrollo y morfólogos contemplan las constricciones como la limitación en la aparición de ciertas morfologías y el neodarwinismo las ve como limitaciones a la adaptación ideal, cuando parece ser que lo que tenemos es *una superposición entre fenómenos calificados como constricciones y los productos de la selección natural actuando a diferentes niveles*. Tal consideración parece ser la más aceptada actualmente entre los biólogos evolucionistas. La existencia de diferentes patrones corporales no constituye una evidencia directa de la existencia de las constricciones, ya que tales patrones también pueden ser explicados como resultado de la selección natural, lo que hace francamente muy difícil la distinción entre constricciones del desarrollo y selección natural (Richardson y Chipman, 2003; Schwenk, 1994).

Constraints are forged in the fires of selection and to require their separation leads inevitably to paradox. [To reconcile] selection and

constraint by pointing to the interaction between selective forces and developmental factors in causing constraints [...] will facilitate a fruitful application of constraint to problems of phenotypic evolution (Schwenk y Wagner 2004, pp. 403-404).

Con la interpretación demasiado literal de la dicotomía selección natural-constricciones del desarrollo se sirvió la polémica, en tanto en cuanto si la selección natural era una fuerza importante del cambio fenotípico debía de ser lógico que existieran unas constricciones que actuaran como factor estabilizante, lo cual era un reflejo de la necesidad del internalismo de buscar una explicación para la estabilidad de los patrones corporales que hiciera frente a la todopoderosa mutabilidad de los neodarwinistas.

Moreno (2008) se lamenta de que algunos biólogos del desarrollo sean reacios a utilizar una herramienta tan poderosa como el adaptacionismo y apunta como posible explicación lo que ya hemos comentado anteriormente: muchos parten del supuesto de que la selección natural actúa sólo en la última fase del desarrollo, la del fenotipo adulto, cuando en realidad todas las fases del desarrollo, desde el embrión hasta la edad adulta, están sometidas constantemente a selección. Moreno considera, con una gran dosis de sentido común, que no se puede apelar a las constricciones para justificar lo que se ve y así simplemente zanjar el debate, y añade que en el caso concreto de que existan tales restricciones a la adaptación, “[...] veamos cuáles son, cómo funcionan durante el desarrollo y qué procesos fisiológicos o bioquímicos están implicados [...]. Probablemente, en muchos casos nos demos cuenta, al abordar dicho estudio, de que las restricciones filogenéticas tienen una base adaptativa, dado que cualquier alteración en determinados procesos del desarrollo los haría más ineficientes” (Moreno, 2008, p. 48). Es más, la Evo-Devo insiste, mayoritariamente, en que la interacción entre selección y constricciones es una característica habitual de la evolución por *selección natural*, y tal insistencia tiene base empírica (Ghalambor *et al.*, 2004). Ciertamente, parece ser que de momento no necesitamos nada más a nivel explicativo y la prueba es que hasta ahora nadie ha propuesto aún una alternativa factible a la selección natural para aquellos fenómenos que sabemos que son el resultado de esta.

Sin embargo el programa adaptacionista tiene sus limitaciones y por ello es de recibo en este punto, después de hablar tanto de la selección natural como generador de adaptaciones, recordar que esta no es la única fuerza evolutiva. La mutación, la deriva genética y la recombinación cromosómica son otros tres motores evolutivos importantes que precisamente no generan adaptaciones; dicho esto en el sentido de que estas tres fuerzas no dependen de la aptitud de los individuos. Es más, no existe ninguna evidencia empírica de que la emergencia de la complejidad misma sea debida a un proceso adaptativo, pero sí que podría ser el resultado de la propia dinámica no adaptativa de los genomas (Koonin, 2009; Lynch, 2007).

Finalmente, acabemos esta sección apuntando que la Evo-Devo ha empezado a estudiar empíricamente la base del desarrollo de cambios evolutivos con significancia adaptativa, como la reducción de la pelvis, la coraza ósea del pez espinoso o la forma del pico de los pinzones de Darwin. Todo esto son ejemplos de adaptaciones por selección natural y, por lo tanto, están relacionados directamente con la función de los respectivos caracteres (Breuker, 2006), lo que significa que también la Evo-Devo empieza a contemplar la vertiente funcional del triángulo adaptativo y, en consecuencia, se aproxima al vértice neodarwinista (figura 27). La combinación de los estudios estructurales con los funcionales (Evo-Devo funcional) representa un paso decisivo en la medida en que se amplía la base argumental sobre la que se sustenta el neodarwinismo.



Figura 27. Situación del énfasis explicativo de algunas de las aproximaciones de la Evo-Devo (modificado de Breuker *et al.*, 2006).

6.3.1.4 La caja de herramientas del desarrollo

La Síntesis concibió las mutaciones puntuales de los genes como el mecanismo que generaba los cambios evolutivos en el fenotipo, concretamente en aquellos genes responsables de la codificación de las proteínas¹¹⁸. Además la evolución es entendida como un proceso gradual en el evidente sentido de que no se producen grandes cambios radicales; si se produjesen, el fenotipo quedaría tan alejado del óptimo adaptativo que sería rápidamente eliminado en un ambiente concreto.

Sin embargo el gradualismo neodarwinista se ha visto discutido por el saltacionismo y sus macromutaciones. En efecto, diversos investigadores como Bateson a finales del siglo XIX, Goldschmidt a mediados del XX o Gould, han sugerido que la micromutación y la selección natural no explican la brusca aparición de las novedades morfológicas¹¹⁹. Tal macroevolución tendría lugar en taxones superiores al de especie, lo cual justificaría la aparente dinámica saltacionista que se observaba en el registro fósil. Sin embargo, sin menospreciar la bondad evolutiva del registro fósil, este no es el indicador perfecto porque entre otras cosas el establecer en una serie que un fósil dado sea una especie diferente de la del fósil inmediatamente anterior puede presentar cierto grado de subjetividad. Por otro lado el descubrimiento del elevado grado de conservación de los genes del desarrollo (figura 28) entre linajes muy separados resucitó los argumentos estructuralistas, ya que la estabilidad de los patrones corporales suponía una gran contradicción frente a la mutabilidad defendida por la Síntesis. Veamos, sin embargo, como la Evo-Devo soluciona el problema de la aparición de las novedades morfológicas sin con ello disminuir la importancia de la selección natural como argumento explicativo.

118. Recuérdese la hipótesis un gen-una enzima de Beadle y Tatum.

119. No deja de ser curioso que Gould, como hemos visto en la sección anterior, se alinea con la defensa de las constricciones del desarrollo para justificar los vacíos en el morfoespacio y sin embargo defendiera de alguna manera el salto fenotípico. Dada la elevada densidad de agujeros en el morfoespacio también es elevada la probabilidad de que cualquier salto en el fenotipo sea en realidad un salto en el vacío.

El razonamiento básico de la Evo-Devo es el siguiente: si la evolución comporta cambios en la morfología, como la morfología depende del desarrollo embriológico y el desarrollo depende de los genes del desarrollo, la comprensión de la evolución de los genes del desarrollo es crucial para comprender la evolución (Baguña y García-Fernández, 2003). La regulación de la transcripción de los genes es la base del

desarrollo, concretamente la de los llamados por Carroll *genes constructores*, los cuales son los que determinan el patrón del desarrollo; esto es, la diferenciación celular y con ella la obtención de las diferentes estructuras orgánicas (Carroll, 2001, 2005, 2008). Aunque este no sea, por razones de extensión, el lugar oportuno para entrar en detalles, es preciso esbozar el mecanismo general.

La regulación de la transcripción la realizan proteínas, codificadas a su vez por otros genes, que se unen a una región del DNA anterior a la región codificadora del gen que se regula. Estas proteínas pueden ser activadoras o represoras de la expresión génica. Si esta proteína es además un regulador de la expresión de otros genes obtenemos una cascada de efectos, favorecida también por el hecho de que un mismo gen puede tener diferentes regulaciones según donde esté situada la

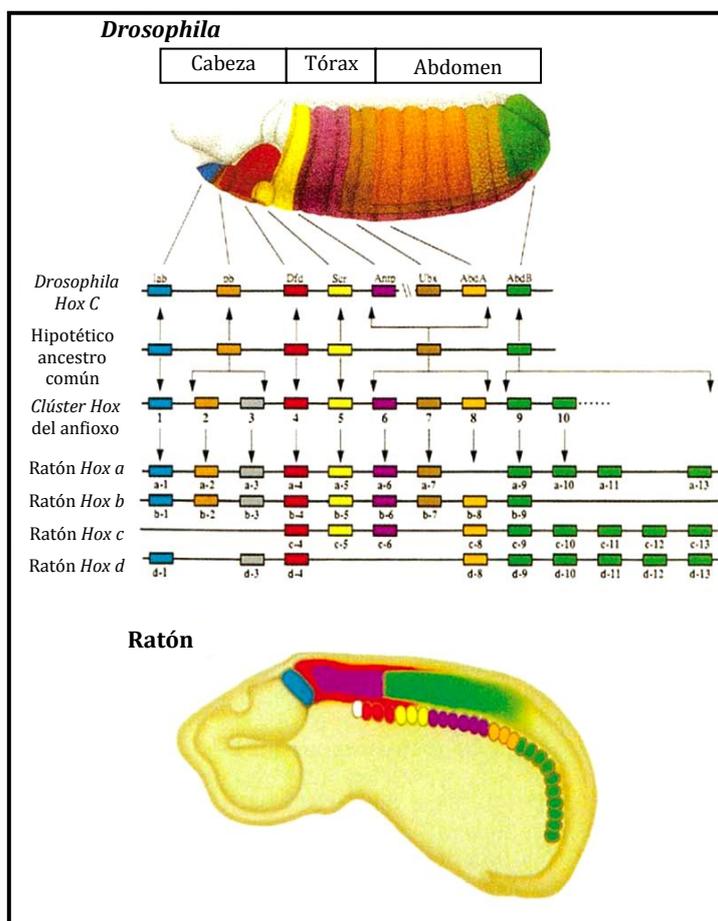


Figura 28. Organización de la expresión de los genes *Hox* en los embriones de *Drosophila*, anfibio y ratón. En: www.press.uchicago.edu/books/gee/carroll1.jpeg. [Consulta 05-09-2014].

célula en el cigoto. Además los genes constructores regulan la actividad de otros genes. Bajo todas estas consideraciones se vislumbra como la ontogenia es básicamente un proceso de activación/desactivación génica en red. Una mutación en la zona reguladora (mutaciones en *cis*) puede alterar la unión de los reguladores de la transcripción y, en consecuencia, verse alterada la expresión de muchos genes y, en consecuencia, verse alterado el desarrollo. Esta alteración es una fuente de variabilidad, ya que puede alterarse el desarrollo en una parte del embrión y no en otra en función de dónde esté situada la célula mutada. La fijación o eliminación posterior por selección natural ya es otra cosa. Es evidente que no todas las variedades prosperarán, pero algunas sí lo harán. La conservación de los genes de las etapas iniciales del desarrollo es una muestra de la ventaja selectiva de los mismos y no una demostración de la no-acción de la selección natural. La enorme variedad biológica se ha construido sobre esta conservación y a partir del establecimiento gradual de nuevas redes por reutilización de redes más antiguas, cual acto de bricolaje, porque esto es mucho más fácil que la construcción de redes nuevas para cada nuevo evento.

Ahondando un poco en lo anterior, añadamos que los genes del desarrollo son a la vez reguladores y regulados, y todo ello forma parte de una ruta del desarrollo cuya conservación es el fenómeno *evolutivamente relevante*: lo importante en realidad no es la conservación de los genes del desarrollo en sí mismos, sino la conservación de las rutas del desarrollo en las que intervienen, y lo que se hereda son estas redes génicas reguladas y las regiones de unión de sus productos (Gilbert, 2000). Esto resuelve la paradoja de que genes equivalentes funcionalmente controlen el desarrollo de organismos con diferentes planos de organización corporal.

El estudio de los genes del desarrollo nos demuestra que la evolución reguladora es capaz de explicar la aparición de las novedades morfológicas en el seno de una especie, con lo que la ilusión de las macromutaciones y del saltacionismo se desvanece, y es que “[...] no hay nada como un poquito de sano reduccionismo para poner a cada uno en su sitio” (Moreno, 2008, p. 101). Finalmente, y muy importante, Carroll (2008) afirma que su teoría de la evolución

reguladora es una teoría específica sobre la evolución de la forma animal y no una declaración sobre la evolución adaptativa, pero que en cualquier caso la Evo-Devo es un elemento clave de la Síntesis expandida:

I don't believe that any comparable genetic theory of adaptation is forthcoming, as all types of molecular changes clearly contribute substantially to organismal adaptation. [...] There can be no doubt that if the facts and insights of Evo-Devo were available to Huxley, embryology would have been a cornerstone of his Modern Synthesis, and so *Evo-Devo is today a key of a more complete, expanded evolutionary synthesis* (p. 34, énfasis añadido).

Junto con la evolución reguladora, la mutación en la secuencia génica codificadora de la proteína (mutación estructural) también juega un papel importante en las adaptaciones. Estas modificaciones fisiológicas también representan una fuente de variabilidad que debe tenerse en cuenta, habiéndose demostrado en unos pocos casos el valor adaptativo de algunas de estas mutaciones y su contribución a la especiación. Sin embargo, con los datos actuales todavía es prematuro concluir qué tipo de mutación, la estructural o la reguladora, ha jugado un papel preponderante en la evolución (De Robertis, 2008; Hoekstra y Coyne, 2007).

La evolucionabilidad (*evolvability*) es otro de los conceptos clave en la Evo-Devo. Significa la capacidad para generar variación fenotípica heredable y seleccionable. Esta capacidad, basada en aspectos del funcionamiento molecular y celular, generaría una flexibilidad lo suficientemente importante como para reducir tanto los efectos de mutaciones potencialmente letales como el número de mutaciones necesarias para producir nuevos caracteres; sería pues una facilitación en la obtención de variación fenotípica (Kirschner y Gerhart, 1998, 2005). La evolucionabilidad dependería de tres aspectos reductores de las constricciones: unión débil (*weak linkage*), mecanismos exploratorios celulares y compartimentalización o modularidad de la acción génica. Veámoslo aunque sea de una manera breve.

Se entiende por unión débil la flexibilidad de acción que muestran las proteínas cuando ocurre un cambio molecular. Esta flexibilidad depende de varios factores: 1) de la existencia en las proteínas reguladoras de la transcripción de una estructura modular con zonas responsables de la función y zonas que regulan la misma y en las que la alteración de una de las partes no tiene porque alterar la otra, 2) de que el juego activación/inactivación de los genes se realiza dentro del marco de las redes génicas y finalmente 3) de que en los eucariotas la regulación de la transcripción en *cis* supone que las zonas de regulación de los genes están muy alejadas de los mismos, lo cual significa que no hay una conexión directa física entre la región codificadora y la región reguladora. La combinación de todos estos factores puede generar una enorme variedad de señales que alteren la expresión génica en el espacio y en el tiempo. La regulación es pues un fenómeno en el que se integran el tiempo, el lugar y las condiciones de la transcripción de un gen particular.

