

La definición en evolución del término "gen"

Petter Portin*,† y Adam Wilkins†

* Laboratorio de Genética, Departamento de Biología, Universidad de Turku, 20014, Finlandia y† Instituto de Biología Teórica, Humboldt Universität zu Berlin, 10115, Alemania

RESUMEN Este artículo presenta una historia de los significados cambiantes del término "gen", durante más de un siglo, y una discusión de por qué esta palabra, tan crucial para la genética, necesita una redefinición en la actualidad. En este relato, las dos primeras fases de la genética del siglo XX se designan como los periodos "clásico" y "neoclásico", y la era de la genética molecular actual como el "período moderno". Mientras que las dos primeras etapas generaron una claridad cada vez mayor sobre la naturaleza del gen, el período actual presenta complejidad y confusión. Inicialmente, el término "gen" se acuñó para denotar una "unidad de herencia" abstracta, a la que no se le asignaban atributos materiales específicos. A medida que se desarrollaron los periodos clásico y neoclásico, el término se volvió más concreto, primero como un punto adimensional en un cromosoma, luego como un segmento lineal dentro de un cromosoma, y finalmente como un segmento lineal en la molécula de ADN que codifica una cadena polipeptídica. Esta última definición, de principios de la década de 1960, sigue siendo la que se emplea en la actualidad, pero los desarrollos desde la década de 1970 han socavado su generalidad. De hecho, plantean interrogantes sobre la utilidad del concepto de una "unidad de herencia" básica y la creencia implícita durante mucho tiempo de que los genes son agentes autónomos. Aquí, revisamos los hallazgos que han dejado obsoleta la definición molecular clásica y proponemos una nueva basada en el conocimiento contemporáneo. plantean interrogantes tanto sobre la utilidad del concepto de una "unidad de herencia" básica como sobre la larga creencia implícita de que los genes son agentes autónomos. Aquí, revisamos los hallazgos que han dejado obsoleta la definición molecular clásica y proponemos una nueva basada en el conocimiento contemporáneo. plantean interrogantes tanto sobre la utilidad del concepto de una "unidad de herencia" básica como sobre la larga creencia implícita de que los genes son agentes autónomos. Aquí, revisamos los hallazgos que han dejado obsoleta la definición molecular clásica y proponemos una nueva basada en el conocimiento contemporáneo.

PALABRAS CLAVE gene; estructura; función; redes de genes; regulación; teoría

N 1866, Gregor Mendel, un científico moravo y un fraile agustino, que trabajaba en lo que hoy es la República Checa, sentó las bases de la genética moderna con sus estudios históricos sobre la herencia en el guisante de jardín (*Pisum sativum*) (Mendel 1866). Aunque no habló de "genes"—un término que apareció por primera vez décadas después—sino de elementos, e incluso "elementos celulares" (original alemán *Zellelemente* pag. 42), está claro que Mendel estaba formulando hipótesis sobre el comportamiento hereditario de minúsculos factores ocultos o determinantes subyacentes a las características visibles heredadas de forma estable de un organismo, que hoy llamaríamos genes. Esto es evidente a lo largo de su publicación en su uso de símbolos de letras abstractas para los determinantes hereditarios para denotar los factores físicos que subyacen a la herencia de las características. No hay duda de que consideraba a los mediadores de la herencia como entidades materiales, aunque no hizo conjeturas sobre su naturaleza.

La palabra "gen" no fue acuñada hasta principios del siglo XX por el botánico danés Johannsen (1909), pero rápidamente se convirtió en fundamental para la entonces nueva ciencia de la genética y, finalmente, para toda la biología. Su significado, sin embargo, ha ido evolucionando desde su nacimiento. Al principio, el

concepto se utilizó como una mera abstracción. De hecho, Johannsen pensó en el gen como una especie de elemento de cálculo (un punto al que volveremos), pero se abstuvo deliberadamente de especular sobre sus atributos físicos (Johannsen 1909). Sin embargo, en la segunda década del siglo XX, varios genes se habían localizado en posiciones específicas en cromosomas específicos y, al menos, podían tratarse, si no pensarse en ellos con precisión, como puntos adimensionales en los cromosomas. Además, los grupos de genes que mostraban algún grado de coherencia podían colocarse en "grupos de enlace", que eran el equivalente epistémico del cromosoma citológico. Llamamos a esta fase el "período clásico" de la genética. A principios de la década de 1940, se había demostrado que ciertos genes tenían una estructura interna y podían diseccionarse mediante recombinación genética; así, el gen, en este punto, había adquirido conceptualmente una única dimensión, la longitud. Veinte años más tarde, a principios de la década de 1960, el gen había logrado lo que parecía una identidad física definitiva como una secuencia discreta en una molécula de ADN que codifica una cadena polipeptídica. En este punto, el gen tenía una estructura tridimensional visualizable como un tipo particular de molécula. Llamaremos a este período, desde aproximadamente finales de la década de 1930 hasta principios de la década de 1960, el "neo-período clásico."

La definición de gen de la década de 1960 es la que más emplean los genetistas en la actualidad, pero está claramente desactualizada para los genes desoxirribonucleicos.

Copyright © 2017 por la Sociedad de Genética de América doi:
<https://doi.org/10.1534/genetics.116.196956>

† Autor para correspondencia: Laboratorio de Genética, Departamento de Biología, Universidad de Turku, 20014, Finlandia. Correo electrónico: petter.portin@utu.fi

organismos a base de ácido (ADN). (Nos ocuparemos solo de lo último; los virus de ARN y sus genes no se discutirán). Aquí, revisamos la historia más antigua de la terminología y luego los hallazgos desde la década de 1970 en adelante que han socavado la generalidad de la definición de la década de 1960. Propondremos entonces una definición contemporánea del "gen" que da cuenta de las complejidades reveladas en las últimas décadas. Esta publicación es la continuación de un artículo anterior de uno de nosotros (Portin 2015).

El período clásico de la genética

El desarrollo de la genética moderna comenzó en 1900, cuando tres botánicos, el alemán Carl Correns, el holandés Hugo de Vries y el austriaco Erich von Tschermak, citaron y discutieron de forma independiente los experimentos de Mendel como básicos para comprender la naturaleza de la herencia. Presentaron resultados similares a los de Mendel aunque utilizando diferentes plantas como material experimental (Correns 1900; de Vries 1900; Tschermak 1900). Sus aportes conceptuales como "redescubridores" de Mendel, sin embargo, probablemente no fueron equivalentes. De Vries y Correns afirmaron que habían descubierto los hechos esenciales y desarrollado su interpretación antes de encontrar el artículo de Mendel, y demostraron que comprendían completamente los aspectos esenciales de la teoría de Mendel (Stern 1970). Por el contrario, el análisis de Tschermak de sus propios datos fue inadecuado, y su artículo carecía de una interpretación. Por lo tanto, aunque percibió la importancia del trabajo de Mendel, a Tschermak no se le debe dar el mismo crédito que a De Vries y Correns.

En 1900 ya se conocían los cromosomas y pronto se vio que proporcionaban una base concreta para los factores hereditarios abstractos de Mendel. Esta conexión postulada entre genes y cromosomas, que más tarde se conoció como la teoría cromosómica de la herencia, fue propuesta inicialmente por el biólogo alemán TH Boveri y el genetista y médico estadounidense WS Sutton durante los años 1902-1903. Boveri demostró por primera vez la individualidad de los cromosomas con observaciones microscópicas en el erizo de mar. Paracentrotus lividus (Boveri 1902). Continuó demostrando la continuidad de los cromosomas a través de divisiones celulares con estudios de Ascaris megalocéfala, un gusano nematodo parásito (Boveri 1903). Estas dos características —individualidad y continuidad— son características necesarias, aunque no suficientes, del material genético. La contribución de Sutton (Sutton 1903), sobre la base de sus estudios sobre la espermatogénesis de Brachystola magna, un gran saltamontes, fue demostrar una clara equivalencia entre el comportamiento de los cromosomas en las divisiones meióticas y la separación postulada por Mendel y la herencia independiente de las diferencias de carácter en la formación de gametos. Por lo tanto, esta primera versión de la teoría cromosómica de la herencia sugiere una explicación para las leyes de herencia de Mendel: la ley de segregación y la ley de distribución independiente. No fue hasta 1916, sin embargo, que pudo considerarse probado. En ese año, CB Bridges, un genetista estadounidense, mostró en *Drosophila melanogaster* que no-

la disyunción, un raro comportamiento excepcional de los creadores genéticos (falta de segregación) durante la formación de gametos, siempre se asoció con un comportamiento excepcional análogo de un par de cromosomas dado durante la meiosis (Bridges 1916).