Los mecanismos exploratorios son el resultado de la variación epigenética y de la posterior selección que actúa sobre ella. Mediante estos mecanismos las células tantean al azar soluciones a determinadas situaciones en vez de construir la solución siempre *de novo*. Ello genera una variedad de respuestas algunas de las cuales serán seleccionadas funcionalmente de una manera positiva. Un ejemplo sería el funcionamiento del citoesqueleto. Esta red de proteínas filamentosas es la responsable de la movilidad celular y de la separación de los cromosomas durante la división celular. La presencia de un estímulo ambiental, ya sea positivo o negativo, provoca un tactismo celular en el que la célula puede acercarse o alejarse del estímulo respectivamente. Ello se consigue haciendo crecer el citoesqueleto en la dirección conveniente. La alteración del estímulo genera una rápida alteración en la respuesta del citoesqueleto, lo cual da lugar a un nuevo fenotipo viable sin alteración en la secuencia génica. Otros ejemplos de mecanismos exploratorios serían el establecimiento de las conexiones neuronales, la respuesta inmunitaria adaptativa y la diferenciación de las células musculares. Todos estos procesos hacen disminuir el nivel de exigencia que se requeriría si cada nueva estructura tuviera que construirse *de novo* desde la base.

También la compartimentalización de la acción génica es un factor decisivo en el desarrollo embrionario. Las células en los primeros estadios del desarrollo embrionario están indiferenciadas. La diferenciación se produce por el control de la transcripción génica en función de la posición que ocupan las células en el embrión. La activación/desactivación génicas en diferentes zonas generan compartimentos celulares que seguirán diferenciándose de acuerdo con las señales que reciben de los compartimentos contiguos. Este tipo de desarrollo está muy conservado en los animales bilaterales y fue lo que sugirió a Haeckel la idea de la recapitulación porque es durante las etapas intermedias del desarrollo cuando más se parecen entre si los embriones de un mismo *filum*. No obstante Kirschner y Gerhart sostienen que la modularidad es flexible ya que debido a los procesos de unión débil un compartimiento puede evolucionar con independencia de los otros compartimientos.

Finalmente, al hilo de lo dicho, debemos añadir que la evolucionabilidad, conjuntamente con la complejidad, la modularidad y la robustez, son cuatro conceptos usados profusamente en la Evo-Devo que todavía están muy faltos de soporte empírico. Creemos que es interesante explorar la realidad de los mismos, pero a la vez sostenemos que la falta de información o de comprensión de los mecanismos evolutivos para determinadas situaciones no puede usarse como justificación para la elaboración y el mantenimiento de conceptos sin fundamento experimental. Esto no sería muy diferente de la propuesta del diseño inteligente para explicar la biodiversidad existente, añade Lynch (2007). Los investigadores de la Evo-Devo tienen la obligación de demostrar si estos conceptos tienen base real o, en caso contrario, de depurarlos de sus programas de investigación.

6.4 CONCLUSIONES

Hemos expuesto de una manera general cómo la biología evolutiva del desarrollo supone un apoyo sustancial a la evolución por selección natural. La Evo-Devo nos enseña que bajo toda la diversidad existente se encuentran unos *mecanismos* de desarrollo comunes que nos reafirman en la unidad de tipo, algo en

lo que Darwin creía firmemente, y en cómo es posible generar variación fenotípica seleccionable. Las novedades evolutivas no son tales, sino modificaciones lentas de estructuras ya existentes y alteraciones en la expresión génica que ponen de manifiesto, una vez más, el gradualismo de la evolución y el carácter oportunista de la selección natural. El genoma no es el motor de la evolución sino la mejor manera que tienen los seres vivos de generar variedad, pero la obtención de adaptaciones continua siendo un proceso dirigido, entre otros, por la selección natural, la cual actúa en todos los niveles de la organización biológica.

Los presupuestos de la Evo-Devo en su versión más conservadora -que es la posición mayoritaria- no necesitan de la elaboración de una nueva Teoría Sintética ni de la proposición de otro factor causal diferente de la selección natural. Es suficiente con pensar que la selección natural favorece o no la transmisión de determinados patrones de desarrollo. Por lo tanto el estudio comparativo de patrones de desarrollo podría aportar conocimientos sobre posibles rutas evolutivas. Ello nos lleva a la segunda consideración, no menos importante, de estudiar cómo se produce la variación que da lugar a sistemas capaces de evolucionar. Se trataría de considerar de qué manera los seres vivos facilitan variación fenotípica viable y seleccionable.

En consecuencia, la Evo-Devo supone una fusión factible de dos de las grandes disciplinas biológicas separadas durante la mayor parte del siglo pasado: la evolución y el desarrollo. No es esperable ninguna revolución en biología, ni ninguna nueva y sorprendente teoría evolutiva sino simplemente una mejora de la Teoría Sintética, algunos aspectos de la cual han quedado obsoletos. En el bicentenario del nacimiento de Darwin, el darwinismo continúa vivo y en buen estado de salud.

Bajo todas estas consideraciones, expuestas aquí de manera muy breve, la caja de herramientas de la Evo-Devo nos enseña que el desarrollo es en sí mismo una fuente de variación sobre la que puede trabajar la selección natural, lo cual contrasta enormemente con la aproximación estructuralista de las constricciones. Todos estos factores forman el núcleo central de la Evo-Devo, que algunos como Robert (2001, 2004) califican como *genocéntrica* y neodarwinista. Sin embargo es

la línea que mayormente siguen los investigadores y la que está dando más frutos. Además existen otros factores cuyo análisis puede ayudar aún más a explicar el origen de la variedad sobre la que actúa la selección natural: las duplicaciones y deleciones génicas (ya contemplado en la Evo-Devo), la presencia de DNA no codificante y la existencia de los transposones, aunque de momento los datos de que disponemos de tales factores son más bien escasos.

En definitiva, la Evo-Devo nos permite contemplar una biología del siglo XXI con muchos más recursos para explicar el origen de la diversidad de los seres vivos. Con la entrada en escena de la biología molecular el estudio de la evolución se ha tornado mucho más rico, ya que se ha podido abordar la investigación desde unos niveles de la organización biológica diferentes al de población. Evidentemente queda mucho trabajo por hacer, pero ya están colocadas las bases para una futura integración del desarrollo en el modelo evolutivo de la Síntesis, en el que la Evo-Devo daría “[...] soporte genético a la caja negra del desarrollo dentro del paradigma darwinista de descendencia con modificación” (Fontdevila, 2013, p. 315).

CAPÍTULO VII

Tocados por la biología molecular: presente y futuro

7.1 INTRODUCCIÓN

Tal y como hemos comentado anteriormente, la biología molecular tuvo sus años de desorientación al pretender explicar el mundo biológico atendiendo exclusivamente a la composición del nivel molecular, pero en realidad nunca se aplicó en ella el reduccionismo de las ciencias físicas. Ello no ha evitado que los antirreduccionistas hayan hecho su lectura particular del tema y el advenimiento de la biología de sistemas les ha venido como anillo al dedo, porque sistema suena a holista. Por fin, sostienen, existe una aproximación moderna de la biología que tratará a los seres vivos como un todo y en la que el análisis se verá relegado, otorgándose a la causación descendente la importancia que se merece. Por fin podrán defender un organicismo moderno sin ningún rastro de vitalismo. Pero si atendemos a los fundamentos de la biología de sistemas y de la biología sintética veremos que esto no son más que ilusiones. Ello no quiere decir que no se deban contemplar los enfoques holistas, sino que lo que sostenemos es que no tiene sentido un holismo excluyente que conciba el reduccionismo como eliminativismo explicativo de los niveles supramoleculares y que niegue la fuerza metodológica y epistemológica del análisis.

Vidal (2009) apunta que a las cuatro grandes ideas -explicitadas por Nurse¹²⁰- sobre las que se sustenta la biología, debe añadirse la biología de sistemas, la cual representa el quinto prisma bajo el que debe mirarse el fenómeno vital, porque

120. Eminente genetista y biólogo celular ganador de un premio Nobel por sus investigaciones sobre el ciclo celular. Nurse afirma que las cuatro ideas medulares que estructuran el conocimiento biológico son: la célula como unidad estructural y funcional básica, el gen como el mecanismo de la herencia, la evolución por selección natural y la química como cimiento de la biología (Nurse, 2003).

nunca será posible entender la biología si no abrazamos la nueva perspectiva de que los procesos biológicos son el resultado de las interacciones de sistemas complejos en y a través de todos los niveles de organización de la materia.

La biología de sistemas está bien fundamentada tanto experimentalmente como en su cuerpo teórico. Es una disciplina transversal que aglutina a matemáticos, biólogos, médicos, informáticos, físicos y químicos, pero que para nacer tuvo que esperar a que la biología molecular llegara a su madurez. En efecto, antes de poder pasar a estudiar cómo se relacionan los diferentes elementos del sistema celular hacía falta su caracterización a nivel molecular, y aunque actualmente esta tarea aún continúa, ya existen suficientes datos como para empezar la aproximación sistémica.

En cuanto a la biología sintética, esta nueva forma de pensar está en sus más tiernos inicios y depende, en gran medida, de los avances de la biología de sistemas, porque si lo que se pretende es el diseño y la construcción de células o de partes de ellas, primero se necesita toda la información posible acerca de cómo funcionan los sistemas antes de poderlos modelar. Se requiere un conocimiento apriorístico profundo del funcionamiento modular de los mecanismos y subsistemas para posteriormente plantearse su integración sintética en un todo, por lo que resulta curioso que ya haya aparecido esta segunda nueva forma de trabajar cuando la consolidación de la biología de sistemas está aún en marcha.

El objetivo de este capítulo es explicitar las ideas principales sobre las que se fundamentan la biología de sistemas y la biología sintética y discutir las, brevemente, a la luz de los ejes vertebradores del presente ensayo: la biología molecular y el debate reduccionismo-holismo. Hacer una exposición profunda de estas dos áreas de investigación y de sus implicaciones filosóficas queda fuera de la finalidad de este trabajo. Simplemente queremos poner de relieve que la biología molecular no es un accidente de la historia, que ni mucho menos está muerta ni representa un fracaso en la comprensión del fenómeno vital.

7.2 CAMINANDO ENTRE “ÓMICAS”: LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La tan criticada aproximación reduccionista de la biología molecular no sólo ha hecho más profundo el conocimiento de los fenómenos biológicos sino que también ha generado una enorme cantidad de datos. Las técnicas de alto rendimiento de obtención de datos se han aplicado en todos los entornos moleculares posibles (genómica, proteómica, metabolómica, lipidómica, etc.), dando lugar a un desfase entre la cantidad bruta de los mismos y su nivel de integración explicativa. En consecuencia, la integración de la información se ha convertido en uno de los desafíos más importantes para el desarrollo futuro de la biología (Medina, 2012; Palsson, 2000). Así, lejos de ser por los motivos que los antirreduccionistas sostienen -la supuesta ineficacia de la aproximación molecular para dar cuenta de los fenómenos complejos-, a principios del presente siglo la biología molecular corrió precisamente el riesgo de morir de éxito al generar más datos que conocimiento. Esta fractura continúa hoy en día en lo que Ranea y colaboradores (2010) denominan *materia oscura del conocimiento*, en referencia a todo el conocimiento presente en los datos de que disponemos pero que todavía no ha podido ser extraído por las limitaciones computacionales actuales.

El pensamiento sistémico no es ni mucho menos nuevo. No nos olvidemos que tanto el primer modelo de regulación génica, el operón *lac*, como los modelos que vinieron a continuación (operón *trp*, por ejemplo), ya suponen cierto pensamiento sistémico desde el punto de vista molecular. Pero no es hasta la aparición de las diferentes “ómicas” y del conveniente desarrollo computacional para la gestión masiva de datos y para la elaboración de modelos y de simulaciones, cuando se substancia la primera definición de biología de sistemas: *el estudio de los sistemas biológicos mediante su perturbación sistemática (ya sea biológica, genética o químicamente), monitorizando las respuestas, integrando estos datos y formulando modelos matemáticos que describan la estructura del sistema y su respuesta frente a perturbaciones individuales* (Ideker *et al.*, 2001). Todo ello requiere del conocimiento de la estructura y de la dinámica del sistema, de la identificación de los principios del diseño que los justifican y de la identificación de las reglas que gobiernan al mismo sistema (Kitano, 2002), siendo el objetivo general final la

mayor comprensión de las interacciones entre los componentes que forman los seres vivos, y por consiguiente, de sus procesos biológicos (Bertolaso *et al.*, 2010; López *et al.*, 2007); esto es, *la comprensión de la base molecular de la función biológica* (Westerhoff *et al.*, 2009), pero desde un enfoque holista (Hood *et al.*, 2008). Dicho en otras palabras, para comprender cómo funciona una célula es obvio que debemos conocer la estructura y la función de sus diversos componentes así como su funcionamiento conjunto y las propiedades emergentes que de ello se derive, y esto para nada es incompatible con el reduccionismo. En secciones anteriores ya expusimos, por ejemplo, que el reduccionismo tiene en cuenta tanto las relaciones mereológicas horizontales como las interniveles. Sin embargo, lo que pretende la biología de sistemas no es nada fácil si algo tan simple como una secuencia de DNA, pongamos por caso, puede tener diferentes funciones según el lugar del genoma en el que esté integrada (Kapranov *et al.*, 2007). En consecuencia no es difícil de imaginar cuán complicado será llegar a conocer todos los elementos y las relaciones que se establecen entre ellos.

Por otra parte, dado que la biología molecular ha demostrado que en la progresión del genotipo al fenotipo existen diversos niveles de control y que cada nivel viene definido por un sistema dinámico autoorganizado, la biología de sistemas pretende encontrar la estrategia usada por las células para producir ordenadamente comportamiento adaptativo, estando en el centro de este esfuerzo la necesidad de comprender cómo se relacionan los genes entre ellos y con sus productos dentro de la dinámica de los sistemas complejos (Strohman *et al.*, 2002). En la biología de sistemas la célula se configura, pues, como el centro de esta integración (Ilsley *et al.*, 2009; Nurse y Hayles, 2011), en el que se pone de manifiesto la necesidad de compatibilizar tanto las estrategias *bottom-up* como las *top-down* (Barabasi y Oltvai, 2004), y con las vistas puestas en que en un futuro esta disciplina pueda estar integrada en el núcleo de la biología celular molecular (Liberali y Pelkmans, 2012), camino este último mucho más lleno de baches de lo que en un principio se supuso (Macilwain, 2011).

Ya hemos apuntado antes que no es correcto sostener que el pensamiento integrador es ajeno a la biología molecular, por lo que no es de extrañar que

podamos considerar a la biología de sistemas contemporánea como un subproducto de la conjunción del estudio de las moléculas constituyentes de los seres vivos y del análisis formal de sus interacciones (Weterhoff y Palsson, 2004). En consecuencia, no en vano muchos autores, especialmente aquellos que provienen del ámbito molecular, la denominan *biología molecular de sistemas*¹²¹.

Sin embargo existe otra línea de pensamiento que ve las cosas de otra manera, y aunque en ella las posiciones no son homogéneas, todas destilan cierto grado de *otro tipo* de holismo. En efecto, parece que la biología de sistemas tiene el aroma de algo que elimina los detalles barrocos de la biología molecular, dejando la aproximación reduccionista como algo aburrido y pasado de moda (Hiesinger y Hassan, 2005), o que llama la atención de aquellos como Bateson (2005) y Fujimura (2005) que, sin decirlo, desean una vuelta al organicismo, porque opinan que la genética reduccionista ha fracasado. Pero también nos encontramos con posiciones suaves que consideran inevitable la aproximación integradora, no porque se sepa que funcionará, sino porque la modelización de redes ofrece la única alternativa para seguir adelante (Macilwain, 2011), o porque aun siendo esencial el método reduccionista, es insostenible el reduccionismo ingenuo que por sí solo pretende la completa comprensión de los seres vivos (Strange, 2005), como a su vez también están los que consideran a la biología molecular actual como una mera suministradora de datos (Stotz, 2006). Dicho de otra manera, todas las posiciones existentes pueden agruparse, en última instancia, en cualquiera de los cuatro grados de ambición diferentes en que se concibe la post-genómica: la obtención a gran escala de datos, la descripción precisa y cuantitativa de lo que ocurre en el interior celular, la búsqueda de conexiones no previstas entre partes del sistema que *a priori* se pensaba que eran independientes y, finalmente, el hallazgo de una nueva lógica de lo viviente que cuestione el paradigma explicativo existente (Morange, 2006).

121. Una de las publicaciones con mayor factor de impacto es Molecular Systems Biology, del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBO).

Pero se mire como se mire es problemático tratar de construir una teoría holista de los sistemas vivos por varios motivos. Primero nos encontramos con la cuestión práctica de cómo integrar todas las “ómicas” y la computación en una sola área multidisciplinar. En segundo lugar, está la cuestión de en qué medida la biología de sistemas toma en realidad distancia metodológica de los métodos tradicionales de investigación en biología molecular, especialmente si atendemos al hecho de que en algún momento será necesario aislar el sistema para contrastar hipótesis (Hiesinger y Hassan, 2005). Es altamente probable que el avance del conocimiento de las causalidades en las redes provenga de la aproximación clásica reduccionista, y más si tenemos en cuenta que la aproximación holista no ha dado lugar a la aparición de *nuevos* métodos (Kellenberger, 2004), y más si en la biología de sistemas la importancia de las técnicas genéticas está fuera de toda duda (Ideker *et al.*, 2001). Por lo tanto, ¿de qué tipo de reduccionismo quieren distanciarse los antirreduccionistas que enarbolan la bandera de la biología de sistemas?

Por otra parte también hay que considerar muy seriamente que uno de los objetivos de la biología de sistemas es solucionar un *problema inverso*, y esta aproximación es muy falible, en tanto en cuanto estos problemas son resolubles sólo bajo condiciones muy específicas y pueden tener diversas soluciones debido a la pérdida de información en algún punto del proceso de resolución. Es un planteamiento muy inocente tomar datos, integrarlos en el programa apropiado y pretender que este nos resuelva qué está ocurriendo en el interior celular. La aproximación holista no tiene en cuenta que los sistemas biológicos son sistemas de procesamiento de información molecular y no meros sistemas moleculares implicados en transformaciones químicas (Brenner, 2010).

Finalmente, cuando hablamos de sistema, ¿nos referimos a todo el ser vivo o a una parte del mismo? ¿Cuáles son los requisitos mínimos para que algo sea considerado sistema? ¿Cuáles son las reglas para delimitar un sistema a un nivel de organización? Es evidente que cada uno podría responder según su criterio, pero lo importante es tener una respuesta de consenso e *interdisciplinaria* para estas preguntas, lo cual aún no ha ocurrido. Todo ello diluye más si cabe las pretensiones

holistas para la biología de sistemas, por no decir ya que nadie tiene claro qué significa holismo cuando hablamos de biología de sistemas: ¿es una simple declaración más que una práctica o es antirreduccionismo epistemológico? (Gatherer, 2010).

Hiesinger y Hassan (2005) añaden que en realidad no es cierta la afirmación de que si la biología de sistemas es holista, entonces la genética es reduccionista. Que todo depende de los objetivos que se persigan en el uso de la caja de herramientas genética. Así, por ejemplo, sostienen que el uso de un chip de DNA para identificar genes diana de un factor de transcripción no es biología de sistemas, pero sí que lo es usar la misma técnica para valorar el nivel de transcripción génica como resultado de la respuesta celular frente a condiciones cambiantes del mismo factor de transcripción y luego preguntarse cómo las nuevas condiciones celulares interactúan para producir un fenotipo.

No nos engañemos, el mundo de lo vivo opera como un sistema reduccionista, y el gran caballo de batalla de la biología moderna está en comprender cómo el lenguaje molecular heredado en cada generación se convierte en un organismo. Este es el problema central y lo quiera o no, la biología de sistemas no puede escapar del nivel molecular (Brenner, 2010). Puede que la biología de sistemas no sea más que el movimiento de la biología molecular celular desde una posición centrada en las rutas moleculares hasta una posición en la que lo que cuenta son las redes (De Backer *et al.*, 2010), por mucho que algunos (Bizzarri *et al.*, 2013) estén en contra de contemplar a la primera como una extensión de la segunda.

No obstante, el hecho es que la mayoría de las explicaciones en la biología celular molecular se construyen en términos de moléculas, porque estas son los componentes relevantes en los que se descomponen la estructura y las funciones celulares (Nurse y Hayles, 2011), siendo el nivel celular el nivel correcto de abstracción por encima del de genoma (Brenner, 2010), aunque ello no signifique dejar de poner la vista en el comportamiento del sistema entero.

Todo lo dicho no excluye que las aproximaciones reduccionista y holista, o analítica y sintética si se prefiere, sean complementarias y deban trabajar

conjuntamente para una integración explicativa efectiva, lo cual ya ha ocurrido, por ejemplo, durante la elucidación de la estructura y la función del núcleo celular (Levens y Corces, 2014). Además, esta colaboración viene reforzada por el hecho de que el reduccionismo también contempla la relación entre las partes, tal y como argumentamos en el segundo capítulo, por lo que creemos que es un error usar la biología de sistemas para llenar el vacío que supone la falta de una biología holista conceptual y metodológicamente estructurada.

7.3 UNA CONSECUENCIA INEVITABLE: LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

7.3.1 Orígenes y concepto

A la luz de los nuevos y espectaculares avances en la investigación del mundo molecular, de la ingeniería genética y de la computación, era históricamente inevitable que en algún momento se planteara la posibilidad de diseñar seres vivos o partes de los mismos. Parece que la reciente biología sintética responde a estos anhelos, pero en realidad esta no es una disciplina nueva.

Sin olvidar al Frankenstein de Shelley en plena revolución científica del siglo XIX, la primera referencia científica a la biología sintética la debemos a Leduc, el cual publicó en 1912 *La biologie synthétique*¹²², un interesante libro donde además de exponer sus estudios sobre las bases físicas del fenómeno vital -básicamente del comportamiento del agua y de los minerales-, el autor se interrogaba sobre la posibilidad de hacer una célula del mismo modo en que se sintetizan moléculas. Posteriormente otros, como Haldane (genetista) y Morowitz (biofísico y filósofo), se plantearon aspectos relacionados con la medida celular y el tamaño mínimo del genoma (Maniloff, 1996)¹²³. No obstante no es hasta principios del presente siglo cuando la biología sintética empieza a plantearse como una práctica científica en

122. Puede consultarse online en www.peiresc.org/somm.bs.htm. [Consulta 05-09-2014].

123. Para profundizar en el desarrollo histórico de la biología sintética ver Cameron *et al.* (2014) y Campos (2009).

auge, con unos planteamientos que nada tienen que ver con los de Leduc. ¿Por qué?

Con la aparición y expansión de la ingeniería genética durante las décadas 70 y 80 del siglo pasado se abrió la puerta a la manipulación del DNA y al desarrollo de nuevas técnicas genéticas y biotecnológicas. La mutagénesis dirigida, las técnicas de DNA recombinante, la PCR o la evolución dirigida, sólo por citar algunas, posibilitaron un aumento exponencial del conocimiento del mundo celular y la obtención industrial de productos. Pero a pesar de ello, el estudio de los sistemas biológicos procedía mediante el análisis de los efectos causados por las perturbaciones que se ejercían sobre ellos, como por ejemplo, del efecto de la clonación en una célula de un gen perteneciente a una especie diferente. En primer lugar faltaban las tecnologías de alto rendimiento de secuenciación y de síntesis de DNA, técnicas de computación más sofisticadas y un cambio de intencionalidad en las modificaciones, pero especialmente hacía falta un cambio de mentalidad para pasar a pensar en cómo diseñar e introducir nuevos comportamientos en los sistemas biológicos, monitorizarlos y tenerlos bajo control, en lugar de estudiar los efectos creados en el laboratorio.

La biología sintética no está aún bien delineada, por lo que existen en consecuencia diversas definiciones fruto de las diferentes aproximaciones en curso. Posiblemente todavía no es el momento de invertir esfuerzos en consensuar una definición, atendiendo al hecho de la enorme juventud y las múltiples posibilidades de desarrollo futuro, pero parece ser que la característica distintiva de la biología sintética es la aplicación rigurosa de los principios ingenieriles (estandarización, abstracción y modularidad) *conjuntamente* con el uso de las técnicas de la biología molecular y de la biotecnología, todo ello con el empuje de la biología de sistemas (Cameron *et al.*, 2014; Reiss, 2012). De todas formas está comúnmente aceptada la idea de que la biología sintética *pretende diseñar dispositivos biológicos, ya sean componentes o sistemas, con funciones nuevas, así como rediseñar elementos naturales ya existentes* (Andrianantoandro *et al.*, 2006; Kitney y Freemont, 2012; Lam *et al.*, 2009).

No sería muy acertado calificar a la biología sintética como una nueva disciplina, porque su transversalidad es enorme. Es más correcto describirla como una nueva práctica construida mediante las aportaciones, en grado diferente, de la biología celular molecular, la genómica, la química de proteínas, la biología de sistemas, la química biológica, la genética aplicada a la biotecnología, la ingeniería y la computación (Benner y Sismour, 2005; Cameron *et al.*, 2014; Chiarabelli *et al.*, 2012; Kitney y Freemont, 2012; Lam *et al.*, 2009; Rodrigo *et al.*, 2012.). Así, mientras la computación juega un papel esencial para la modelización de los sistemas, la biología molecular proporciona las imprescindibles partes biológicas (*biobricks*), hasta el punto que incluso algunos ven la biología sintética como una extensión de la genética aplicada a la producción de productos biotecnológicos (Erickson *et al.*, 2011).

7.3.2 Fundamentos

Ya hemos apuntado antes que la biología sintética representa una aproximación diferente al estudio de los sistemas biológicos. ¿En qué consiste tal aproximación? Vamos en esta sección a exponer de manera muy simplificada los fundamentos básicos sobre los que se asienta esta área de investigación, para posteriormente comprender mejor cuáles son las expectativas creadas y en qué medida los inevitables inconvenientes pueden dificultar la consecución realística de las propuestas de la biología sintética. Para profundizar en el tema puede consultarse cualquiera de las numerosas referencias citadas, en las que también se encuentran abundantes ejemplos.

Empecemos apuntando que la biología sintética está fuertemente fundamentada sobre los principios de la *estandarización*, *separación* y *abstracción* propios de la ingeniería (Endy, 2005). La estandarización es la definición, descripción y caracterización de todas las partes biológicas usadas en el diseño así como la especificación de las condiciones que soportarán cuando operen conjuntamente en el sistema. La separación comporta la asunción de que para hacer más manejable un problema complejo, lo mejor es descomponerlo en

problemas más sencillos que puedan resolverse independientemente. Finalmente con la abstracción se quiere facilitar el diseño, abordando la complejidad mediante la identificación de la jerarquización de las partes del sistema.

La biología sintética está ligada al uso de microorganismos, entre los que destacan las bacterias *Mycoplasma mycoides* y *Escherichia coli* y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. De hecho se considera que es un primer hito de la biología sintética la creación de dos circuitos génicos en *Escherichia* con funciones diferentes -la de conmutador y la de reloj-, mediante el establecimiento de dos configuraciones diferentes de los mismos genes: *lacI* del operón *lac* de *E. coli* y *cl* del bacteriófago λ (Elowitz y Leibler, 2000; Gardner *et al.*, 2000). Más recientemente se ha obtenido una *Escherichia* semi-sintética con un genoma replicable y heredable expandido mediante la incorporación de dos bases no naturales (Malyshev *et al.*, 2014), como también es conveniente apuntar los éxitos de la síntesis química de un genoma funcional de *Mycoplasma mycoides* (Gibson *et al.*, 2010) por el equipo del controvertido Venter y la síntesis de cromosomas funcionales de *Saccharomyces* (Annaluru *et al.*, 2014; Dymond *et al.*, 2011). Esto último es importante porque este organismo es eucariota y exhibe unas propiedades relevantes para su uso en biología sintética (Blount *et al.*, 2012), a pesar de que sus redes génicas de regulación sean mucho más complejas que las bacterianas.

Podemos identificar cinco líneas generales principales de investigación en biología sintética (Lam *et al.*, 2009; O'Malley *et al.*, 2007): construcción de dispositivos basados en el DNA, ingeniería celular mediada por genoma, creación de protocélulas, creación de códigos genéticos y de proteínas no naturales y creación de comunidades celulares sintéticas. Cada categoría está asociada a una manera de entender la biología sintética, con lo que en ella se materializan diferentes actitudes epistemológicas, e incluso metodológicas, respecto al reduccionismo, los genes o la complejidad. Comentaremos sólo los tres primeros campos, por ser éstos los más desarrollados en comparación con los dos últimos.

La construcción de *dispositivos basados en el DNA* (y RNA, como los ribointerruptores) es el área más preeminente, y dado que en el núcleo biológico

de esta aproximación están los procesos de transcripción y traducción de ácidos nucleicos, lógicamente la tecnología de síntesis de DNA es vital. Por otra parte también es importantísima la aproximación ingenieril en el diseño y simulación de circuitos génicos que generen los efectos para los que se los ha concebido. Con la aproximación *bottom-up* de esta área se diseñan y construyen circuitos génicos a partir de elementos conocidos (promotores, regiones codificantes, proteínas, etc.) y luego se analiza su comportamiento en células vivas, con el objetivo de obtener nuevos conocimientos sobre los principios de diseño de tales circuitos. A tal efecto, esta aproximación es más sencilla que la estrategia inversa *top-down* de producir perturbaciones en el sistema y analizar sus efectos (Nandagopal y Elowitz, 2011). Con la introducción de una estrategia de diseño y evolución del circuito *in silico* se puede optimizar el proceso, en tanto en cuanto al especificar los objetivos del diseño se hace más tratable el inconveniente del número posible de soluciones que plantean los problemas inversos (Rodrigo *et al.*, 2012). A esta línea de investigación no le atañe especialmente el problema del genocentrismo porque en ella prima el enfoque modular de los dispositivos, que es consustancial a la ingeniería; esto es, el objetivo final es poder integrar en un chasis celular diferentes módulos independientes que, una vez conectados convenientemente, amplíen o modifiquen el comportamiento celular. Paralelamente no es un objetivo en sí mismo un mayor conocimiento de los sistemas biológicos porque la simplificación propia de la ingeniería prima por encima de la complejidad de lo vivo (Andrianantoandro *et al.*, 2006; O'Malley *et al.*, 2007). Finalmente nótese que en realidad de lo que estamos hablando es del diseño de *mecanismos moleculares funcionales* en un contexto celular determinado, y dado que la función es dependiente del contexto, es inevitable que tengan que especificarse mejor los parámetros del entorno celular a medida que la modularización vaya siendo más compleja.