Sin embargo, poco después del nacimiento de la teoría cromosómica, se descubrió un nuevo fenómeno que parecía contradecir la ley de distribución independiente de Mendel. Este fue el fenómeno de la vinculación, inicialmente encontrado en el guisante de olor (*Lathyrus odoratus*), en el que se encontró que algunos genes exhibían "acoplamiento", violando la distribución independiente (Bateson et al. 1905a,b). Sin embargo, esta excepción a la regla se convirtió en la base de una extensión esencial de la teoría cromosómica cuando se descubrió que los genes que mostraban ligamiento estaban ubicados en el mismo cromosoma, y los genes que mostraban una distribución independiente estaban ubicados en cromosomas diferentes.

Según la historia canónica de la genética, fue el genetista estadounidense TH Morgan quien fue el primero en proponer en 1910 esta extensión de la teoría cromosómica (Morgan 1910, 1917). Estudios recientes sobre la historia de la genética (Edwards 2013), sin embargo, muestran que, muy probablemente, Morgan fue influenciado por el primer libro de texto de genética en inglés escrito por RH Lock, un botánico británico asociado con Bateson y Punnett, publicado en 1906, donde la posibilidad de que el ligamiento pudiera resultar de genes que se encuentran en el mismo cromosoma fue sugerida por primera vez (Lock 1906). Por lo tanto, es a Lock a quien se le debe dar el crédito de explicar la vinculación.

Pronto se entendió que los genes suficientemente separados en el cromosoma también pueden mostrar una distribución independiente, debido a la extensa recombinación genética durante la meiosis, mientras que los genes que están más cerca entre sí muestran un grado de coherencia, estando directamente relacionada la frecuencia de su separación por recombinación a la distancia entre ellos. Debido al trabajo de Morgan y su grupo sobre la mosca de la fruta (*D. melanogaster*), el fenómeno del ligamiento y su ruptura a través del entrecruzamiento se convirtió en la base esencial para el mapeo de genes (Morgan 1919, 1926; Morgan et al. 1915). El primer mapa, del drosófila el cromosoma X, fue construido por Alfred Sturtevant, uno de los estudiantes de Morgan (Sturtevant 1913). La secuencia lineal de genes que diagramaba era el equivalente epistémico genético abstracto del propio cromosoma.

Los mapas genéticos de los grupos de ligamiento fueron seguidos posteriormente por mapas citológicos de los cromosomas. Primero se construyeron demostrando que los cambios del orden de los genes en los grupos de enlace inducidos por rayos X, como translocaciones y deleciones, estaban asociados con cambios correspondientes en la estructura de los cromosomas (Dobzhansky 1929; Muller y Painter 1929; Painter y Müller 1929). A esto le siguió un mapeo citológico detallado de los genes, que fue posible gracias a la existencia de los cromosomas "gigantes" de las glándulas salivales de la mosca de la fruta, en los que los genes identificados por sus patrones de herencia podrían localizarse en ubicaciones específicas (visibles) en los cromosomas (Pintor 1934; Puentes 1935, 1938).

Morgan concibió la explicación citológica del fenómeno genético del entrecruzamiento adoptando la teoría del quiasmatipo de Frans Alfons Janssens, un citólogo belga, que se basó en sus observaciones de la meiosis en la espermatogénesis en la salamandra *Batrachoseps attenuatus* (Janssens 1909; véase también Koszulek et al. 2012). Janssens observó figuras cruzadas en la sinapsis en preparaciones de cromosomas meióticos de este anfibio que se parecían a la letra griega chi (X). En consecuencia, llamó a tal unión "quiasma" (pl. chiasmata). Janssens interpretó cada uno de estos como debido a la fusión en un punto entre dos de las cuatro hebras de la tétrada de cromátidas en la etapa de paquitenio de la profase meiótica. Según la teoría del quiasmatipo, los quiasmas se debían a la ruptura y reunión de una cromátida materna y otra paterna de la tétrada. En consecuencia, la formación de cada quiasma conduce a un intercambio de regiones iguales y correspondientes de dos de las cuatro cromátidas. Este mecanismo de intercambio proporcionó la explicación física necesaria para el enlace genético parcial de los genes que Morgan había observado. En otras palabras, los quiasmas son contrapartes citológicas de los puntos de cruce genéticos.

Una explicación alternativa para el origen de los quiasmas fue la llamada hipótesis clásica, que no requería la ruptura y unión de los cromosomas, sino que suponía que los quiasmas eran simplemente el resultado de las cromátidas paternas y maternas que se cruzaban entre sí, formando una configuración en forma de cruz, en la etapa de paquitenio de la meiosis (McClung 1927; Sax 1932a,b). Esta hipótesis no explicaba el fenómeno de la recombinación genética, pero era la preferida por la mayoría de los citólogos de la época porque no amenazaba la permanencia y la individualidad de los cromosomas, lo que inicialmente parecía hacer la teoría del quiasmatipo. Durante los años siguientes, muchos hechos citológicos, como los revisados, por ejemplo, en Whitehouse (1973), apoyaron la teoría del quiasmatipo, pero no la teoría clásica.

Así, a principios de la década de 1930, el concepto de gen se había vuelto más concreto. Los genes se consideraban unidades indivisibles de herencia, cada uno ubicado en un punto específico de un cromosoma específico. Además, podrían definirse en términos de su comportamiento como unidades fundamentales sobre la base de cuatro criterios: (1) transmisión hereditaria, (2) recombinación genética, (3) mutación y (4) función génica. Además, se creía, aunque sin ninguna evidencia empírica, que estas cuatro formas de definir el gen coincidían plenamente entre sí (revisado en Portin 1993; Keller 2000). Como escribieron A. Sturtevant y GW Beadle en (1939), cerca del final de lo que llamamos el período clásico de la genética, también quedó claro que los genes determinan la naturaleza de las reacciones de desarrollo y, por lo tanto, en última instancia, los rasgos visibles que generan. Pero cómo los genes hacen estas cosas era desconocido; de hecho, ese fue considerado uno de los principales problemas sin resolver en biología, y permaneció así durante dos décadas (Sturtevant y Beadle 1962, p. 335). Además, se creía que la integración de la genética con campos como la bioquímica, la fisiología del desarrollo y la embriología experimental conduciría a una comprensión profunda de la naturaleza y el papel de

genes, y que esta integración contribuiría a nuestra comprensión de los procesos que componen el desarrollo (Sturtevant y Beadle 1962, p. 357; véase también Sturtevant 1965).

El significado de esta perspectiva fue elaborado inicialmente por HJ Muller, un genetista estadounidense y alumno de Morgan, quien había realizado un trabajo importante en varios aspectos clave del tema: el mapeo de genes (Muller 1920), la relación entre genes y características de organismos (Muller 1922), y la naturaleza de la mutación genética (Muller 1927; ver también Carlson 1966). En su artículo clásico sobre el efecto de los cambios en los genes individuales sobre la variación del organismo, Muller (1922) publicó argumentos que pueden verse como un resumen teórico de la esencia del período clásico de la genética. Sobre la base de un cuerpo considerable de trabajos anteriores, presentó una teoría influyente de que los genes son moléculas con tres capacidades esenciales: autocatálisis (autorreproducción), heterocatálisis (producción de material o efectos no genéticos) y capacidad de mutar (manteniendo las dos primeras propiedades). Desde este punto de vista, los genes eran entidades físicas indudables, tridimensionales ultramicroscópicas, que poseían estructuras hereditarias individualizadas, con cierta capacidad de cambio que podía transmitirse.

En otro artículo visionario, Muller (1926) conectó el concepto de gen con la teoría de la evolución, mientras describía al gen como la base de la evolución y el origen de la vida misma, de hecho como la base de la vida misma. Estos puntos de vista profundos de Muller influyeron fuertemente en la dirección de muchas investigaciones futuras, no solo en genética, sino en biología en su conjunto (Carlson 1966 p. 82).

El período neoclásico de la genética

Cualesquiera que fueran las especulaciones de Muller y algunos otros, el período clásico de la genética fue uno en el que el gen podía tratarse efectivamente como un punto adimensional en un cromosoma. Le siguió, sin embargo, lo que llamamos el período neoclásico, en el que el gen adquirió primero una dimensión espacial inequívoca, a saber, la longitud, y más tarde una identidad química igualmente lineal, en forma de molécula de ADN. Este período de la genética involucró dos programas de investigación diferentes pero complementarios: por un lado, se demostró, utilizando la herramienta genética clásica de mapeo recombinacional, que los genes tienen una estructura interna; por otro lado, se empezó a revelar la naturaleza molecular básica del gen y su función. Estas dos corrientes se fusionaron a fines de la década de 1950.