La *ingeniería celular mediada por genoma*, o simplemente ingeniería genómica, trabaja a nivel de genoma entero, ya sea mediante una aproximación desde abajo, empezando por los nucleótidos hasta llegar a la síntesis de un genoma mínimo viable, como mediante una desde arriba, eliminando aquellos genes no esenciales

de un genoma completo. En esta área de investigación el genoma tiene primacía causal sobre el resto de los componentes celulares y el objetivo último es la obtención de una célula viable con el mínimo genoma, lo cual evidentemente ampliaría enormemente el conocimiento del mundo biológico. En efecto, la tecnología de la modificación a escala genómica no es en realidad una aproximación tecnológica a la biología, sino más bien una herramienta con la que se espera obtener nuevo conocimiento biológico sobre aspectos tan variados como la epistasis, la robustez de los sistemas biológicos¹²⁴ (Esvelt y Wang, 2013; Maniloff, 1996; O'Malley *et al.*, 2007) o el número de genes esenciales para construir una célula. A este respecto también es importante saber de cuántos genes no esenciales se puede prescindir a la vez antes de que aparezcan efectos deletéreos (Annaluru *et al.*, 2014). Por su parte es interesante también la propuesta de algunos investigadores de abordar el estudio del epigenoma mediante la ingeniería, tanto *in vivo* como *in vitro*, de estados de la cromatina para profundizar en el conocimiento de los efectos de la modificación epigenética de las histonas y del DNA (Pick *et al.*, 2014).

En cuanto al *diseño de protocélulas*, el objetivo es la construcción de una célula en su mínima expresión mediante un ejercicio de estrategia *bottom-up*, empezando por los componentes moleculares (naturales o no) más básicos, o con una estrategia sin dirección de *reconstrucción* en la que componentes moleculares son vehiculados en liposomas, o mediante una aproximación *top-down* mediante la cual se eliminan aquellos genes considerados no esenciales de una célula funcional, como los implicados en la comunicación celular. Al mismo tiempo en todas estas aproximaciones la computación juega un papel fundamental, en tanto en cuanto ha de posibilitar la simulación del comportamiento celular (o del subsistema diseñado) y la predictibilidad y el control del mismo.

124. Epistasis: interacción entre genes que participan en un carácter en la que la expresión de uno de ellos es suprimida o enmascarada por la acción de otro. Robustez: capacidad de mantener la función celular ante perturbaciones externas o internas. Es una propiedad debida a la suma de las redundancias estructural y funcional y de los mecanismos de regulación *feed-back*.

La obtención de una protocélula funcional implica que esta debe ser capaz de llevar a cabo bajo control las funciones metabólicas, estructurales y genéticas, con lo que todo ello conlleva (Gil *et al.*, 2004; Solé *et al.*, 2007). En este sentido, desde la aproximación *bottom-up*, la entidad que se pretende crear es vista como un todo en el que los componentes se autoorganizan dando lugar a *propiedades emergentes*, una de las cuales sería la propia vida. Visto desde este punto de vista, la primacía causal recaería por igual en el genoma, los metabolitos y las estructuras celulares.

Sea como fuere, el propio término protocélula ya es indicativo de que hay que tomar el tema con mucha humildad puesto que difícilmente, al menos desde el nivel actual de conocimientos, podremos desde lo más básico llegar a obtener algo tan complejo que la naturaleza ha tardado millones de años en conseguir, por mucho que se quieran aplicar a la biología sintética técnicas como la evolución molecular dirigida (Cobb *et al.*, 2013), que acelera el proceso de obtención de mutantes moleculares por imitación *in vitro* de la evolución darwiniana. No obstante, a pesar de que difícilmente resolveremos la complejidad orgánica con la comprensión limitada de las características bioquímicas y mecánicas de los sistemas celulares, con esta cierta dosis de reduccionismo nos podemos *acercar* a cuestiones tan apasionantes como qué es la vida, cómo se originó o cuál pudo ser la célula más primitiva (Schwille, 2011), pero sin olvidarnos en ningún momento de que evidentemente cualquier protocélula nunca será un modelo realista de una célula primitiva (Chiarabelli *et al.*, 2012).

Finalmente, cuando algo en ciencia genera expectativas, especialmente si es el nacimiento de una nueva área de investigación que atrae personal y financiación, es obligado hacer una mínima referencia a sus aplicaciones, ya sean reales o formuladas en términos futuribles, teniendo en cuenta que en el caso de la biología sintética su juventud es tanta que de momento poca cosa se puede decir. Algunas

de las expectativas ya están apuntadas implícitamente en los párrafos precedentes. Lo que haremos ahora es hablar de algunas de las posibles aplicaciones¹²⁵.

La biología sintética ha llamado la atención de algunas áreas, como la biotecnología, la farmacología y la medicina molecular y las ciencias del medio ambiente. Claramente una de las aplicaciones más atractiva es la fabricación de biosensores, aprovechando la idea de que las células usan receptores que captan señales del entorno, mecanismos de elaboración de respuestas y circuitos transductores de señales. Es en este sentido que se está investigando la modulación de la respuesta mediante la transcripción o la utilización de ARNs no codificantes para regular la traducción, como también la síntesis de sensores no naturales para la detección de fármacos o de carcinógenos. También se esperan aplicaciones importantes en la síntesis de fármacos para las más variadas patologías, de las que destacamos por ejemplo la introducción en una bacteria de la ruta metabólica para la síntesis de la artemisina, hasta la fecha el antimalárico más potente que se conoce. Otro aspecto que también llama la atención del potente sector biotecnológico es el diseño de rutas metabólicas para la síntesis de biomateriales y biofuegos, la fijación de metales pesados o la obtención de células para la biodegradación de contaminantes.

7.3.3 ¿Demasiadas expectativas?

Sabiendo lo que sabemos del mundo biológico y por mucho que el conocimiento del mismo haya aumentado exponencialmente durante los últimos ciento diez años, no es falsa modestia afirmar que simplemente hemos arañado la superficie de tal conocimiento. El mero hecho de que la célula sea un fenómeno complejo, robusto frente a las alteraciones pero lo suficientemente plástico para continuar funcionando, que se autoorganiza, que gestiona información heredable y que exhibe propiedades emergentes, todo ello modelado por selección natural de

125. Además de consultar las referencias anotadas también podemos encontrar abundante información en Khalil y Collins (2010) y Ruder *et al.* (2011).

millones de años, nos da una ligera idea de lo mucho que queda por recorrer. ¿Facilitarán las cosas las diferentes aproximaciones de la biología sintética? Expongamos algunos de los problemas y objeciones más manifiestos con los que se topa, y es que no en vano Gardner (2013) comenta que “[...] the synthetic part is easy, it’s the biology part that’s confounding” (p. 123).

Es muy habitual en biología sintética hacer analogías con la computación y el diseño de ordenadores (Andrianantoandro *et al.*, 2006) y especialmente hacer referencias a operaciones digitales cuando se habla de circuitos génicos, pero la analogía digital puede ser engañosa. En primer lugar porque muchos procesos son exclusivos del mundo celular y, en segundo lugar, porque las células tanto toman decisiones de tipo booleano como procesan señales analógicas que exhiben niveles de gradación (Sauro y Kim, 2013).

Por otra parte, supongamos que nuestro conocimiento del mundo natural es tal que podemos diseñar una célula que imite el comportamiento de una célula natural. Esta culminación supondría la fusión de todos los anhelos analíticos y sintéticos plasmados durante décadas en la investigación biológica, el paradigma de cómo hay que proceder y al que Moya (2012) se refiere como *estado integrativo final*. Inmediatamente surgen cuestiones sobre la bondad del modelo: ¿en qué medida el modelo es un reflejo de la realidad?, ¿pueden aparecer conductas en la célula natural que el modelo no haya predicho?, ¿permite el modelo hacer predicciones y, en caso afirmativo, cuál es su fiabilidad? En tanto en cuanto a la modelización le basta con obtener una de las múltiples soluciones para un problema, aspecto este que nos retrotrae hacia la realizabilidad múltiple, ¿son posibles los intercambios de subsistemas entre el modelo y la célula natural?

Las preguntas anteriores tienen todavía difícil respuesta, y si además pensamos en el fenómeno de la emergencia de las propiedades biológicas, rápidamente responderemos negativamente a algunas de estas cuestiones. En efecto, por muy bien que conozcamos las propiedades y los elementos de un mecanismo, ya sea sintético o natural, no podemos asegurar firmemente que no aparecerán comportamientos no previstos cuando este mecanismo se integre en un nivel superior de organización. En otras palabras, las propiedades emergentes,

ubicuas en todos los niveles de organización de la naturaleza y aun siendo - realmente o potencialmente- reductivamente explicables, suponen una barrera infranqueable para la biología sintética en la medida en que no son propiedades deducibles a partir de las propiedades de los niveles anteriores, por mucha modelización fina que se haya hecho. Es más, si imaginamos una aproximación experimental *top-down* cualquiera, muy probablemente nos encontraremos con una cascada ascendente de emergencias que dificultará exponencialmente la solución del problema. Usando un bello símil matemático, Moya y colaboradores (2009) se refieren a ello como el límite Gödel-Turing-Chaitin, en referencia a los teoremas matemáticos del mismo nombre que sugieren que el conocimiento formal de las cosas y las pruebas de veracidad del mismo tienen límites. Por muy legítimas que sean las valoraciones optimistas como las de Kitney y Freemont (2012) sobre las bondades de la modelización y de la modularidad de los sistemas biológicos, creemos que hay que tocar con los pies en la tierra, porque los desafíos existentes son de un extraordinario calado en cualquiera de las áreas de investigación de la biología sintética (Kwok, 2010). A todo ello hay que añadir que haría falta examinar, a la luz del grado de seguimiento de los principios ingenieriles fundamentales de la estandarización, separación y abstracción, si todo lo que realmente se etiqueta como biología sintética realmente lo es (Porcar y Peretó, 2012).

Finalmente, el hecho de que la biología sintética pretenda la creación de organismos nos debe hacer valorar éticamente el tema. Lejos de todo alarmismo, como científicos debemos dar la bienvenida a todo avance en el conocimiento, pero como personas no podemos renegar de nuestras responsabilidades sociales. ¿Supondrían estos organismos un peligro para el medio ambiente y la diversidad biológica? ¿Quién tendría la responsabilidad de cuidarlos y de vigilarlos? ¿Habremos de reconsiderar la evolución darwiniana ante la posibilidad de que sean viables en el medio ambiente estos organismos sintéticos? La historia de la ciencia nos puede ayudar a poner las cosas en su correcto contexto y solamente hay que ir hasta 1975, cuando en la conferencia de Asilomar (California) se planteó el mismo debate alrededor de la ingeniería genética, que por aquel entonces daba

sus primeros pasos. Desde entonces se han llevado a cabo una infinitud de experimentos de modificación genética y por el momento, que nosotros sepamos, nada grave ha ocurrido, ni en el laboratorio ni fuera de él. Posiblemente sea cierto que cuanto más sintético menos riesgo, porque la supervivencia de lo diseñado se ve comprometida ante los organismos naturales (de Lorenzo, 2010). Pero hay que tener en cuenta que existe una diferencia entre si el trabajo que se lleva a cabo se hace con partes y mecanismos que ya están en la naturaleza y que dan lugar a funciones o resultados que no son extraños para la vida o si reorganizamos de tal forma los genomas y los mecanismos de forma que resulten en unos efectos totalmente desconocidos. Ciertamente hay que pensar en ello.

7.4 CONCLUSIONES

A la vista de las nuevas expectativas que las biología de sistemas y sintética levantan, uno tiene la sensación (¿realista?) de que sabemos muy poco. Pero una cosa sí que es segura: estas dos nuevas fronteras del conocimiento, fruto de la combinación de la biología molecular con otras disciplinas, no darán resultados relevantes si no practican adecuadamente la aproximación sintética y la analítica, pero defendemos que adecuadamente no significa equitativamente. La aproximación reduccionista continuará siendo la imperante atendiendo a la propia estructura de la naturaleza y al hecho de que las flechas de la causación van hacia abajo: difícilmente entenderemos el funcionamiento de una célula a partir del comportamiento del organismo del que forma parte.

Por otra parte también hemos puesto de manifiesto, mediante la exposición de los fundamentos de estas dos áreas de investigación, que la *explicación reductiva por mecanismos* está en el centro del tema: investigamos la integración de partes en mecanismos que expliquen funciones (biología de sistemas) para, entre otras cosas, poder posteriormente diseñar mecanismos que desarrollen funciones (biología sintética).

Como hemos dicho la biología de sistemas y la sintética prometen avances significativos en el conocimiento fundamental de los seres vivos y también en su

vertiente aplicada. De la mayor comprensión de los mecanismos y sistemas que conforman la célula se espera poder abordar desde otra perspectiva aspectos tan importantes como el envejecimiento o la producción industrial de sustancias de elevado valor biológico, al tiempo que se generan esperanzas sobre la posibilidad de una medicina -molecular- personalizada que pueda curar, partiendo de una aproximación más sistémica, enfermedades autoinmunes o el cáncer. Pero de momento nuestras limitaciones son enormes, no sólo a nivel de conocimientos, sino también a nivel tecnológico, por mucho que en algunos momentos, a raíz del desarrollo de potentes técnicas experimentales y analíticas, se tenga la sensación de que la tecnología ha adelantado a la ciencia.

Por otra parte tampoco hay que olvidar que la biología, como ciencia que es, tiene que basarse en hipótesis, y tanto la biología de sistemas como la sintética necesitan del modelado para contrastar estas hipótesis, pero mientras no conozcamos todos los elementos celulares o no tengamos capacidad potente de computación, los avances serán lentos, muy lentos. Sin ir muy lejos, ¿qué ocurre con todas las secuencias génicas que quedan por caracterizar?, ¿cómo hay que tratar el ruido de fondo de los circuitos reguladores?¹²⁶, ¿cuál es el papel, en extensión y en intensidad, de los RNAs no codificantes? Sea como fuere, se esperan resultados prácticos en los próximos años y, por qué no, una fusión entre la biología de sistemas y la sintética.

126. Ver nota 58, p. 123.

RECAPITULACIÓN Y CONCLUSIONES FINALES

La historia de la biología nos enseña que es en esta disciplina donde la controversia reduccionismo-holismo se ha mostrado en todo su esplendor, y nosotros hemos querido analizarla a la luz de la biología molecular, recorriendo su pasado, presente y futuro, y poniendo de manifiesto el éxito de la aproximación molecular en campos tan diferentes como la evolución, el desarrollo o la biología sintética. Para tal propósito empezamos con la discusión sobre las diferentes formas de reduccionismo, con el objetivo de ver si alguna de ellas se ajusta al reduccionismo practicado en la biología. Hemos mostrado que el modelo de ontología por niveles y especialmente el concepto de ley suponen una barrea para la aplicación del reduccionismo teórico, mientras que los modelos de explicación reductiva sí que parece que se ajustan al tipo de reduccionismo que se lleva a cabo en la biología de laboratorio. Esto es importante porque es perfectamente coherente con el desarrollo de la biología molecular, durante el cual no existió ningún intento de trasladar el reduccionismo de las ciencias físicas a la biología, sino todo lo contrario: con la maduración de esta aproximación al estudio de los fenómenos vitales ha ido tomando forma la reducción explicativa por mecanismos, la cual es, a día de hoy, la modalidad de reduccionismo más abundante en la biología celular molecular.