El período neoclásico comenzó a principios de la década de 1940, con trabajos en genética formal que mostraban que los genes podían dividirse en segmentos contiguos mediante recombinación genética. Por tanto, no eran puntos adimensionales sino entidades con longitud. Estas observaciones se hicieron por primera vez en *D. melanogaster* (Oliver 1940; Lewis 1941; 1945; Green y Green 1949), y luego en hongos microbianos (Bonner 1950; Giles 1952; Pontecorvo 1952; Pritchard 1955).

Sin embargo, si los genes tuvieran longitud, debían ser moléculas largas de algún tipo, y la pregunta era si esas moléculas

eran proteínas o ADN, los dos principales constituyentes moleculares de los cromosomas. Un trabajo de importancia crítica a principios de la década de 1940, en el laboratorio de Oswald Avery en la Universidad Rockefeller, respondió a la pregunta. Avery y sus colegas demostraron que el ADN es el material hereditario al demostrar que el agente causante de la transformación bacteriana, que implicaba un cambio hereditario en la morfología de las células bacterianas (Griffith 1928), era el ADN (Avery et al. 1944). Aunque este trabajo se publicó en 1944, se necesitaría casi una década para que se aceptara universalmente. La prueba experimental que convenció a la comunidad científica fue el experimento de Hershey y Chase (1952), en el que estos autores demostraron que el componente ADN de los bacteriófagos era el responsable de su multiplicación.

El avance más crítico y final para la teoría de la herencia del ADN, sin embargo, fue la revelación de la estructura de doble hélice del ADN (Watson y Crick 1953a, 1954) y la comprensión de las implicaciones genéticas de eso (Watson y Crick 1953b). Esto fue seguido por demostraciones a principios de la década de 1960 de que los genes primero se transcriben en ARN mensajero (ARNm), que transmite la información genética desde el núcleo hasta la maquinaria de síntesis de proteínas en el citoplasma (revisado en Portin 1993; Judson 1996). Trabajos anteriores en la década de 1940 habían establecido la conexión entre genes y proteínas, en la hipótesis de "un gen, una enzima" de Beadle y Tatum (1941) (ver también Srb y Horowitz 1944; revisado en Strauss 2016). A fines de la década de 1950, existía una teoría molecular satisfactoria tanto de la naturaleza del gen,

El trabajo adicional crucial involucró el mapeo genético de la estructura fina de los genes, un programa de investigación que llegó a su culminación con el trabajo de S. Benzer y C. Yanofsky. Benzer, utilizando la operatividad-prueba trans, originada por EB Lewis endosófila, definió la unidad de complementación genética, es decir, la unidad básica de la función del gen, a la que llamó cistrón (Cuadro 1). También definió las unidades más pequeñas de recombinación genética y mutación génica: el recon y el mutón, respectivamente (Benzer 1955, 1959, 1961). El postulado del período clásico de que el gen era una unidad fundamental no sólo de función, sino también de recombinación y mutación, fue definitivamente refutado por el trabajo de Benzer mostrando que el "gen" tenía muchos mutones y recons. Yanofsky y sus colaboradores validaron las contrapartes materiales de estos conceptos formales de Benzer. El equivalente del cistrón es una secuencia de pares de nucleótidos en el ADN que contienen información para la síntesis de un polipéptido y determina sus secuencias de aminoácidos, idea conocida como hipótesis de colinealidad. Además, se demostró que el equivalente físico de ADN del recon y el mutón es un par de nucleótidos (Crawford y Yanofsky 1958; Yanofsky y Crawford 1959; Yanofsky et al. 1964, 1967). El período de la genética neoclásica culminó con el descifrado del código genético universal por parte de varios equipos, que revelaron que las secuencias de nucleótidos especifican la secuencia de las cadenas polipeptídicas (revisado en Ycas 1969; Judson 1996).

El concepto neoclásico del gen, descrito anteriormente, se puede resumir en la formulación "un gen, un ARNm, un polipéptido", que combina la idea de ARNm, desarrollada por Jacob y Monod (1961a); Grosset al. (1961); Brenner et al. (1961), y la hipótesis anterior de "un gen, una enzima" de Beadle y Tatum (1941) (y ver Srb y Horowitz 1944). Otra versión de esta hipótesis es la de "un cistrón, un polipéptido" (Crick 1963), que surgió como eslogan en las décadas de 1960 y 1980. En total, el viaje conceptual desde las entidades totalmente abstractas de Johannsen denominadas "genes" hasta una idea molecular definida de qué es un gen y cómo funciona, tomó poco más de medio siglo.

El quiebre del concepto neoclásico del gen y el comienzo del período moderno de la genética

Desviaciones de la hipótesis de un gen, un ARNm, un polipéptido

Sin embargo, la hipótesis de "un gen, un ARNm, un polipéptido" como descripción general del gen y de cómo funciona comenzó a caducar cuando se descubrió que un solo gen podía producir más de un ARNm y que un gen podía producir más de un ARNm. formar parte de varias unidades de transcripción. Esta relación de uno a varios de los genes con los ARNm se produce por medio de promotores complejos y/o corte y empalme alternativo del transcrito primario.

Múltiples sitios de iniciación de la transcripción, es decir, promotores alternativos, se han encontrado en todos los reinos de organismos, y se han clasificado en seis clases (Schibler y Sierra 1987). Todos ellos pueden producir transcritos que no obedezcan la regla de correspondencia biunívoca entre el gen y la unidad de transcripción, ya que la transcripción puede iniciarse en diferentes promotores. El resultado es que un solo gen puede producir más de un tipo de transcrito (Schibler y Sierra 1987).

El descubrimiento del empalme alternativo como forma de producir diferentes transcritos a partir de un gen tuvo una historia más compleja. A fines de la década de 1970 se descubrió, primero en virus animales y luego en eucariotas, que los genes tienen una estructura dividida. Es decir, los intrones interrumpen los genes (véase la revisión de Portin 1993). Los genes divididos producen una molécula de pre-ARNm, de la que se eliminan los intrones durante la maduración del ARNm mediante empalme de pre-ARNm. Según el gen, el patrón de empalme puede ser invariable ("constitutivo") o variable ("alternativa"). En el corte y empalme constitutivo, todos los exones presentes en una transcripción se incorporan a un ARNm maduro a través de la ligadura invariable de exones consecutivos, lo que produce un solo tipo de ARNm del gen. En el empalme alternativo, los exones no consecutivos se unen mediante el procesamiento de algunas, pero no todas, las transcripciones de un gen. En otras palabras, los exones individuales pueden excluirse del ARNm maduro en algunas transcripciones, pero pueden incluirse en otras (Leffert al. 1986; Negro 2003). El empalme alternativo es un proceso regulado, siendo específico del tejido y específico de la etapa de desarrollo. Sin embargo,

la colinealidad del gen y el mRNA se conserva, ya que el orden de los exones en el gen no cambia.

Además del corte y empalme alternativo, ahora se conocen otros dos fenómenos que contradicen un principio básico del concepto de gen neoclásico, a saber, que las secuencias de aminoácidos de las proteínas y, en consecuencia, sus funciones, son siempre derivables del ADN del gen correspondiente. Estos son los fenómenos de la edición del ARN (revisado por Brennickleet al.1999; Witzany 2011) y del intercambio de genes encontrado originalmente por J. Piatigorsky (revisado en Piatigorsky 2007). El término edición de ARN describe procesos moleculares postranscripcionales en los que se altera la estructura de una molécula de ARN. Aunque es un evento raro, se ha observado que ocurre en eucariotas, sus virus, arqueas y procariotas, e involucra varios tipos de modificaciones de bases en moléculas de ARN. La edición de ARN en ARNm altera efectivamente la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada para que difiera de la predicha por la secuencia de ADN genómico (Brennickleet al.1999). El concepto de intercambio de genes describe el hecho de que diferentes células contienen polipéptidos secuenciados de manera idéntica, derivados del mismo gen, pero configurados de manera tan diferente en diferentes contextos celulares que realizan funciones muy diferentes. Este fenómeno, llamado jocosamente "pluriempleo de proteínas", significa que un gen puede adquirir y mantener una segunda función sin duplicación de genes y sin pérdida de la función principal. Dichos genes están bajo dos o más restricciones selectivas completamente diferentes (Piatigorsky y Wistow 1989).