Paralelamente a todo ello hacía falta el análisis crítico del antirreduccionismo, plasmado en una serie de proclamas relacionadas con el poder explicativo de los niveles superiores de organización, la complejidad, la realizabilidad múltiple de las propiedades biológicas y la emergencia de las mismas. Hemos mostrado que todos estos aspectos no suponen ninguna salida de escape para los holistas, porque o bien no son argumentos fuertes o bien no son incompatibles con el reduccionismo. Así, por ejemplo, el principal asidero para los antirreduccionistas, la existencia de propiedades emergentes, no elimina la reducción explicativa de las mismas. Lo único que significa es que estas propiedades no pueden ser deducidas a partir de

las propiedades de los niveles inferiores, pero esto no es lo que los holistas interpretan, sino que más bien consideran que la emergencia es la justificación de la causación descendente, y esto es lo que importa. No obstante, y desafortunadamente para ellos, la biología nos enseña una y otra vez que la mera observación de un todo prácticamente nunca ha permitido la comprensión del funcionamiento de las partes que lo conforman. Entre otras cosas, lo que el reduccionismo defiende es que no existen propiedades específicas de los objetos de los niveles superiores que no puedan ser explicadas en términos molecular-celulares y que estén, además, desligadas de la física de macromoléculas o de la química orgánica. Esto no implica que se devalúe al ser vivo o que se infravalore la peculiaridad del fenómeno vital. Todo ello nos lleva a concluir lisa y llanamente que lo que el antirreduccionismo ataca es una comprensión errónea o sesgada de lo que el reduccionismo defiende.

Si lo anterior no fuera suficiente para debilitar el antirreduccionismo, la aparición del Nuevo Mecanicismo ha añadido nueva presión al holismo, porque implica la búsqueda de la explicación del funcionamiento de un sistema en términos de las operaciones coordinadas realizadas por sus partes componentes; esto es, asume la aproximación analítica al estudio de los sistemas biológicos y esto tiene su eco en la biología de sistemas y en la biología sintética. Los mecanismos emergen no sólo como un recurso para conceptualizar las funciones biológicas sino que también lo hacen como una realidad, substanciada en los numerosos procesos creados en el laboratorio, ya sean de origen natural o a resultas de un diseño intencionado.

La genética es sin duda alguna una de las dimensiones de la biología molecular que más ha contribuido a su éxito, y la supuesta irreducibilidad de la genética clásica a la molecular ha sido otro de los argumentos antirreduccionistas usados para demostrar que la reducción es una aproximación incorrecta a la biología, porque en esta ciencia, sostienen simplemente, no tienen lugar reducciones. Hemos expuesto y defendido que esta tesis no tiene sentido porque parte de una mala comprensión de lo que fue la genética clásica, siendo bastante evidente en la actualidad que muchos de los conceptos y métodos experimentales de esta

genética han quedado englobados en la genética molecular, y que incluso conceptos mendelianos de niveles superiores pueden ser reducidos a explicaciones molecular-mecanicistas.

Ahondando en lo anterior, y como consecuencia de que ha habido un resurgir del antirreduccionismo por la supuesta incapacidad de la aproximación analítica para abordar los sistemas complejos, extendimos hacia la biología molecular el análisis del reduccionismo, pero tomando una perspectiva histórica y atendiendo al hecho de que muchos de los fundadores de esta área de investigación fueron físicos. Hemos defendido que la biología molecular no aparece como resultado de ningún programa reduccionista, sino que es un intento, usando la epistemología de la física, de normalización intelectual de la biología ante el vacío de conocimientos sobre el mundo de lo vivo. En este sentido, la caracterización molecular del gen y de los procesos de almacenaje y de transmisión de la información genética representa unos de los hitos de la biología molecular. No obstante ha sido la propia caracterización molecular del gen lo que nuevamente ha sido usado por los antirreduccionistas para vaticinar la muerte del gen, e incluso la defunción de toda la biología molecular. En efecto, la profundidad de los conocimientos moleculares es tanta que ya no es sostenible el concepto clásico molecular de gen, y bien puede ser necesario, o no, buscar una nueva manera de definirlo, pero este problema no menoscaba la necesidad de la aproximación molecular, ni la precisión de sus explicaciones, ni la potencia de sus predicciones.

De todas formas es comprensible, aunque no justificable, que desde el punto de vista antirreduccionista, al estar muerto el gen haya que buscar factores causales por encima del mismo y es aquí donde la epigenética se conforma como buen candidato. Es más, es un candidato idóneo porque permite la conexión causal del mundo molecular con el entorno, lo cual justifica el mantenimiento de los anhelos lamarckistas y, en consecuencia, la demanda de una nueva síntesis evolutiva. Hemos defendido que por el momento esto último es insostenible atendiendo al estado de los conocimientos actuales y que los genes, se definan como se definan, son una precondition para los mecanismos epigenéticos.

Finalmente hemos dedicado los dos últimos capítulos a mostrar de una manera más explícita el éxito de la biología molecular. Por un lado exponiendo cómo la aproximación molecular de la biología evolutiva del desarrollo puede dar cuenta de la caja negra del desarrollo, lo cual supone una aproximación internalista al estudio de la evolución. Ello supone que empezamos a estar en condiciones de reconciliar, por no decir de fusionar, las explicaciones últimas o evolucionistas con las explicaciones próximas o mecanicistas; esto es, la Evo-Devo nos abre la posibilidad del estudio de la evolución mediante el estudio de la evolución de los procesos moleculares implicados en el desarrollo. Por otro lado, hemos defendido que tanto la biología de sistemas como la aún emergente biología sintética son, en gran medida, extensiones de la aproximación analítica de la biología molecular, por mucho que esta estrategia se combine con aproximaciones sintéticas propias del holismo, y ello no significa, de ninguna manera, una vuelta al organicismo ni una justificación del holismo como la mejor manera de abordar el estudio del fenómeno vital. Se quiera o no, esta nueva etapa de madurez de la biología molecular es una muestra explícita de que esta manera de acercarnos a la comprensión de los seres vivos goza aún de muy buena salud.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar, A. *et al.*, 2011. A decade of molecular cell biology: achievements and challenges. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12:669-674.
- Alberch, P., 1982. Developmental constraints in evolutionary processes. En: J. Bonner (ed.), *Evolution and development*. New York: Springer-Verlag.
- Alberch, P., 1989. The logic of monsters: evidence for internal constraints in development and evolution. *Geobios*, 12:21-57.
- Allen, G. A. 2007. A century of Evo-Devo: the dialectics of analysis and synthesis in twentieth-century life science. En: M. D. Laubichler y J. Maienschein (eds.), *From embryology to Evo-Devo*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Allis, C. D. *et al.* (eds.), 2007. *Epigenetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Amaral, P. P. *et al.*, 2008. The eukaryotic genome as an RNA machine. *Science*, 319:1787-1788.
- Amundson, R., 1994. Two concepts of constraint: adaptationism and the challenge from developmental biology. *Philosophy of Science*, 61:556-578.
- Amundson, R., 2005. *The changing role of the embryo in evolutionary thought*. New York: Cambridge University Press.
- Andersen, H., 2001. The history of reductionism versus holistic approaches to scientific research. *Endeavor*, 25:153-156.
- Andersen, H., 2012. The case for regularity in mechanistic causal explanation. *Synthese*, 189:415-432.
- Anderson, P. W., 1972. More is different. *Science*, 177:393-396.
- Andrianantoandro, E. *et al.*, 2006. Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Molecular Systems Biology*, 2:2006.0028.
- Annaluru, N. *et al.*, 2014. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Science*, 344:55-58.
- Antonovics, J. y van Tienderen, P. H., 1991. Ontoecogenophyloconstraints? The chaos of constraint terminology. *Trends in Ecology and Evolution*, 6: 166-168.
- Arthur, W., 2002. The emerging conceptual framework of evolutionary developmental biology. *Nature*, 415:757-764.
- Ausubel, F. M. *et al.* (eds.), 2012. *Current protocols in molecular biology*. John Wiley & Sons.
- Ayala, F., 1974. Introduction. En: F. Ayala y T. Dobzhansky (eds.), *Studies in the philosophy of biology. Reduction and related problems*. University of California Press.

- Ayala, F., 1989. Reduction in biology: a recent challenge. En: D. J. Depew y B. H. Weber (eds.), *Evolution at a crossroad*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Baetu, T. M., 2012a. Emergence, therefore antireductionism? A critique of emergent antireductionism. *Biology and Philosophy*, 3:433-448.
- Baetu, T. M., 2012b. Filling in the mechanistic details: two-variable experiments as tests for constitutive relevance. *Euro Jnl Phil Sci*, 2:337-353.
- Baguña, J., 2006. Evolución y biología del desarrollo: relaciones históricas e influencia recíproca (si la hubo) en la docencia e investigación de ambas en España. *eVOLUCIÓN*, Vol1(1), Sociedad Española de Biología Evolutiva.
- Baguña, J. y García-Fernández, J., 2003. Evo-Devo: the long and winding road. *Int. J. Dev. Biol.*, 47:705-713.
- Barabási, A-L y Oltvai, Z. N., 2004. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Review Genetics*, 5:101-113.
- Bateson, P., 2005. The return of the whole organism. *J. Biosci.*, 30:31-39.
- Beatty, J. H., 1995. The evolutionary contingency thesis. En: E. Sober (ed.), *Conceptual issues in evolutionary biology*. Cambridge, Ma.: The MIT Press, 2006.
- Bechtel, W., 1993. Integrating sciences by creating new disciplines: the case of cell biology. *Biology and Philosophy*, 8:277-279.
- Bechtel, W., 2006. *Discovering cell mechanism. The creation of modern cell biology*. New York: Cambridge University Press.
- Bechtel, W., 2007. Biological mechanisms: organized to maintain autonomy. En: F. Boogerd *et al.* (eds), *Systems biology; philosophical foundations*. New York: Elsevier.
- Bechtel, W., 2011. Mechanisms and biological explanation. *Philosophy of Science*, 78:533-557.
- Bechtel, W., 2012. Understanding endogenously active mechanisms: a scientific and philosophical challenge. *Euro Jnl Phil Sci*, 2:233-248.
- Bechtel, W. y Abrahamsen, A., 2005. Explanation: a mechanist alternative. *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Medical Sciences*, 36:421-441.
- Bechtel, W. y Richardson, R. C. 1993. *Discovering complexity: decomposition and localization as strategies in scientific research*. Princeton: Princeton University Press.
- Benner, S. A. y Sismour, A. M., 2005. Synthetic biology. *Nature Reviews Genetics*, 6:533-543.
- Bergmann, J. H. y Spector, D. L., 2014. Long non-coding RNAs: modulators of nuclear structure and function. *Current Opinion in Cell Biology*, 26:10-18.
- Bertolaso, M. *et al.*, 2010. Systems biology reveals biology of systems. *Complexity*, 16:10-16.
- Bizzarri, M. *et al.*, 2013. Theoretical aspects of systems biology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 112:33-43.

- Blount, B. A. *et al.*, 2012. Construction of synthetic regulatory networks in yeast. *FEBS Letters*, 586:2112-2121.
- Brakefield, P. M., 2006. Evo-Devo and constraints on selection. *TRENDS in Ecology and Evolution*, Vol. 21, 7:362-368.
- Brenner, S., 2010. Sequences and consequences. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 365:207-212.
- Breuker, C. J. *et al.*, 2006. Functional evo-devo. *TRENDS in Ecology and Evolution*, 21:488-492.
- Brigandt, I., 2007. Typology now: homology and developmental constraints explain evolvability. *Biology and Philosophy*, 22:709-725.
- Brigandt, I., 2010. Beyond reduction and pluralism: toward an epistemology of explanatory integration in biology. *Erkenn*, 73:295-311.
- Brigandt, I., 2011. Explanation in biology: reduction, pluralism and explanatory aims. *Science and Education*. (Online first), doi:10.1007/s11191-011-9350-7. [Consulta 07-09-2014].
- Brown, T. A., 2002. *Genomes*. Oxford: Wiley-Liss.
- Bürklin, T. R., 1994. *Guidebook to the homeobox genes*. En: D. Duboule (ed.), Oxford: Oxford University Press.
- Bürklin, T. R., 1995. The evolution of homeobox genes. En: R. Arai *et al.* (eds.), *Biodiversity and evolution*. Tokyo: The National Science Museum Foundation.
- Burian, R. M., 1993. Technique, task definition, and the transition from genetics to molecular genetics: aspects of the work on protein synthesis in the laboratories of J. Monod and P. Zamecnik. En: M. Ruse (ed.), *The epistemology of development, evolution and genetics. Selected essays*. New York: Cambridge University Press, 2005.
- Burian, R. M., 1996. Underappreciated pathways toward molecular genetics as illustrated by Jean Brachet's cytochemical embryology. En: S. Sarkar (ed.), *The philosophy and history of molecular biology: new perspectives*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Burian, R. M., 2004. Molecular epigenesis, molecular pleiotropy and molecular gene definitions. *Hist. Phil. Life Sci.*, 26:59-80.
- Burian, R. M., 2009. Is molecular genetics becoming less reductionistic? Notes from recent case studies on mapping *C. elegans* and the discovery of microRNA. *Invited lecture*. Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, Paris, 4 de diciembre. En: <http://philbioihpst.free.fr/BurianMolGen+Reduc.pdf>. [Consulta 07-10-2014].
- Cairns, J. *et al.*, 1988. The origin of mutants. *Nature*, 335:142-145.
- Callebaut, W. *et al.*, 2007. The organismic systems approach: streamlining the naturalistic agenda. En: R. Sansom y R. N. Brandon (eds.), *Integrating evolution and development. From theory to practice*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.

- Cameron, D. E. *et al.*, 2014. A brief history of synthetic biology. *Nature Reviews Microbiology*, 12:381-390.
- Campos, L., 2009. That was the synthetic biology that was. En: M. Schmidt *et al.* (eds.), *Synthetic biology. The technoscience and its societal consequences*. Dordrecht: Springer.
- Caponi, G., 2008. Selección interna: el control de la filogenia por la ontogenia en una perspectiva variacional. *Theoria*, 62:195-218.
- Caponi, G., 2012. Grados de sobrevivencia y expectativas reduccionistas en biología. *Actas del I Congreso de la Asociación Iberoamericana de Filosofía de la Biología*. València: Publicacions de la Universitat de València.
- Capra, F., 1996. *The web of life*. New York: Anchor Books. Trad.: D. Sempau. *La trama de la vida*. Barcelona: Anagrama, 1998.
- Carrier, M. y Finzer, P., 2006. Explanatory loops and the limits of genetic reductionism. *International Studies in the Philosophy of Science*, 20:267-283.
- Carroll, S. B., 2001. Chance and necessity: the evolution of morphological complexity and diversity. *Nature*, 409:1102-1109.
- Carroll, S. B., 2005. *Endless forms most beautiful*. London: Phoenix, 2007.
- Carroll, S. B., 2006. *The making of the fittest*. London: Quercus, 2009.
- Carroll, S. B., 2008. Evo-Devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution. *Cell*, 134:25-36.
- Carroll, S. B. *et al.*, 2005. *From DNA to diversity. Molecular genetics and the evolution of animal design*. Blackwell Publishing.
- Cheverud, J. M., 1984. Quantitative genetics and developmental constraints on evolution by selection. *J. Theor. Biol.*, 110:155-171.
- Chiarabelli, C. *et al.*, 2012. Approaches to chemical synthetic biology. *FEBS Letters*, 586:2138-2145.
- Cleland, C. E., 2013. Pluralism or unity in biology: could microbes hold the secret of life? *Biol Philos*, 28:189-204.
- Cobb, R. E. *et al.*, 2013. Directed evolution as a powerful synthetic biology tool. *Methods*, 60:81-90.
- Corning, P. A., 2002. The re-emergence of "emergence": a venerable concept in search of a theory. *Complexity*, 7:18-28.
- Couch, M. B., 2011. Mechanisms and constitutive relevance. *Synthese*, 183:374-388.
- Craver, C. F., 2005. Beyond reduction: mechanisms, multifield integration, and the unity of neuroscience. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36:373-397.
- Craver, C. F., 2006. When mechanistic models explain. *Synthese*, 153:355-376.

- Craver, C. F., 2007. *Explaining the brain: mechanisms and the mosaic unity of neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- Creasey, K. M. *et al.*, 2014. miRNAs trigger widespread epigenetically activated siRNAs from transposones in *Arabidopsis*. *Nature*, 508:411-415.
- Cuevas, J. M. y Sanjuán, R., 2009. Evolución experimental: evolución en tiempo real. *Apuntes de Ciencia y Tecnología*, 30:30-34.
- Darden, L. y Maull, N., 1977. Interfield theories. *Philosophy of Science*, 44:43-64.
- Darden, L. y Tabery, J., 2009. Molecular biology. En: E. N. Zalta (ed.), *The Stanford encyclopedia of philosophy* (Fall 2010). En: <http://plato.stanford.edu/archives/fall2010/entries/molecular-biology/>. [Consulta 07-10-2014].
- Darwin, C., 1872. *The origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. John Murray, London, 6th ed. En: darwin-online.org.uk. [Consulta 07-10-2014].
- Davidson, D., 1970. Mental events. En: L. Foster y J. W. Swanson (eds.), *Experience and theory*. London: Duckworth.
- Davis, R. H., 2003. *The microbial models of molecular biology*. New York: Oxford University Press.
- Dawkins, R., 1976. *The selfish gene*. Oxford: Oxford University Press. Trad.: J. Robles y J. M. Tola. *El gen egoísta*. Barcelona: Salvat Editores, 2000.
- de Chadarevian, S., 1996. Sequences, conformation, information: biochemists and molecular biologists in the 1950s. *Journal of the History of Biology*, 29:361-386.
- de Haan, J., 2007. How emergence arises. *Ecological complexity*, 3:293-301.
- de Lorenzo, V., 2010. Environmental biosafety in the age of synthetic biology: do we really need a radical new approach? *Bioessays*, 32:926-931.
- De Regt, H. W. y Dieks, D., 2005. A contextual approach to scientific understanding. *Synthese*, 144:137-170.
- De Robertis, E. M., 2008. Evo-Devo: variations on ancestral themes. *Cell*, 132:185-195.
- Delbrück, M., 1949. A physicist looks at biology. *Transactions of the Connecticut Academy of Arts and Sciences*, 38:173-190. En: www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/snowbird/prefaces/essay_delbrueck.htm. [Consulta 07-09-2014].
- Delehanty, M., 2005. Emergent properties and the context objection to reduction. *Biology and Philosophy*, 20:715-734.
- Dennett, D., 1996. *Darwin's dangerous idea: evolution and the meanings of life*. New York: Touchstone.
- Denton, M. J. *et al.*, 2013. Cells as irreducible wholes: the failure of mechanism and the possibility of an organicist revival. *Biol Philos*, 28:31-52.

- Dickins, T. E. y Rahman, Q., 2012. The extended evolutionary synthesis and the role of soft inheritance in evolution. *Proceedings of the Royal Society B*, 279:2913-2921.
- Diéguez, A., 2005. *Filosofía de la ciencia*. Madrid: Editorial Biblioteca Nueva.
- Diéguez, A., 2012. La función explicativa de los modelos en biología. *Actas del I Congreso de la Asociación Iberoamericana de Filosofía de la Biología*. València: Publicacions de la Universitat de València.
- Dietrich, M. R., 2000. The problema of the gene. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 323:1139-1146.
- Dinger, M. E. *et al.*, 2008. RNAs as extracellular signaling molecules. *Journal of Molecular Endocrinology*, 40:151-159.
- Dizadji-Bahmani, F. *et al.*, 2010. Who's afraid of nagelian reduction? *Erkenn*, 73:393-412.
- Dodds, P. S. *et al.*, 2001. Re-examination of the "3/4-law" of metabolism. *J. theor. Biol.*, 209:9-27.
- Dolinoy, D. C. *et al.*, 2006. Maternal genistein alters coat color and protects avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environmental Health Perspectives*, 114:567-572.
- Dolinoy, D. C. *et al.*, 2007. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *PNAS*, 104:13056-13061.
- Duboule, D., 2010. The evo-devo comet. *EMBO reports*, 11:489.
- Dymond, J. S. *et al.*, 2011. Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design. *Nature*, 477:471-476.
- Elgin, M., 2006. There may be strict empirical laws in biology, after all. *Biology and Philosophy*, 21:119-134.
- El-Hani, C. N., 2007. Between the cross and the sword: the crisis of the gene concept. *Genetics and Molecular Biology*, 30:297-307.
- Elowitz, M. B. y Leibler, S., 2000. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 403:335-338.
- Endy, D., 2005. Foundations for engineering biology. *Nature*, 438:449-453.
- Enquist, B. J. *et al.*, 1998. Allometric scaling of plant energetics and population density. *Nature*, 395:163-165.
- Erickson, B. *et al.*, 2011. Synthetic biology: regulating industry uses of new biotechnologies. *Science*, 333:1254-1256.
- Esteller, M., 2007. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet*, 8:286-298.
- Esvelt, K. M. y Wang, H. H., 2013. Genome-scale engineering for systems and synthetic biology. *Molecular Systems Biology*, 9:641.
- Falk, R., 2000. The gene. A concept in tension. En P. J. Beurton *et al.* (eds.), *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Faye, J., 1999. Explanation explained. *Synthese*, 120:61-75.
- Feinberg, A. P., 2010. Epigenomics reveals a functional genome anatomy and a new approach to common disease. *Nature Biotechnology*, 28:1049-1052.
- Feyerabend, P. K., 1962. Explanation, reduction and empiricism. *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*, 3:28-97.
- Fodor, J., 1975. *The language of thought*. Cambridge, Ma.: Harvard University Press, 1979.
- Fogle, T., 1990. Are genes units of inheritance? *Biology and Philosophy*, 5:349-371.
- Fogle, T., 2000. The dissolution of protein coding genes in molecular biology. En P. J. Beurton *et al.* (eds.), *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fontcuberta, J. y Formiguera, P., 1989. *Fauna secreta*. Barcelona: Fundació Caixa de Catalunya.
- Fontdevila, A., 2013. *Evolución biológica. Una reconstrucción darwinista*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Fontdevila, A. y Moya, A., 2003. *Evolución. Origen, adaptación y divergencia de las especies*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Fontcave, M., 2010. Understanding life as molecules: reductionism versus vitalism. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49:4016-4019.
- Forgacs, G. y Newman, S. A., 2005. *Biological physics of the developing embryo*. New York: Cambridge University Press.
- Foster, P. L., 2004. Adaptive mutation in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 186:4846-4852.
- Fuerst, J. A., 1982. The role of reductionism in the development of molecular biology: peripheral or central? *Social Studies of Science*, 12:241-278.
- Fujimura, J. H., 2005. Postgenomic futures: translations across the machine-nature border in systems biology. *New Genetics and Society*, 24:195-225.
- García-López, J. *et al.*, 2014. Global characterization and target identification of piRNAs and endo-siRNAs in mouse gametes and zygotes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1839:463-475.
- Gardner, T. S. *et al.*, 2000. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 403:339-342.
- Gatherer, D., 2010. So what do we really mean when we say that systems biology is holistic? *BMC Systems Biology*, 4:22. En: <http://www.biomedcentral.com/1752-0509/4/22>. [Consulta 07-10-2014].
- Gellon, G. y McGinnis, W., 1998. Shaping animal body plans in development and evolution by modulation of Hox expression patterns. *BioEssays* 20:116-125.
- Gerstein, M. *et al.*, 2007. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Res.*, 17:669-681.

- Ghalambor, C. K. *et al.*, 2004. Constraints on adaptive evolution: the functional trade-off between reproduction and fast-start swimming performance in the Trinidadian guppy. *The American Naturalist*, 164:38-50.
- Gibson, D. G. *et al.*, 2010. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, 329:52-56.
- Gil, R. *et al.*, 2004. Determination of the core of a minimal bacterial gene set. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68:518-537.
- Gilbert, S. F., 2000. Genes classical and genes developmental. The different use of genes in evolutionary syntheses. En P. J. Beurton *et al.* (eds.), *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gilbert, S. F., 2003. Evo-devo, devo-evo, and devgen-popgen. *Biology and Philosophy*, 18:347-352.
- Gilbert, S. F. y Bolker, J. A., 2001. Homologies of process and modular elements of embryonic construction. *Journal of Experimental Zoology (Mol De Evol)*, 291:1-12.
- Gilbert, S. F. *et al.*, 1996. Resynthesizing evolutionary and developmental biology. *Developmental Biology*, 173:357-372.
- Gingeras, T. R., 2007. Origin of phenotypes: genes and transcripts. *Genome Res.*, 17:682-690.
- Glennan, S., 1996. Mechanisms and the nature of causation. *Erkenntnis*, 44:49-71.
- Glennan, S., 2002. Rethinking mechanistic explanation. *Philosophy of Science*, 69:S342-S353.
- Glennan, S., 2005. Modeling mechanisms. *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.*, 36:443-464.
- Glennan, S., 2009. Mechanisms. En: H. Beebe *et al.* (eds.), *The Oxford handbook of causation*. Oxford: Oxford University Press.
- Glennan, S., 2010. Ephemeral mechanisms and historical explanation. *Erkenntnis*, 72:251-266.
- Godfrey-Smith, P., 2001. Three kinds of adaptationism. En: S. H. Orzack y E. Sober (eds.), *Adaptationism and optimality*. New York: Cambridge University Press.
- Godfrey-Smith, P., 2007. Is it a revolution? *Biol Philos*, 22:429-437.
- Gould, S. J., 2002. *The structure of evolutionary theory*. Harvard University Press. Trad.: A. Leal. *La estructura de la teoría de la evolución*. Barcelona: Tusquets Editores, 2004.
- Gould, S. J. y Lewontin, R. C., 1979. The spandrels of San Marco and the panglossian paradigm: a critique of the adaptationist programme. *Proc. R. Soc. Lond.*, B 205:581-598.
- Grativol, C. *et al.*, 2012. Genetic and epigenetic regulation of stress responses in natural plant populations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1819:176-185.
- Grewal, S. I. S. y Jia, S., 2007. Heterochromatin revisited. *Nat Rev Genet*, 8:35-46.

- Griffiths, P. E. y Gray, R., 1997. Replicator II: judgement day. *Biology and Philosophy*, 12:471-492.
- Griffiths, P. E. y Newmann-Held, E., 1999. The many faces of the gene. *BioScience*, 49:656-662.
- Griffiths, P. E. y Stotz, K., 2006. Genes in the postgenomic era. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 27:499-521.
- Griffiths, P. E. y Stotz, K., 2007. Gene. En: M. Ruse y D. Hull (eds.), *Cambridge companion to philosophy of biology*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 85-102.
- Haig, D., 2004. The (Dual) origin of epigenetics. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, Volume LXIX, pp. 67-70.
- Haig, D., 2007. Weismann rules! Ok? Epigenetics and the lamarckian temptation. *Biology and Philosophy*, 22:415-428.
- Hall, B. K. 1992. *Evolutionary developmental biology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Hall, B. K., 2000. Evo-devo or devo-evo-does it matter? *Evolution and Development*, 2:177-178.
- Hall, B. K., 2001. The gene is not dead, merely orphaned and seeking a home. *Evol Dev*, 3:225-228.
- Hall, B. K., 2003a. Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms. *Int. J. Dev. Biol.* 47:491-495.
- Hall, B. K., 2003b. Unlocking the black box between genotype and phenotype: cell condensations as morphogenetic (modular) units. *Biology and Philosophy*, 18:219-247.
- Hausmann, R., 2002. *To grasp the essence of life. A history of molecular biology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Hempel, C. G. y Oppenheim, P., 1948. Studies in the logic of explanation. *Philosophy of Science*, 15:135-175.
- Hendrickson, H. *et al.*, 2002. Amplification-mutagenesis: evidence that “directed” adaptive mutation and general hypermutability result from growth with a selected gene amplification. *PNAS*, 99:2164-2169.
- Hiesinger, P. R. y Hassan, B. A., 2005. Genetics in the age of systems biology. *Cell*, 123:1173-1174.
- Hoekstra, H. E. y Coyne, J. A., 2007. The locus of evolution: Evo Devo and the genetics of adaptation. *Evolution*, 61, 5:995-1016.
- Hood, L. *et al.*, 2008. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Briefings in functional genomics and proteomics*, 7:239-248.
- Hu, Z. *et al.*, 2014. Nucleosome loss leads to global transcriptional up-regulation and genomic instability during yeast aging. *Genes & Dev.*, 28:396-408.

- Hull, D., 1972. Reduction in genetics: biology or philosophy? *Philosophy of Science*, 39:491-498.
- Hull, D., 1974. *Philosophy of Biological Science*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall.
- Hull, D., 1976. Informal aspects of theory reduction. En: R. S. Cohen y A. Michalos (eds.), *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the Philosophy of Science Association*, 1974:653-670. Dordrecht: D. Reidel.
- Hull, D., 1981. Reduction and genetics. *The Journal of Medicine and Philosophy*, 6:125-143.
- Hüttemann, A. y Love, A. C., 2011. Aspects of reductive explanation in biological science: intrinsicity, fundamentality, and temporality. *Brit. J. Phil. Sci.*, 62:519-549.
- Ideker, T. *et al.*, 2001. A new approach to decoding life: systems biology. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2:343-72.
- Illari, P. M. y Williamson, J., 2012. What is a mechanism? Thinking about mechanisms across the sciences. *Euro Jnl Phil Sci*, 2:119-135.
- Ilsey, G. R. *et al.*, 2009. Know your limits: assumptions, constraints and interpretation in systems biology. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1794:1280-1287.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 1995. *Epigenetic inheritance and evolution: the lamarckian dimension*. Oxford: Oxford University Press.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 1998a. Bridges between development and evolution. *Biology and Philosophy*, 13:119-124.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 1998b. Epigenetic inheritance in evolution. *J. evol. biol.*, 11:159-183.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 2002. The changing concept of epigenetics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 981:82-96.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 2005. *Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral and symbolic variation in the history of life*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 2007. The expanded evolutionary synthesis—a response to Godfrey-Smith, Haig and West-Eberhard. *Biol Philos*, 22:453-472.
- Jablonka, E. y Lamb, M. J., 2008. Soft inheritance: challenging the modern synthesis. *Genetics and Molecular Biology*, 31:389-395.
- Jablonka, E., y Raz, G., 2009. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms and implications for the study of heredity and evolution. *The Quarterly Review of Biology*, 84:131-176.
- Jahn, I. *et al.*, 1989. *Geschichte der Biologie*. Jena: VEB Gustav Fischer. Trad.: J. L. G. Aristu. *Historia de la biología*. Barcelona: Editorial Labor, 1990.
- Jones, T., 2004. Reductionism and antireductionism: rights and wrongs. *Metaphilosophy*, 35:614-647.
- Judson, H. F., 1996. *The eighth day of creation. The makers of the revolution in biology*. Commemorative edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2013.