A pesar de estas observaciones, que muestran las posibles relaciones de uno a muchos de los genes con los ARNm y sus proteínas codificadas, el concepto de gen permaneció intacto; el gen en sí todavía podría verse como una secuencia de nucleótidos de ADN definida y localizada, aunque podría contener información para más de un tipo de cadena polipeptídica. Sin embargo, las cosas cambiaron cuando los proyectos de secuenciación revelaron fenómenos aún más extraños.

Grietas severas en el concepto del gen

Estos nuevos hallazgos han demostrado que existen múltiples relaciones posibles entre las secuencias de ADN y los productos moleculares que especifican. El resultado neto ha sido la comprensión de que el concepto básico del gen como alguna forma de "unidad de herencia" genérica y universal es demasiado simple y, en consecuencia, que se necesita una nueva definición o concepto de "el gen" (Keller 2000). ; Falk 2009; Portín 2009). Varias observaciones han sido cruciales para esta reevaluación, y uno de nosotros las revisó hace relativamente poco tiempo (Portin 2009). Vale la pena resumirlos aquí:

1. En los organismos eucariotas, existen pocos o ningún límite absoluto para la transcripción, lo que hace imposible establecer relaciones generales simples entre las transcripciones primarias y los productos finales de esas transcripciones.

Por lo tanto, los límites estructurales del gen como unidad de transcripción a menudo están lejos de ser claros, como se documenta particularmente bien en los mamíferos (revisado por Carninci 2006). En realidad, los cromosomas completos, si no el genoma completo, parecen

ser continuos de transcripción (Gingeras 2007). Además, el genoma está lleno de transcritos superpuestos, lo que hace imposible establecer una relación 1:1:1 entre secuencias de ADN, transcritos y funciones específicas (Pearson 2006). De hecho, pruebas convincentes indican que el genoma humano se transcribe de manera integral a partir de ambas cadenas de ADN, por lo que la mayoría de sus bases se pueden encontrar en transcripciones primarias que se superponen compendiosamente entre sí (The FANTOM Consortium and RIKEN Genome Exploration Group 2005; The ENCODE Project Consortium 2007; 2012). Tanto los transcritos codificantes como los no codificantes de proteínas pueden derivar de una o ambas cadenas de ADN, y pueden superponerse y entrelazarse. Además, las diferentes transcripciones a menudo incluyen las mismas secuencias de codificación (Mattick 2005). et al.2007). Esto fue totalmente inesperado cuando se formuló la definición del gen en la década de 1960.

2. Los exones de diferentes genes pueden ser miembros de más de una transcripción.

La fusión de genes, a nivel de transcripciones, es una realidad y está completamente en desacuerdo con la hipótesis de "un gen, un ARNm, una proteína". Y esto no es un fenómeno raro. Se ha estimado que al menos el 4-5% de los pares de genes en tándem en el genoma humano se pueden transcribir en una sola secuencia de ARN, denominada transcritos quiméricos, que codifican una proteína quimérica putativa (Parraet al.2006).

3. De manera similar, en los orgánulos de eucariotas microbianos, se conocen muchos ejemplos de genes "encriptados": los genes a menudo están en piezas que se pueden encontrar como segmentos separados alrededor del genoma.

Por lo tanto, además de la fusión de dos genes adyacentes al nivel de la transcripción, a menudo se pueden ubicar diferentes bloques de construcción de una molécula de ARNm dada, como módulos, en diferentes cromosomas (revisado en Landweber 2007). Cierta evidencia indica que, incluso en eucariotas multicelulares, las transcripciones de codificación de proteínas se derivan de diferentes cromosomas no homólogos (revisado en Claverie 2005).

4. En contradicción con la definición neoclásica de un gen, que postula que la información hereditaria reside únicamente en las secuencias de ADN, cada vez hay más pruebas de que el estado funcional de algunos genes se puede heredar de una generación de individuos a la siguiente, un fenómeno conocido como herencia epigenética transgeneracional (Holliday 1987; Gerhart y Kirschner 2007; Jablonka y Raz 2009).

Un ejemplo son los cambios epigenéticos de ratón mediados por ARN que se heredan entre generaciones de una manera no mendeliana (Rassoulzadegan et al.2006). Por otro lado,

muchos de los cambios epigenéticos, o las llamadas epimutaciones, se heredan de forma mendeliana, excepto que, a diferencia de las mutaciones convencionales, no siempre se heredan con la misma estabilidad, sino que pueden desaparecer en el transcurso de algunas generaciones (p.ej, Jablonka y Raz 2009).

5. "Restauración genética" un mecanismo de herencia no mendeliana de información extragenómica, encontrado por primera vez en *Arabidopsis thaliana*, también puede tener lugar (Lolle et al. 2005).

Se observó que varias cepas mutantes independientes producían una progenie aparentemente normal con una alta frecuencia de un pequeño porcentaje, que es mayor de lo que cabría esperar si se tratara de mutaciones aleatorias. No parece que se trate de cambios epigenéticos, sino de curación de mutaciones fijas. Lolle et al. (2005) sugirió que esto se debe a la reversión precisa del ADN original con un mecanismo que implica la restauración dirigida por plantilla del ADN ancestral transmitido en un caché de ARN. Este fenómeno, llamado hipótesis de la "caché de ARN", significa que los organismos a veces pueden reescribir su ADN sobre la base de mensajes de ARN heredados de generaciones pasadas (Lolle et al. 2005). Sin embargo, la hipótesis del caché de ARN ha sido cuestionada por varios autores (Comai y Cartwright 2005; Mercier et al. 2008; Miyagawa et al. 2013).

6. Finalmente, además de los genes que codifican proteínas, hay muchos genes que codifican ARN que producen diversas moléculas de ARN que no se traducen en proteínas.

A principios de la década de 1960 se reconoció que hay genes especiales que especifican solo productos de ARN; estos son los genes de ARN ribosómico y ARNr, vitales para la síntesis de proteínas. Sin embargo, ahora es evidente que hay muchos transcritos que no codifican proteínas y que no son los ARN estructurales clásicos de la síntesis de proteínas (ARNt y ARNr). Aquellas secuencias que especifican ARN largos no codificantes (lncRNA), y que cumplen alguna función biológica, seguramente merecen ser llamadas genes. Por el contrario, las secuencias que especifican lncRNA o transcritos de elementos móviles difuntos, que se producen de forma constitutiva en todos o en la mayoría de los tipos de células, probablemente no tengan una función biológica y no deberían designarse como genes. La multitud sorprendentemente grande de diferentes genes de ARN no codificantes y su función ha sido revisada por varios autores. p.ej, remolino 2001; Carninci y Hayashizaki 2007; Carninci et al. 2008).

Estado Actual y Perspectivas Futuras Sobre el Concepto de Gen

Las observaciones resumidas anteriormente, junto con muchas otras, han creado la interesante situación de que el término central de la genética, "el gen", ya no puede definirse en términos simples. La definición molecular neoclásica del gen no capta la desconcertante variedad de elementos hereditarios, todos basados en el ADN, que colectivamente especifican el organismo y que, por lo tanto, merecen la denominación de

"genes". Incluso la noción clásica del gen simplemente como una "unidad de herencia" fundamental es en sí misma problemática. Después de todo, si es difícil o imposible generalizar sobre la naturaleza de tales "unidades", probablemente no sea muy útil hablar de ellas. Como era de esperar, esta realización ha provocado varios intentos de redefinir el gen, en términos tanto de las propiedades de la secuencia de ADN como de los productos especificados por esas secuencias. En la Tabla 1 se enumeran varias definiciones propuestas. Aquí no se brindará una discusión detallada de estas ideas, pero se han resumido, clasificado y caracterizado (ver Waters 2013). Sin embargo, todas estas definiciones tienden a descuidar un aspecto central, aunque implícito, de las nociones anteriores del "gen": su presunta autonomía de acción. Volvemos a este asunto a continuación.

¿Cómo deben hacer frente los genetistas a esta situación? ¿Deberíamos simplemente invocar una pluralidad de diferentes tipos de genes y dejarlo así? En efecto, podríamos conformarnos con usar el término colectivo "los genes" como sinónimo de genoma, y no preocuparnos por la aparente imposibilidad de definir la forma singular, el "gen". Esto, sin embargo, parecería ser más una evasión del problema que su solución. Alternativamente, ¿sería preferible aceptar la inadecuación de la noción de una simple "unidad de herencia" general y renunciar por completo al uso del término "gen"?