- Kapranov, P. *et al.*, 2007. Genome-wide transcription and the implications for genomic organization. *Nature Reviews Genetics*, 8:413-423.
- Kauffman, S. A., 1970. Articulation of parts explanation in biology and the rational search for them. En: R. C. Buck y R. S. Cohen (eds.), *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the Philosophy of Science Association*, 1970: 257-272. Chicago: The University of Chicago Press.
- Kauffman, S. A., 1990. The science of complexity and the "origins of order". *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, 2:299-322.
- Kauffman, S. A., 1993. *The origins of order: self-organization and selection in evolution*. New York: Oxford University Press.
- Kauffman, S. A., 1995. *At home in the universe: the search for the laws of self-organization and complexity*. New York: Oxford University Press.
- Kay, L. E., 1985: Conceptual models and analytical tools: the biology of physicist Max Delbrück. *Journal of the History of Biology*, 18:207-246.
- Kay, L. E., 1993. *The molecular vision of life. The Rockefeller foundation and the rise of the new biology*. New York: Oxford University Press.
- Kay, L. E., 1996. Biochemists and molecular biologists: laboratories, networks, disciplines. *Journal of the History of Biology*, 29:447-450.
- Kellenberger, E., 2004. The evolution of molecular biology. *EMBO reports*, 5:546-549.
- Keller, E. F., 2000. *The century of the gene*. Harvard University Press. Trad.: J. P. Campos. *El siglo del gen*. Barcelona: Ediciones Península, 2002.
- Keller, E. F., 2007. Beyond the gene. *PLoS ONE*, 11:1-11.
- Khalil, A. S. y Collins, J. J., 2010. Synthetic biology: applications come of age. *Nature Reviews Genetics*, 11:367-379.
- Kitney, R. y Freemont, O., 2012. Synthetic biology - the state of play. *FEBS Letters*, 586:2029-2036.
- Kirschner, M. y Gerhart J., 1998. Evolvability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:8420-8427.
- Kirschner, M. y Gerhart J., 2005. *The plausibility of life*. Yale University Press.
- Kitano, H., 2002. Systems biology: a brief overview. *Science*, 295:1662-1664.
- Kitcher, P., 1984. 1953 and all that: a tale of two sciences. *Philosophical Review*, 93:355-373.
- Kitcher, P., 1989. Explanatory unification and the causal structure of the world. En: P. Kitcher y W. Salmon (eds.), *Scientific Explanation*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Kitcher, P., 1999. The hegemony of molecular biology. *Biology and Philosophy*, 14:196-210.
- Knight, R., 2007. Reports of the death of the gene are greatly exaggerated. *Biology and Philosophy*, 22:293-306.

- Koonin, E. V., 2009. Survey and summary. Darwinian evolution in the light of genomics. *Nucleic Acids Research*, 37:1011-1034.
- Kouzarides, T., 2007. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128:693-705.
- Kuhn, T. S., 1977. *The essential tension*. Chicago: University of Chicago Press. Trad.: R. Helier. *La tensión esencial*. Madrid: Fondo de Cultura Económica, 1993.
- Kuipers, T. A. F., 1990. Reduction of laws and concepts. *Poznan Studies in the Philosophy of the Sciences and the Humanities*, 16:241-276. En: <http://irs.ub.rug.nl/dbi/442bd500f2470>. [Consulta 07-10-2014].
- Kuipers, T. A. F., 2001. Structures in scientific cognition. A synopsis of structures in science. Heuristic patterns based on cognitive structures. An advanced textbook in neo-classical philosophy of science. En: R. Festa *et al.* (eds.), *Cognitive structures in scientific inquiry*. Amsterdam: Rodopi, 2005.
- Küppers, B. O., 1990. *Information and the origin of life*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Kucharscki, R. *et al.*, 2008. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science*, 319:1827-1830.
- Kwok, R., 2010. Five hard truths for synthetic biology. *Nature*, 463:288-290.
- Lam, C. M. C. *et al.*, 2009. An introduction to synthetic biology. En: M. Schmidt *et al.* (eds.), *Synthetic biology. The technoscience and its societal consequences*. Dordrecht: Springer.
- Laubichler, M. D. y Maienschein, J., (eds.), 2007. *From embryology to evo-devo*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Laubichler, M. D. y Maienschein, J., 2007. Embryos, cells, genes and organisms: reflections on the history of evolutionary developmental biology. En: R. Sansom y R. N. Brandon (eds.), *Integrating evolution and development. From theory to practice*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Levens, D. y Corces, V., 2014. Editorial overview: genome architecture and expression: the nucleus, top and bottom. *Current Opinion in Genetics & Development*, 25:v-vii.
- Levy, A., 2013. Three kinds of new mechanism. *Biol Philos*, 28:99-114.
- Lewis, E. B. 1978. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature*, 276:565-570.
- Liberali, P. Y Pelkman, L., 2012. Towards quantitative cell biology. *Nature Cell Biology*, 14:1233.
- Lodish, H. *et al.*, 2004. *Molecular cell biology*. New York: W. H. Freeman And Company. Trad.: A. Méndez *et al.* *Biología celular y molecular*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005.
- López, M. *et al.*, 2007. *Biología de sistemas. Informe de vigilancia tecnológica*. Genoma España y Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.

- Love, A. C. y Hütteman, A., 2011. Comparing part-whole reductive explanations in biology and physics. En: D. Dieks *et al.* (eds.), *Explanation, prediction, and confirmation. The philosophy of science in a european perspective*, 2: 183-202. Dordrecht: Springer.
- Lupski, J. R. *et al.*, 2011. Clan genomics and the complex architecture of human disease. *Cell*, 147:32-43.
- Lynch, M., 2007. The frailty of adaptative hypotheses for the origins of organismal complexity. *PNAS*, 104:8597-8604.
- Machamer, P., 2004. Activities and causation: the metaphysics and epistemology of mechanisms. *International Studies in the Philosophy of Science*, 18(1):27-39.
- Machamer, P. *et al.*, 2000. Thinking about mechanisms. *Philosophy of Science*, 67:1-25.
- Macilwain, C., 2011. Systems biology: evolving into the mainstream. *Cell*, 144:839-841.
- Maienschein, J., 1989. T. H. Morgan as invertebrate embryologist. *Invertebrate Reproduction and Development*, 15:1-6.
- Malyshev, D. A. *et al.*, 2014. A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature*, 509:385-388.
- Maniloff, J., 1996. The minimal cell genome: "on being the right size". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:10004-10006.
- Mann, J. R., 2014. Epigenetics and memigenetics. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 71:1117-1122.
- Martínez, M., y Moya, A., 2011. Natural selection and multi-level causation. *Philos Theor Biol*, 3:e202.
- Maynard Smith, J., 1986. *The problems of biology*. Oxford: Oxford University Press. Trad.: V. Sánchez. *Los problemas de la biología*. Madrid: Cátedra, 1987.
- Maynard Smith, J., 1998. Shaping life: genes, embryos and evolution. London: Weidenfeld & Nicolson. Trad.: M. Arizaleta. *La construcción de la vida. Genes, embriones y evolución*. Barcelona: Crítica, 2000.
- Maynard Smith, J. *et al.*, 1985. Developmental constraints and evolution: a perspective from the Mountain Lake conference on development and evolution. *Quart. Rev. Biol.*, 60:265-287.
- Mayr, E., 1962. Cause and effect in biology. *Science*, 134:1501-1506.
- Mayr, E., 1982. *The growth of biological thought*. Cambridge, Ma.: Harvard University Press.
- Mayr, E., 1983. How to carry out the adaptationist program. *The American Naturalist*, 121:324-334.
- Mayr, E., 1995. *This is biology*. Barcelona: Random House Mondadori, 1998. Trad.: J. M. Ibeas. *Así es la biología*. Barcelona: Editorial Debate, 2005.
- Mayr, E., 2004. *What makes biology unique? Considerations on the autonomy of a scientific discipline*. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge. Trad.: J. M. Lebrón. *Por qué es única la biología. Consideraciones sobre la autonomía de una disciplina científica*. Buenos Aires: Katz Editores, 2006.

- McGinnis, W. *et al.*, 1984. Molecular cloning and chromosome mapping of a mouse DNA sequence homologous to homeotic genes of *Drosophila*. *Cell*, 68:675-680.
- Medina, M. A., 2012. Molecular biology...What molecular (systems) biology? *Molecular Biology*, 1:e101. doi:10.4172/mbl.1000e101.
- Merlin, F., 2010. Evolutionary chance mutation: a defense of the modern synthesis consensus view. *Philos Theor Biol*, 2:e103.
- Meyer, L. M. N. *et al.*, 2013. How to understand the gene in the twenty-first century? *Sci & Educ*, 22:345-374.
- Mezey, J. G. y Houle, D., 2005. The dimensionality of genetic variation for wing shape in *Drosophila melanogaster*. *Evolution*, 59(5):1027-1038.
- Michel, B., 2005. After 30 years of study, the bacterial SOS response still surprise us. *PLoS Biology*, 3:1174-1176.
- Mitchell, S. D., 2002. Integrative pluralism? *Biology and Philosophy*, 17:55-70.
- Moarefi, A. H. y Chédin, F., 2011. ICF syndrome mutations cause a broad spectrum of biochemical defects in DNMT3B-mediated de novo DNA methylation. *J. Mol. Biol.*, 409:758-772.
- Mocellin, S. *et al.*, 2009. Peptide-based anticancer vaccines: recent advances and future perspectives. *Curr Med Chem.*, 16:4779-96.
- Morange, M., 1994. *A history of molecular biology*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2000.
- Morange, M., 1997. The transformation of molecular biology on contact with higher organisms, 1960-1980: from a molecular description to a molecular explanation. *Hist Philos Life Sci*, 19(3):369-93.
- Morange, M., 1998. *La part des gènes*. Trad.: M. Cobb, *The misunderstood genes*. Harvard University Press, 2002.
- Morange, M., 2000. The developmental gene concept. History and limits. En P. J. Beurton *et al.* (eds.), *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Morange, M., 2001. A successful form of reductionism. *The Biochemist*, 23:37-39.
- Morange, M., 2002. The relations between genetics and epigenetics. A historical point of view. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 981:50-60.
- Morange, M., 2005. *Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*. Trad.: T. Lanuza, *Els secrets del que és viu. Contra el pensament únic de la biologia*. València: Publicacions de la Universitat de València, Institut d'Estudis Catalans, 2010.
- Morange, M., 2006. Post-genomics, between reduction and emergence. *Synthese*, 151:355-360.
- Morange, M., 2008. The death of molecular biology? *Hist. Phil. Life. Sci.*, 30:31-42.

- Morange, M., 2010. Recent opportunities for an increasing role for physical explanations in biology. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 42:139-144.
- Moreno, J., 2002. Historia de las teorías evolutivas. En: M. Soler (ed.), *Evolución: la base de la biología*. Granada: Proyecto Sur de Ediciones.
- Moreno, J., 2008. *Los retos actuales del darwinismo. ¿Una teoría en crisis?* Madrid: Editorial Síntesis.
- Morgan, G. J., 2010. Laws of biological design: a reply to John Beatty. *Biol. Philos.*, 25:379-389.
- Moss, L., 2001. Deconstructing the gene and reconstructing molecular developmental systems. En: S. Oyama *et al.* (eds.), *Cycles of contingency: developmental systems and evolution*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Moss, L., 2003a. One, two (too?), many genes? *Quarterly Review of Biology*, 78:57-67.
- Moss, L., 2003b. *What genes can't do?* Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Moss, L., 2012. Is the philosophy of mechanism enough? *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43:164-172.
- Moya, A., 2012. Biología sintética, Gödel y el relojero ciego. *SEBBM*, 171:5-8.
- Moya, A. y Latorre, A., 2004. Las concepciones internalista y externalista de la evolución biológica. *Ludus Vitalis*, vol. XII, núm. 21, 179-196.
- Moya, A. *et al.*, 2009. Goethe's dream. Challenges and opportunities for synthetic biology. *EMBO reports*, 10:S28-S32.
- Müller, G. B., 2007. Six memos for Evo-Devo. En Laubichler, M. D. y Maienschein, J. (eds.), *From embryology to evo-devo*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Müller, G. B. y Newman, S. A. (eds.), 2003. *Origination of organismal form: beyond the gene in developmental and evolutionary biology*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Müller, G. B. y Newman, S. A., 2005. The innovation triad: an Evo-Devo agenda. *Journal of Experimental Zoology (Mol Dev Evol)*, 304B:487-503.
- Nagel, E., 1961. *The structure of the science*. New York: Harcourt. Trad.: N. Míguez. *La estructura de la ciencia*. Barcelona: Paidós, 2006.
- Nam, H. y van Deursen, J. M., 2014. Cyclin B2 and p53 control proper timing of centrosome separation. *Nature Cell Biology*, 16:538-549.
- Nandagopal, N. y Elowitz, M. B., 2011. Synthetic biology: integrated gene circuits. *Science*, 333:1244-1248.
- Newman, S. A., 1994. Generic physical mechanisms of tissue morphogenesis: a common basis for development and evolution. *J. Evol. Biol.*, 7:467-488.
- Newman, S. A. y Comper, W. D., 1990. "Generic" physical mechanisms of morphogenesis and pattern formation. *Development*, 110:1-18.

- Newman, S. A. *et al.*, 2006. Before programs: the physical origination of multicellular forms. *Int. J. Dev. Biol.*, 50:289-299.
- Nicholson, D. J., 2012. The concept of mechanism in biology. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43:152-163.
- Nickles, T., 1973. Two concepts of intertheoretic reduction. *Journal of Philosophy*, 70:181-201.
- Nurse, P., 2003. The great ideas of biology. *Clinical Medicine*, 3:560-568.
- Nurse, P. y Hayles, J., 2011. The cell in an era of systems biology. *Cell*, 144:850-854.
- Nüsslein-Volhard, C. y Wieschaus, E., 1980. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287:795-801.
- Olby, R., 1990. The molecular revolution in biology. En: R. C. Olby *et al.* (eds.), *Companion to the history of modern science*. New York: Routledge.
- O'Malley, M. A. *et al.*, 2007. Knowledge-making distinctions in synthetic biology. *BioEssays*, 30:57-65.
- Oppenheim, P. y Putnam, H., 1958. Unity of science as a working hypothesis. *Minnesota studies in the philosophy of science*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Oyama, S., 1985. *The ontogeny of information*. Durham: Duke University Press.
- Oyama, S. *et al.* (eds.), 2001. *Cycles of contingency: developmental systems and evolution*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Palsson, B., 2000. The challenges of in silico biology. *Nature Biotechnology*, 18:1147-1150.
- Pérez, A., 2009. Emergence: between reductive and non reductive explanations. Does it make sense? En: J. L. González Recio (ed.), *Philosophical essays on physics and biology*. Hildesheim-Zürich-New York, 2009.
- Pick, H. *et al.*, 2014. Engineering chromatin states: chemical and synthetic biology approaches to investigate histone modification function. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1839:644-656.
- Pigliucci, M., 2007. Finding the way in phenotypic space: the origin and maintenance of constraints on organismal form. *Annals of Botany*, 1-6.
- Pigliucci, M. y Müller, G. B. (eds.), 2010. *Evolution-The extended synthesis*. Cambridge, Ma.: The MIT Press.
- Pikaard, C. y Pontes, O., 2007. Heterochromatin: condense or excise. *Nature Cell Biology*, 9:19-20.
- Porcar, M. y Peretó, J., 2012. Are we doing synthetic biology? *Syst. Synth. Biol.*, 6:79-83.
- Portin, P., 2009. The elusive concept of the gene. *Hereditas*, 146:112-117.
- Press, J., 2009. Physical explanations and biological explanations, empirical laws and a priori laws. *Biol Philos*, 24:359-374.