El problema con esa última sugerencia, descartar el término "gen", no es solo que la palabra se usa de manera ubicua tanto por genetistas como por profanos, sino que parece indispensable para el discurso de la disciplina. Esto es evidente en los cimientos de varias subdisciplinas de la genética, como muchos campos de la genética aplicada, como la genética médica y el mejoramiento de plantas y animales, que con frecuencia tratan con genes identificados únicamente por sus fenotipos mutantes no moleculares. También se aplica a la genética cuantitativa y la genética de poblaciones, que operan utilizando modelos matemáticos, y en las que el gen a menudo se considera simplemente como una unidad abstracta de cálculo (no muy diferente a la visión de Johannsen que se describe a continuación), pero que es vital para conceptualizar las composiciones genéticas de las poblaciones y sus cambios. En esos campos, las complejidades y complejidades moleculares del material genético pueden ignorarse en gran medida, al menos inicialmente, pero el término "gen" en sí mismo parece insustituible. Es difícil imaginar que esas disciplinas la abandonen, cualquiera que sea la gama de complejidades moleculares que la palabra esconde y abarca.

Sin embargo, en otras subdisciplinas, como la genética del desarrollo y la genética molecular, existe una necesidad urgente de redefinir el gen porque los detalles moleculares suelen ser cruciales para comprender los fenómenos que se investigan. Las definiciones que se han intentado hasta ahora (Cuadro 1), sin embargo, parecen inadecuadas; en su mayor parte, se enfocan en aspectos estructurales o funcionales, sin embargo, en última instancia, no tiene sentido separar la estructura y la función, aunque ambas pueden estudiarse inicialmente de forma aislada. PE Griffiths y EM Neumann-Held, quienes introdujeron el concepto de gen de "proceso molecular", intentaron unir los aspectos estructurales y funcionales del gen en una sola definición. En esta idea, la palabra "gen" denota

Tabla 1 Lista abreviada de diferentes proposiciones para una definición del gen en la era actual dada por diferentes autores

Contenido esencial o carácter de la propuesta	Clasificación	Autor(es)
Estas tres primeras definiciones operativas dan criterios, formales, experimental y computacional, para identificar genes en las secuencias de ADN de genomas, anotación de genomas y para especificar la función de genes	Operacional Operacional Operacional	Snyder y Gerstein (2003) Pesole (2008) Stadler et al. (2009)
En estas tres definiciones siguientes, clasificadas como moleculares, el gen estructural y el funcional se distinguen y separan conceptualmente	Molecular Molecular Molecular	Scherrer y Jost (2007) Keller y Harel (2007) Burian (2004)
En esta definición dos conceptos de genes, "gen-P (preformacionista)" y "gen-D (del desarrollo)", se distinguen	Complejo	Musgo (2003)
Esta definición presenta tres conceptos diferentes del gen: instrumental, nominal y posgenómico	Complejo	Griffiths y Stotz (2006)
Esta definición tiene como objetivo definir el gen sobre la base de su productos y lo separa del ADN	Un nuevo tipo de redefinición	Aguas (1994)

no alguna "unidad de herencia" estructural, sino la recurrencia procesoque conduce a la expresión regulada temporal y espacialmente de un producto polipeptídico particular (Griffiths y Neumann-Held 1999; Neumann-Held 1999, 2001). Una dificultad con esta redefinición es que ignora todos los genes no convencionales que especifican solo productos de ARN. Más fundamentalmente, no tiene nada que decir sobre la transmisión hereditaria, que fue el impulso original y fundamental para acuñar el término "gen".

Quizás el camino a seguir sea dar un paso atrás en la historia y centrarse en las preocupaciones iniciales de Johannsen. No solo acuñó el término "gen", sino que también fue responsable de las palabras "genotipo" y "fenotipo", y de la distinción crucial entre ellos en la herencia. Aunque no pudo decir nada acerca de cómo los genes (genotipo) especificaban o determinaban los rasgos (fenotipo), claramente veía esto como una pregunta crucial. De hecho, ese tema ha estado en el corazón de la genética desde la década de 1930, en contraste con las preguntas sobre cómo se transmiten los genes en la herencia, que dominaron las primeras décadas de la genética del siglo XX. Es evidente, sin embargo, que Johannsen pensó que el genotipo es primario y que los genes son dispositivos computacionales diminutos cuya naturaleza material precisa podría dejarse para su solución en un momento posterior. Escribió: "Nuestras fórmulas, fórmulas computacionales, dispositivos de colocación que deben facilitar nuestra visión general. Es precisamente por eso que la pequeña palabra "gen" está en su lugar; ninguna imaginación de la naturaleza de esta "construcción" está prejuiciada por ella, sino que las diferentes posibilidades permanecen abiertas de un caso a otro". (Johannsen 1926 p. 434, traducción al inglés en Falk 2009 p. 70).

Las expectativas iniciales eran que las conexiones entre los genes y los fenos serían bastante directas, una expectativa reforzada inicialmente por los hallazgos sobre la genética de la pigmentación y, más tarde, por las mutaciones que afectan los requisitos nutricionales de las células microbianas. En ambas situaciones, la conexión entre los efectos mutantes y la bioquímica conocida a menudo era directa y fácil de entender. Además, el éxito inicial de la genética mendeliana se había basado, en gran parte, en el hecho de que

que muchas de las variantes genéticas inicialmente estudiadas tenían efectos constantes e inequívocos; esto fue vital para el trabajo de Mendel y para los mendelianos de principios del siglo XX. Sin embargo, a medida que el campo maduró, se hizo evidente que los efectos fenotípicos de muchos alelos podrían estar influenciados por otros genes, lo que influye tanto en el grado de severidad de la expresión de una mutación (su "expresividad") como en la proporción de individuos que poseen la mutación que expresado en absoluto (su "penetrancia").

Para ilustrar las diferencias en la manifestación de la función de un gen determinado causadas por efectos genéticos de fondo, tomemos los diversos grados de expresión del gen que regula el tamaño y la forma de los incisivos en el hombre. Copias de un gen dominante, idénticas por descendencia, causaron incisivos laterales superiores faltantes, en forma de clavija o muy reducidos mesiodistalmente en las generaciones posteriores (Alvesalo y Portin 1969). Aunque no se conoce la naturaleza precisa del gen involucrado, el ejemplo muestra que el mismo gen puede tener diferentes manifestaciones en diferentes individuos, es decir, en diferentes antecedentes genéticos. Hay una enorme cantidad de ejemplos documentados de tales efectos genéticos de fondo en todos los organismos que han sido investigados genéticamente.

El fenómeno de los efectos genéticos de fondo ya fue bien reconocido por los genetistas en la segunda década del siglo XX, como se ilustra, por ejemplo, en la serie de artículos de varias partes, que trata sobre la herencia del color del pelaje en los mamíferos por S. Wright, publicado en Revista de Genética (Wright 1917a, b). (Wright más tarde alcanzaría la eminencia como uno de los fundadores clave de la genética de poblaciones, pero comenzó su carrera en lo que entonces se conocía como "genética fisiológica".) Sin embargo, todo el asunto se elevó a un nuevo nivel conceptual en la década de 1930, por CH Waddington, un biólogo del desarrollo y genetista británico, quien llamó a la totalidad de las interacciones entre los genes y entre los genes y el medio ambiente "el epigenotipo".

El epigenotipo consiste en el sistema de desarrollo total que se encuentra entre el genotipo y el fenotipo a través del cual se realiza la forma adulta de un organismo (Waddington 1939). Aunque un concepto claro de "regulación génica" no

Recuadro 1 Elcis-prueba trans

De fundamental importancia en la definición operativa del gen es la cis-transprueba (Lewis 1951; Benzer 1957). Para probar si las mutaciones pertenecen al mismo gen o cistron (Benzer 1957), o cistrones diferentes, el cis-heterocigoto $ab/+$ y el trans-heterocigoto $+/+$ se comparan. Si el cis-heterocigoto y el trans-heterocigoto son fenotípicamente similares (generalmente de tipo salvaje), se dice que se "complementan" entre sí y se infiere que las mutaciones caen en diferentes cistrones. Si, sin embargo, el cis-heterocigoto y el trans-heterocigoto son fenotípicamente diferentes, el trans-siendo heterocigoto (generalmente) mutante, y el cis-heterocigoto (generalmente) de tipo salvaje, las mutaciones no se complementan y se infiere que pertenecen al mismo cistron. La figura adjunta aclara la idea.

	ONE CISTRON	TWO CISTRONS
CIS	<p>Works</p> <p>+ x + x +</p> <p>a b</p> <p>Wild</p>	<p>Works Works</p> <p>+ x + x +</p> <p>a b</p> <p>Wild</p>
TRANS	<p>a</p> <p>+ x +</p> <p>+ x +</p> <p>b</p> <p>Mutant</p>	<p>a Works</p> <p>+ x + +</p> <p>Works x</p> <p>b</p> <p>Wild</p>

el principio de la cis-transprueba. Si las mutaciones pertenecen al mismo cistron, los fenotipos del cis-y-trans-heterocigotos son diferentes. Si, sin embargo, el cis-y-trans-heterocigotos son fenotípicamente similares, las mutaciones pertenecen a diferentes cistrones. La notación "funciona" en la figura significa que el cistron puede producir un polipéptido funcional. Mutaciones son mutaciones recesivas que afectan el mismo rasgo fenotípico, como el color de ojos de *D. melanogaster*, por ejemplo.

existen en las décadas de 1940 y 1950, Waddington, con este concepto, claramente se acercaba a él. Cuando apareció el modelo de regulación génica de Jacob-Monod a principios de la década de 1960, Waddington pronto vio su relevancia para el desarrollo (Waddington 1962; 1966) al igual que, por supuesto, los mismos Jacob y Monod (Jacob y Monod 1961a,b; Monod y Jacob 1961). El punto crucial, con respecto a la definición del gen, es que los genes no son agentes autónomos e independientes, como estaba implícito en gran parte del tratamiento temprano de los genes, y que de hecho sigue siendo potente en gran parte del pensamiento contemporáneo, como se ejemplifica en R. El todavía influyente libro de Dawkins, "The Selfish Gene" (Dawkins 1976). Más bien, ejercen sus efectos dentro o como resultado de sistemas complejos de interacciones genéticas. Hoy en día, llamamos a estos sistemas "redes genéticas" o "redes reguladoras genéticas" (GRN, por sus siglas en inglés).

Las consecuencias conceptuales de ver los genes individuales no como actores autónomos sino como elementos interactivos o salidas de redes son profundas. Por un lado, se vuelve relativamente fácil pensar en la naturaleza de los efectos genéticos de fondo en términos de la estructura de los GRN (Recuadro 2). Si bien gran parte del pensamiento del siglo XX sobre los genes se basó en la premisa de que la ruta del gen al fenotipo era bastante directa y, a menudo, deducible de la naturaleza del producto del gen, la perspectiva de la red prevé efectos mucho más complejos e indirectos. En general, el camino desde genes particulares hasta fenos específicos es largo, y el papel de muchos productos génicos parece ser la activación o represión de las actividades de otros genes. Como resultado, para la mayoría de estos efectos interactivos, la función normal (de tipo salvaje) del gen rara vez se puede deducir directamente del fenotipo mutante, lo que a menudo implica efectos secundarios complicados que resultan de la operación interrumpida del GRN dentro del cual se encuentra el gen. actos génicos. Por lo tanto, la creencia popular ampliamente sostenida de que genes particulares gobiernan o "determinan" rasgos particulares, p.ej., asunción de riesgos, identidad de género,

Recuadro 2 Interpretación de los efectos de “antecedentes genéticos” en términos de GRN

Cuando una mutación preexistente, con una manifestación fenotípica asociada, se cruza con una cepa diferente, los efectos de fondo genético suelen presentar una de dos formas: la reducción (“supresión”) del fenotipo mutante o su aumento (“mejora”). Los efectos implican cambios en el grado (“expresividad”) del efecto mutante, o el número de individuos afectados (su “penetrancia”), o ambos. Cuando se analizan genéticamente, estos efectos a menudo se pueden atribuir a loci “supresores” o “potenciadores” específicos, que pueden estar estrechamente vinculados o distantes en el genoma del locus mutante original. Típicamente considerado como una complicación innecesaria en el análisis de la mutación original, por lo general no se prosiguió. Sin embargo, en términos de la comprensión actual de los GRN, no son, en principio, misteriosos. Se puede pensar que cada gen que forma parte de un GRN transmite una señal para la activación o represión de uno o más genes “aguas abajo” en esa red, pero, dada la naturaleza jerárquica de los GRN, se deduce que una alteración mutacional en un gen específico en la red puede ser fortalecido o reducido por otros cambios mutacionales en la red, ya sea aguas arriba o aguas abajo de la mutación original. El efecto particular logrado dependerá de las características de cada una de las dos mutaciones involucradas, ya sean mutaciones de pérdida o ganancia de función, y la naturaleza precisa de su conectividad. Dichos efectos se ilustran más fácilmente con secuencias lineales de acciones genéticas, vías genéticas (Wilkins 2007), pero se pueden entender en redes, cuando se conoce la estructura de la red y la ubicación de los dos genes dentro de ellos. Algunos efectos genéticos de fondo, en principio, sin embargo, podrían implicar redes parcialmente redundantes, en las que los efectos de las dos vías son aditivos. En esos casos, un efecto mutante en una vía puede ser compensado, por lo tanto, suprimido o exacerbado por una segunda mutación en la otra vía, dependiendo nuevamente los efectos precisos de las características específicas de las mutaciones y el grado de redundancia entre las dos. GRN.

autismo), como se infiere de los estudios de variantes genéticas, es una gran simplificación, y por lo tanto una distorsión, de una realidad compleja.

En efecto, los genes no tienen una “agencia” independiente; en su mayor parte, son simplemente engranajes en la compleja maquinaria de los GRN, y la interpretación de sus fenotipos mutantes suele ser difícil. Por el contrario, los genes para los que existe una conexión obvia entre la forma mutante y un fenotipo alterado suelen ser productos finales de los GRN, como los genes de pigmentación, las hemoglobinas y las enzimas del metabolismo intermedio. Sin embargo, estos genes también carecen de una verdadera autonomía y se activan en respuesta a la operación de los GRN. Por lo tanto, para comprender completamente cómo funciona un gen, uno debe comprender los sistemas más grandes en los que operan. La genética, en este sentido, se está convirtiendo en biología de sistemas, un punto que también han señalado otros (ver, por ejemplo, Keller 2005). En efecto, dado que los genes sólo pueden definirse con respecto a sus productos, y esos productos se rigen por GRN, los contextos celulares y regulatorios (GRN) particulares involucrados pueden considerarse “dimensiones” adicionales vitales para especificar la función y la identidad de un gen. Los ejemplos de “compartición de genes”, en los que la función del gen es totalmente una función de su contexto celular, ilustran esto de una manera particularmente vívida. El “gen”, como sea que se defina, puede verse, por lo tanto, no como una entidad tridimensional sino como una entidad multidimensional.

Poniendo todo junto: hacia una nueva definición del “gen”

¿Dónde nos dejan todas estas consideraciones? Tomó aproximadamente medio siglo pasar de la formulación totalmente abstracta de Johanssen del término “gen” como una “unidad de herencia”, para llegar a

el concepto de principios de la década de 1960 del gen como un segmento continuo de secuencia de ADN que especifica una cadena polipeptídica. Otro medio siglo de investigación experimental nos ha llevado a darnos cuenta de que la definición de la década de 1960 ya no es adecuada como definición general. Sin embargo, el término “gen” persiste como una descripción genérica vagamente entendida. Es, por decir lo menos, una situación anómala que el término central de la genética ahora esté envuelto en confusión y ambigüedad. Eso no solo es intelectualmente insatisfactorio para la disciplina, sino que tiene efectos perjudiciales en la comprensión popular de la genética. Tal malentendido se ve más claramente en la situación señalada anteriormente, la opinión común de que hay genes individuales responsables “de” ciertas condiciones complejas, p.ej, esquizofrenia, alcoholismo, etc. Una definición más clara del término ayudaría tanto al campo de la genética como, en última instancia, a la comprensión pública.

Aquí, por tanto, propondremos una definición que creemos que se acerca más a hacer justicia a la idea de “gen”, a la luz del conocimiento actual. No hace referencia a “la unidad de la herencia”—el sentido antiguo del término—porque creemos que ahora está claro que no existe tal unidad universal genética. Sin embargo, al hacer referencia a las secuencias de ADN, nuestra definición incorpora la dimensión hereditaria de los genes (de una manera en que no lo hacen las definiciones puras centradas en “procesos” centradas en la expresión génica). Además, en su énfasis en los productos moleculares finales y la referencia a los GRN como evocadores y mediadores de las acciones de esos productos, reconoce las largas cadenas causales que a menudo operan entre los genes y sus efectos. Nuestra definición provisional es esta:

Un gen es una secuencia de ADN (cuyos segmentos componentes no necesariamente tienen que ser físicamente contiguos) que especifica uno o más ARN/proteínas relacionados con la secuencia que se evocan

por GRN y participan como elementos en GRN, a menudo con efectos indirectos, o como productos de GRN, este último produciendo efectos fenotípicos más directos.