- Putnam, H. 1975. Philosophy and our mental life. En: *Mind, language and reality. Philosophical papers*, vol. 2. New York: Cambridge University Press.
- Raff, R. A., 1997. *The shape of life: genes, development and the evolution of animal form*. Chicago: University of Chicago Press.
- Ranea J. A. G. *et al.*, 2010. Finding the “dark matter” in human and yeast protein network prediction and modelling. *PLoS Comput Biol*, 6: e1000945. doi:10.1371/journal.pcbi.1000945. [Consulta 07-10-2014].
- Reiss, T., 2012. Preface. Special issue-synthetic biology. *FEBS Letters*, 586:2027-2028.
- Rheinberger, H-J., 2000. Gene concepts. Fragments from the perspective of molecular biology. En: P. J. Beurton *et al.* (eds.), *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Rheinberger, H-J., 2009. Recent science and its exploration: the case of molecular biology. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 40:6-12.
- Richards, E. J., 2006. Inherited epigenetic variation-revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet*, 7:395-401.
- Richardson, M. K. y Chipman, A. D., 2003. Developmental constraints in a comparative framework: a test case using variations in phalanx number during amniote evolution. *Journal of Experimental Zoology (Mol Dev Evol)*, 296B:8-22.
- Riera, J. y Barbé, J., 1995. Cloning, sequence and regulation of expression of the *lexA* gene of *Aeromonas hydrophila*. *Gene*, 154:71-75.
- Riera, J. y Moya, A., 2011. ¿Existe antagonismo entre selección natural y autorganización? *Ludus Vitalis*, 35:333-339.
- Riggs, A. D. y Porter, T. N., 1996. Overview of epigenetic mechanisms. En: Riggs *et al.* (eds.), *Epigenetic mechanisms of genetic control*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Robert, J. S., 2001. Bridging the gap between developmental systems theory and evolutionary developmental biology. *BioEssays*, 23:954-962.
- Robert, J. S., 2004. *Embryology, epigenesis, and evolution*. New York: Cambridge University Press.
- Rodenhiser, D. y Mann, M., 2006. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Can. Med. Assoc. J.*, 174:341-348.
- Rodrigo, G. *et al.*, 2012. Perspectives on the automatic design of regulatory systems for synthetic biology. *FEBS Letters*, 586:2037-2042.
- Rosenberg, A., 1978. The supervenience of biological concepts. *Philosophy of Science*, 45:368-386.
- Rosenberg, A., 1985. *The structure of the biological science*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Rosenberg, A., 1994. *Instrumental biology or the disunity of the sciences*. Cambridge University Press.
- Rosenberg, A., 2001a. How is biological explanation possible? *The British Journal for the Philosophy of Science*, 52:735-760.
- Rosenberg, A., 2001b. Reductionism in a historical science. *Philosophy of Science*, 68:135-163.
- Rosenberg, A., 2006. *Darwinian reductionism or, how to stop worrying and love molecular biology*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Rosenberg, A. y McShea, D. W., 2008. *Philosophy of biology: a contemporary introduction*. New York: Routledge.
- Roudier, F. *et al.*, 2011. Integrative epigenomic mapping defines four main chromatin states in *Arabidopsis*. *The EMBO Journal*, 30:1928-1938.
- Ruder, W. C. *et al.*, 2011. Synthetic biology moving into the clinic. *Science*, 333:1248-1252.
- Ruse, M., 1971. Reduction, replacement and molecular biology. *Dialectica*, 25:39-72.
- Ruse, M., 1976. Reduction in genetics. *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the Philosophy of Science Association*, 1974:633-651.
- Salmon, W. C., 1971. *Statistical explanation and statistical relevance*. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press.
- Salmon, W. C., 1984. Scientific explanation: three basic conceptions. En: P. D. Asquith y P. Kitcher (eds.), *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the Philosophy of Science Association*, 1984: 293-305. The University of Chicago Press.
- Sander, K., 1991. Wilhelm Roux on embryonic axes, sperm entry and the grey crescent. *Developmental Genes and Evolution*, 200:117-119.
- Sansom, R., 2003. Constraining the adaptationism debate. *Biology and Philosophy*, 18:493-512.
- Sarkar, S., 1991. Reductionism and functional explanation in molecular biology. En: *Molecular Models of Life*. Cambridge, Ma.: The MIT Press, 2005.
- Sarkar, S., 1992. Models of reduction and categories of reductionism. En: *Molecular Models of Life*. Cambridge, Ma.: The MIT Press, 2005.
- Sarkar, S., 1998. *Genetics and reductionism*. New York: Cambridge University Press.
- Sarkar, S., 2001. Reduction: a philosophical analysis. En: *Molecular models of life*. Cambridge, Ma.: The MIT Press, 2005.
- Sarkar, S., 2002. Genes versus molecules: how to, and how not to, be a reductionist. En: *Molecular models of life*. Cambridge, Ma.: The MIT Press, 2005.
- Sarkar, S. y Robert, J. S., 2003. Introduction. *Biology and Philosophy*, 18:209-217.
- Sauro, H. M. y Kim, K. H., 2013. It's an analog world. *Nature*, 497:572-573.

- Schaffner, K. F., 1967. Approaches to reduction. *Philosophy of Science*, 34:137-147.
- Schaffner, K. F., 1969a. The Watson-Crick model and reductionism. *British Journal for the Philosophy of Science*, 20:325-348.
- Schaffner, K. F., 1969b. Theories of explanation in biology. *Journal of the History of Biology*, 2:19-33.
- Schaffner, K. F., 1974. The peripherality of reductionism in the development of molecular biology. *Journal of the History of Biology*, 7:111-139.
- Schaffner, K. F., 1976. Reductionism in biology: prospects and problems. En: R. S. Cohen y A. Michalos (eds.), *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the Philosophy of Science Association*, 1974:613 - 632.
- Schaffner, K. F., 1980. Theory structure in the biomedical sciences. *The Journal of Medicine and Philosophy*, 5:57-97.
- Schaffner, K. F., 1992. *Discovery and explanation in biology and medicine*. Chicago: University of Chicago Press.
- Schaffner, K. F., 1993. Theory structure, reduction and disciplinary integration in biology. *Biology and Philosophy*, 8:319-347.
- Schaffner, K. F., 2006. Reduction: the Cheshire cat problem and a return to roots. *Synthese*, 151:377-402.
- Schuster, P., 2007. A beginning of the end of the holism versus reductionism debate? *Complexity*, 13:10-13.
- Schwartz, S., 2000. The differential concept of the gene. En : P. J. Beurton *et al.* (eds.), *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 26-39.
- Schwenk, K., 1995. A utilitarian approach to evolutionary constraint. *Zoology*, 98:251-262.
- Schwenk, K., y Wagner, G. P., 2004. The relativism of constraints on phenotypic evolution En: M. Pigliucci y K. Preston (eds.), *Phenotypic integration: studying the ecology and evolution of complex phenotypes*. Oxford: Oxford University Press.
- Schwille, P., 2011. Bottom-up synthetic biology: engineering in a tinkerer's world. *Science*, 333:1252-1254.
- Scott, M. P. y Weiner, A. J. 1984. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the antennapedia, ultrabithorax, and fushi tarazu loci of *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:4115-9.
- Shapiro, L. A., 2000. Multiple realizations. *The Journal of Philosophy*, 97:635-654.
- Sloan, P. R. y Fogel, B., 2011. *The three-man paper and the early molecular biology*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Smart, J. J. C., 1963. *Philosophy and scientific realism*. International Library of Philosophy and Scientific Method. London: Routledge & Kegan Paul.

- Sober, E. 1993. *Philosophy of biology*. Westview Press. Trad.: T. R. Fernández y S. del Viso. *Filosofía de la biología*. Madrid: Alianza Editorial, 1996.
- Sober, E. 1998. Six sayings about adaptationism. En: D. Hull y M. Ruse (eds.), *The philosophy of biology*. Oxford: Oxford University Press.
- Sober, E., 1999. The multiple realizability argument against reductionism. *Philosophy of science*, 66:542-564.
- Solé, R. V. et al., 2007. Synthetic protocell biology: from reproduction to computation. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 362:1727-1739.
- Soler, J. J., 2002. Selección natural y adaptación. En: M. Soler (ed.), *Evolución: la base de la biología*. Granada: Proyecto Sur de Ediciones.
- Solís, C. y Sellés, M., 2005. *Historia de la ciencia*. Madrid: Espasa.
- Steel, D., 2004. Can a reductionist be a pluralist? *Biology and Philosophy*, 19:55-73.
- Stent, G. S., 1968. That was the molecular biology that was. *Science*, 160:390-395.
- Sterelny, K. et al., 1996. The extended replicator. *Biology and Philosophy*, 11:377-403.
- Stotz, K., 2004. Genes: philosophical analyses put to the test. *Hist. Phil. Life Sci.*, 26:5-28.
- Stotz, K., 2006. 2001 and all that: a tale of a third science. 7th Philosophy of Developmental Biology workshop (PhilDevo), Nov. 6-7, Vancouver, 2006. En: http://philsci-archive.pitt.edu/3158/1/Stotz_2001_Nov25.pdf. [Consulta 07-10-2014].
- Stotz, K., 2007. How (not) to be a reductionist in a complex universe. *Reduction and the special sciences*. Ciclo de conferencias, Universidad de Tilburg, 10-12 de abril, 2008. En: <http://philsci-archive.pitt.edu/3866/>. [Consulta 07-10-2014].
- Stotz, K. et al., 2004. How biologists conceptualize genes: an empirical study. *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.*, 35:647-673.
- Stotz, K. et al., 2006. Tracking the shift to “postgenomics”. *Community Genetics*, 9:190-196.
- Strange, K., 2005. The end of “naïve reductionism”: rise of systems biology or renaissance of physiology? *Am J Physiol Cell Physiol*, 288:C968-C974.
- Strohman, R. C., 1997. The coming kuhnian revolution in biology. *Nature Biotechnology*, 15:194-200.
- Strohman, R. C. et al., 2002. Maneuvering in the complex path from genotype to phenotype. *Science*, 296:701-703.
- Stumpf, J. D. et al., 2007. Amplification of *lac* cannot account for adaptive mutation to Lac⁺ in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 189:2291-2299.
- Sturtevant, A. H., 1959. *Thomas Hunt Morgan. A biographical memoir*. Washington: National Academy of Sciences. En: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs>. [Consulta 07-10-2014].

- Suárez, E. y Martínez, S. F., 1998. El problema del reduccionismo en biología: tendencias y debates actuales. En: S. F. Martínez y A. Barahona (comps.), *Historia y explicación en biología*. México: Fondo de Cultura Económica, 1998.
- Schwenk, K., 1994. A utilitarian approach to evolutionary constraint. *Zoology*, 98:251-262.
- Thieffry, D., 1998. Forty years under the central dogma. *TIBS*, 23:312-316.
- Valpuesta, J. M., 2008. *A la búsqueda del secreto de la vida. Una breve historia de la biología molecular*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid: Hélice.
- Van Regenmortel, M. H. V., 2004. Reductionism and complexity in molecular biology. *EMBO Reports*, 5:1016-1020.
- van Steensel, B., 2011. Chromatin: constructing the big picture. *The EMBO Journal*, 30:1885-1895.
- Vance, R. E., 1996. Heroic antireductionism and genetics: a tale of one science. *Philosophy of Science*, 63:S36-S45.
- Vidal, M., 2009. A unifying view of 21st century systems biology. *FEBS Letters*, 583:3891-3894.
- Vilenkin, A., 2006. *Many worlds in one: the search for other universes*. New York: Hill and Wang. Trad.: A. Diéguez. *Muchos mundos en uno: la búsqueda de otros universos*. Barcelona: Alba Editorial, 2009.
- Waterland, R. A. y Jirtle, R. L., 2003. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol*, 23:5293-5300.
- Waters, C. K., 1990. Why the antireductionistic consensus won't survive the case of classical mendelian genetics. *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the Philosophy of Science Association*, 1:125-139. Chicago: The University of Chicago Press.
- Waters, C. K., 1994. Genes made molecular. *Philosophy of Science*, 61:163-185.
- Waters, C. K., 1998. Causal regularities in the biological world of contingent distributions. *Biology and Philosophy*, 13:5-36.
- Waters, C. K., 2000. Molecules made biological. *Revue Internationale de Philosophie*, 4:539-564.
- Waters, C. K., 2004. What was classical genetics? *Stud. Hist. Phil. Sci.*, 35:783-809.
- Waters, C. K., 2006. A pluralist interpretation of gene-centered biology. En: S. H. Kellert et al. (eds.), *Scientific pluralism*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Waters, C. K., 2007. Causes that make a difference. *The Journal of Philosophy*, 104:551-579.
- Waters, C. K., 2008a. Beyond theoretical reduction and layer-cake antireduction: how DNA retooled genetics and transformed biological practice. En: M. Ruse (ed.), *The Oxford handbook of philosophy of biology*. Oxford: Oxford University Press.
- Waters, C. K., 2008b. Molecular genetics. En: Edward N. Zalta (ed.), *The Stanford encyclopedia of philosophy* (Fall 2008 Edition). En:

- <http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/molecular-genetics>. [Consulta 07-10-2014].
- Watson, J. *et al.*, 2004. *Molecular biology of the gene*. Trad.: O. Giovanello *et al.*, *Biología molecular del gen*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008.
- Weaver, J. R. y Bartolomei, M. S., 2014. Chromatin regulators of genomic imprinting. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1839:169-177.
- Weber, M., 2005. *Philosophy of the experimental biology*. New York: Cambridge University Press.
- Weber, M. y Esfeld, M., 2003. Holism in the sciences. En: G. H. Hadorn (ed.), *Unity of knowledge in transdisciplinary research for sustainability. Encyclopedia of life support systems*. Oxford: EOLSS Publishers. En: www.eolss.net. [Consulta 07-10-2014].
- West-Eberhard, M. J., 1992. Adaptation: current usages. En: E. F. Keller y E. A. Lloyd (eds.), *Keywords in evolutionary biology*. Cambridge, Ma.: Harvard University Press.
- Westerhoff, H. V. y Palsson, B. O., 2004. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nature Biotechnology*, 22:1249-1252.
- Westerhoff, H. V. *et al.*, 2009. Systems biology: the elements and principles of life. *FEBS Lett*, 583:3882-3890.
- Whyte, L., 1965. *Internal factors in evolution*. New York: Braziller.
- Wimsatt, W. C., 1976a. Reductive explanation: a functional account. En: A. C. Michaelos *et al.* (eds.), *PSA: Proceedings of the biennial meeting of the philosophy of science association*, 1974:671-710.
- Wimsatt, W. C., 1976b. Reductionism, levels of organization and the mind-body problem. En: G. G. Globus *et al.* (eds.), *Consciousness and the brain: a scientific and philosophical inquiry*, New York: Plenum Press.
- Wimsatt, W. C., 1980. Reductionistic research strategies and their biases in the units of selection controversy. En: T. Nickles (ed.), *Scientific discovery: case studies*. Dordrecht: D. Reidel.
- Wimsatt, W. C., 2000. Emergence as non-aggregativity and the biases of reductionisms. *Foundations of science*, 5:269-297. En: S. F. Martínez y A. Barahona (comps.), *Historia y explicación en biología*. México: Fondo de Cultura Económica, 1998.
- Wimsatt, W. C., 2006a. Aggregate, composed and evolved systems: reductionistic heuristics as means to more holistic theories. *Biology and Philosophy*, 21:667-702.
- Wimsatt, W. C., 2006b. Reductionism and its heuristics: making methodological reductionism honest. *Synthese*, 151:445-475.
- Winther, R. G., 2011. Part-whole science. *Synthese*, 178:397-427.
- Woodward, J., 2002. What is a mechanism? A counterfactual account. *Philosophy of Science*, 69:S366-S377.

Woese, C. R. *et al.*, 1990. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:4576-4579.

Zallen, D. T., 1993. Redrawing the boundaries of molecular biology: the case of photosynthesis. En: S. Sarkar (ed.), *The philosophy and history of molecular biology: new perspectives*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996.