Esta es una definición explícitamente "molecular", pero creemos que eso es lo que se necesita ahora. Por el contrario, los "genes" que se identifican únicamente por sus efectos fenotípicos, como por ejemplo en los experimentos de estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), no merecerían, en nuestra opinión, tal caracterización hasta que se descubra que especifican uno o más ARN/proteínas. Los efectos genéticos recogidos en dicho trabajo a menudo identifican elementos puramente reguladores, y estos no deberían calificarse como genes, solo como parte de los genes. Nuestra definición, al igual que la formulación clásica de la década de 1960, **hace que la identificación de los productos sea crucial** para delimitar, y por lo tanto identificar, los genes mismos. Sin embargo, también enfatiza el contexto molecular y celular en el que se forman y funcionan esos productos. Esos contextos más amplios, en efecto, se vuelven necesarios para definir la función de los genes especificadores.

La nueva definición, sin embargo, **es un poco engorrosa**. Por lo tanto, lo ofrecemos solo como una solución tentativa, por lo tanto, como un desafío para el campo para encontrar una mejor formulación pero que haga justicia a las complejas realidades del material genético descubierto en el último medio siglo.

Expresiones de gratitud

Agradecemos a Mark Johnston y Richard Burian por muchas sugerencias útiles, tanto editoriales como sustanciales, sobre borradores anteriores. AW también quisiera reconocer conversaciones anteriores con Jean Deutsch sobre el tema de este artículo; discrepamos en mucho, pero el proceso fue estimulante y útil. PP quiere agradecer a sus amigos Marja Vieno, M.Sc. por la ayuda lingüística en las primeras etapas de este proyecto, y Harri Savilahti, Ph.D. para una discusión fructífera, y Docent Mikko Frilander, Ph.D. para consulta. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Literatura citada

Alvesalo, L., and P. Portin, 1969 The heritage pattern of miss- incisivos laterales superiores ing, en forma de clavija, y fuertemente mesio- distalmente reducidos. Acta Odontol. Escanear. 27: 563-575.

Avery, OT, CM MacLeod y M. MacCarty, 1944 Estudios sobre la naturaleza química de la sustancia que induce la transformación de los tipos neumocócicos. Inducción de la transformación por una fracción de ácido desoxirribonucleico aislada de Pneumococcus tipo III. Exp. J. Medicina. 79: 137-159.

Bateson, W., ER Saunders y RC Punnett, 1905a Experimental estudios de fisiología de la herencia. Informes al Comité de Evolución de la Royal Society, Informe II. págs. 4-99 1-55.

Bateson, W., ER Saunders y RC Punnett, 1905b Experimental estudios de fisiología de la herencia. Informes al Comité de Evolución de la Royal Society, Informe II. págs. 80-99.

Beadle, GW y EL Tatum, 1941 Control genético de la bioquímica reacciones icas enNeurospora.proc. nacional Academia ciencia EE. UU. 27: 499-506.

Benzer, S., 1955 Estructura fina de una región genética en bacterio- fago proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 41: 344-354.

Benzer, S., 1957 Las unidades elementales de herencia, pp. 70-93 en La base química de la herencia,editado por WD McElroy y B. Glass. Johns Hopkins Press, Baltimore.

Benzer, S., 1959 Sobre la topología de la estructura fina genética. proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 45: 1607-1620.

Benzer, S., 1961 Sobre la topografía de la estructura fina genética. proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 47: 403-415.

Black, DL, 2003 Mecanismos de ARN pre-mensajero alternativo empalme año Rev. Bioquímica. 72: 291-336.

Bonner, DM, 1950 El locus Q de Neurospora. Genética 35: 655-656.

Boveri, T., 1902 Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Verh. fisioterapia. Ges. Wurzb. 35: 60-90. Boveri, T., 1903 Über die Konstitution der chromatischen Kernsubstancia. Verh. Alemán. zoológico Ges. Wurzb. 13: 10-33.

Brenner, S., F. Jacob y M. Meselson, 1961 An unstable inter- mediar llevando información de los genes a los ribosomas para la síntesis de proteínas. Naturaleza 190: 576-581.

Brennickle, A., A. Marchfelder y S. Binder, 1999 Edición de ARN. FEMS Microbiol. Rev. 23: 297-316.

Bridges, CB, 1916 No disyunción como prueba del cromosoma teoría de la herencia. Genética 1: 1-52, 107-163.

Bridges, CB, 1935 Mapas de cromosomas salivales con una clave para la bandas de los cromosomas deDrosophila melanogaster. J. Hered. 26: 60-64.

Bridges, CB, 1938 Un mapa revisado de la glándula salival cromosoma X deDrosophila melanogaster.J. Hered. 29: 11-13.

Burian, RM, 2004 Epigénesis molecular, pleiotropía molecular, y definiciones de genes moleculares. hist. Filosofía Ciencias de la vida 26: 59-80. Carlson, EA, 1966El gen: una historia crítica.WB Saunders Compañía, Filadelfia.

Carninci, P., 2006 Etiquetado de los compuestos de transcripción de mamíferos complejidad Tendencias Genet. 22: 501-510.

Carninci, P., and Y. Hayashizaki, 2007 Transcripción de ARN no codificante ción más allá de los genes anotados. actual Opinión Gineta. desarrollo 17: 139-144.

Carninci, P., J. Yasuda e Y. Hayashizaki, 2008 Multifacético transcriptoma de mamíferos. actual Opinión Biol celular. 20: 274-280.

Claverie, J.-M., 2005 Menos genes, más ARN no codificante. Ciencia 309: 1529-1530.

Comai, L. y RA Cartwright, 2005 Un mutador tóxico y seleccionador ción alternativa a la hipótesis del caché de ARN no mendeliano para exaltadoreversiones Célula vegetal 17: 2856-2858.

Correns, CG, 1900 Mendels Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. Ber. Deut. Bot. Ges. 18: 158-168.

Crawford, IP y C. Yanofsky, 1958 Sobre la separación de los triptófano sintetasa de Escherichia coli en dos componentes proteicos. proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 44: 1161-1170.

Crick, FHC, 1963 Sobre el código genético. Ciencia 139: 461-464.

Davidson, EH, 2001 Sistemas de Regulación Genómica: Desarrollo y Evolución.Prensa Académica, San Diego.

Davidson, EH y DH Erwin, 2006 Redes reguladoras de genes y la evolución de los planes corporales de los animales. Ciencia 311: 796-800.

Dawkins, R., 1976 El gen egoísta.Oxford University Press, Ox- vado.

de Vries, H., 1900 Sur la loi de disjonction des hybrides. CR. Academia ciencia París. 130: 845-847.

Dobzhansky, Th., 1929 Prueba genética y citológica de translo- caciones que involucran el tercer y cuarto cromosoma en Drosophila melanogaster.Biol. Zentralbl. 49: 408-419.

Eddy, SR, 2001 Genes de ARN no codificantes y el ARN moderno mundo. Nat. Rev. Genet. 2: 919-929.

Edwards, AWF, 2013 Robert Heath Lock y su libro de texto de genética, 1906. Genética 194: 529-537.

Falk, R., 2009Análisis genético. Una historia del pensamiento genético. Prensa de la Universidad de Cambridge, Cambridge.

- Gerhart, J. y M. Kirschner, 2007 La teoría de la var facilitada iación proc. nacional Academia ciencia USA 104 (Suplemento 1): 8582–8589.
- Giles, NH, 1952 Estudios sobre el mecanismo de reversión en biotransmutantes químicos de *Neurospora crassa*. Harb de primavera fría. Síntoma cuant. Biol. 16: 283–313.
- Gingeras, TR, 2007 Origen de los fenotipos: genes y transcripciones. Genoma Res. 17: 682–690.
- Green, MM y KC Green, 1949 Cruzando entre alelos del locus del rombo en *Drosophila melanogaster*. proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 35: 586–591.
- Griffith, F., 1928 La importancia de los tipos neumocócicos. J. hig. (Londres) 27: 113–159.
- Griffiths, PE y EM Neumann-Held, 1999 Las muchas caras de el gen Biociencia 49: 656–662.
- Griffiths, PE y K. Stotz, 2006 Genes en la era posgenómica. teor. Medicina. Bioeth. 27: 499–521.
- Gros, F., W. Gilbert, HH Hiatt, G. Attardi, DF Spahret al., 1961 Caracterización molecular y biológica del ARN mensajero. Harb de primavera fría. Síntoma cuant. Biol. 26: 111–132.
- Hershey, AD y M. Chase, 1952 Funciones independientes de virus proteínas y ácidos nucleicos en el crecimiento de bacteriófagos. J. Gen. Physiol. 36: 39–56.
- Holliday, R., 1987 La herencia de los defectos epigenéticos. Ciencia 238: 163–170.
- Jablonka, E. y G. Raz, 2009 epigenética transgeneracional herencia: prevalencia, mecanismos e implicaciones para el estudio de la herencia y la evolución. P. Rev. Biol. 84: 131–176.
- Jacob, F. y J. Monod, 1961a Mecanismos reguladores genéticos en la síntesis de proteínas. J. Mol. Biol. 3: 318–356.
- Jacob, F. y J. Monod, 1961b Sobre la regulación de la actividad génica. Harb de primavera fría. Síntoma cuant. Biol. 26: 193–211.
- Janssens, FA, 1909 La théorie de la chiasmotypie, nouvelle interpretation des cinèses de maturation. Célula 25: 387–406.
- Johannsen, W., 1909 Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Gustav Fischer, Jena.
- Johannsen, W., 1926 Elemente der exakten Erblchkeitslehre, ed. 3er. Gustav Fisher, Jena.
- Judson, HF, 1996 El Octavo Día de la Creación: Marcadores del Revolución en Biología. Edición ampliada. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York.
- Kapranov, P., AT Willingham y TR Gingeras, 2007 Genome-amplia transcripción y las implicaciones para la organización genómica. Nat. Rev. Genet. 8: 413–423.
- Keller, EF, 2000 El siglo del gen. Universidad Harvard Prensa, Cambridge, MA.
- Keller, EF, 2005 El siglo del gen. J. Biosci. 30: 3–10.
- Keller, EF y D. Harel, 2007 Más allá del gen. PLoS uno 2 (11): e1231.
- Kozul, R., M. Meselson, K. Van Donick, J. Vandenhaute y D. Zickler, 2012 El centenario de la teoría del quiasmatipo de Janssens. Genética 191: 309–317.
- Landweber, LF, 2007 ¿Por qué genomas en pedazos? Ciencia 318: 406–407.
- Leff, SE, MG Rosenfeld y RM Evans, 1986 Complejo unidades transcripcionales: diversidad en la expresión génica por procesamiento alternativo de ARN. año Rev. Bioquímica. 55: 1091–1117.
- Lewis, EB, 1941 Otro caso de cruce desigual en *Drosophila melanogaster*. proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 27: 31–34.
- Lewis, EB, 1945 La relación de las repeticiones con el efecto de posición en *Drosophila melanogaster*. Genética 30: 137–166.
- Lewis, EB, 1951 Pseudoalelismo y evolución génica. Frío Primavera Harb. Síntoma cuant. Biol. 16: 159–174.
- Cerradura, derecha, 1906 Avances recientes en el estudio de la variación hereditaria y Evolución. Murray, Londres.
- Lolle, SJ, JL Victor, JM Young y RE Pruitt, 2005 Herencia no mendeliana en todo el genoma de información extragenómica en *Arabidopsis*. Naturaleza 434: 505–509.
- Mattick, JS, 2005 La genómica funcional del ARN no codificante. Ciencia 309: 1527–1528.
- McClung, CE, 1927 La teoría del quiasmatipo de Janssens. P. Rev. Biol. 2: 344–366.
- Mendel, G., 1866 Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verh. naturaleza versión brunn4: 3–47.
- Mercier, R., S. Jolivet, J. Vignard, S. Durand, J. Drouaudet al., 2008 Cruzamiento como explicación del aparente comportamiento genético no convencional de *Arabidopsis thaliana* hthmutantes. Genética 180: 2295–2297.
- Miyagawa, Y., J. Ogawa, Y. Iwata, N. Koizumi y K.-I. Mishiba, 2013 Un intento de detectar la modificación del ADN genómico mediada por ARNs mediante un ARN no coincidente inducido artificialmente en *Arabidopsis*. PLoS One 8(11): e81326.
- Monod, J. y F. Jacob, 1961 Conclusiones generales: la economía mecanismos en el metabolismo celular, el crecimiento y la diferenciación. Harb de primavera fría. Síntoma cuant. Biol. 26: 389–401.
- Morgan, TH, 1910 Cromosomas y herencia. Soy. Nat. 44: 449–496.
- Morgan, TH, 1917 La teoría del gen. Soy. Nat. 51: 513–544.
- Morgan, TH, 1919 La base física de la herencia. Universidad de Yale Prensa, New Haven.
- Morgan, TH, 1926 La teoría del gen. Prensa de la Universidad de Yale, Nuevo refugio.
- Morgan, TH, AH Sturtevant, HJ Muller y CB Bridges, 1915 El mecanismo de la herencia mendeliana. Henry Holt, nuevo York.
- Moss, L., 2003 Lo que los genes no pueden hacer. Prensa del MIT, Cambridge, MA.
- Müller, HJ, 1920 ¿Están los factores de la herencia ordenados en una línea? Soy. Nat. 54: 97–121.
- Muller, HJ, 1922 Variación debida al cambio en el gen individual. Soy. Nat. 56: 32–50.
- Muller, HJ, 1926 El gen como base de la vida. proc. Intern. Cong. ciencia de las plantas 1: 897–921.
- Muller, HJ, 1927 Transmutación artificial del gen. Ciencia 66: 84–87.
- Muller, HJ y TS Painter, 1929 La expresión citológica de cambios en la alineación de genes producidos por rayos X endrosófila. Soy. Nat. 63: 193–200.
- Neumann-Held, EM, 1999 El gen está muerto – Viva el gene: Conceptualización de los genes de forma constructorista, págs. 105–137 en Sociobiología y Bioeconomía. La Teoría de la Evolución en la Teoría Biológica y Económica, editado por P. Koslowski. Springer-Verlag, Berlín.
- Neumann-Held, EM, 2001 Hablemos de genes: el proceso concepto de gen molecular y su contexto, págs. 69–73 en Ciclos de Contingencia, editado por S. Oyama, PE Griffiths y RD Gray. Bradford, MIT Press, Cambridge, MA.
- Oliver, P., 1940 Una reversión al tipo salvaje asociada con el cruce sobre en *Drosophila melanogaster*. proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos 26: 452–454.
- Painter, TS, 1934 Un nuevo método para el estudio de los cromosomas aberraciones y la transferencia de mapas cromosómicos en *Drosophila melanogaster*. Genética 19: 175–188.
- Painter, TS y HJ Muller, 1929 Citología y genitización paralelas de translocaciones y deleciones inducidas en *Drosophila*. J. Hered. 20: 287–298.
- Parra, G., A. Reymond, N. Dabbousch, ET Dermitzakis, R. Castelo et al., 2006 El quimerismo en tándem como medio para aumentar la complejidad de las proteínas en el genoma humano. Genoma Res. 16: 37–44.
- Pearson, H., 2006 ¿Qué es un gen? Naturaleza 441: 399–401.
- Pesole, G., 2008 ¿Qué es un gen? Una definición operativa actualizada. Gen 417: 1–4.
- Piatigorsky, J., 2007 Intercambio de genes y evolución: la diversidad de Funciones de las proteínas. Prensa de la Universidad de Harvard, Cambridge, MA.

- Piatigorsky, J. y GJ Wistow, 1989 Enzima/cristalinas: gen compartir como estrategia evolutiva. *Celda* 57: 197–199. Pontecorvo, G., 1952 La formulación genética de la estructura del gen y acción. *Adv. enzima* 13: 121–149.
- Portin, P., 1993 El concepto de gen: breve historia y pre-estado enviado. *P. Rev. Biol.* 68: 173–223.
- Portin, P., 2009 El escurridizo concepto del gen. *Hereditas* 146: 112–117.
- Portin, P., 2015 El desarrollo de la genética a la luz de La teoría de las revoluciones científicas de Thomas Kuhn. *Anuncio reciente Sec. del gen del ADN.* 9: 14–25.
- Pritchard, RH, 1955 La disposición lineal de una serie de alelos de *Aspergillus nidulans*. *Herencia* 9: 343–371. Rassoulzadegan, M., V. Grandjean, P. Gounon, S. Vincent e I. Gillot, 2006 Herencia no mendeliana mediada por ARN de un cambio epigenético en el ratón. *Naturaleza* 441: 469–474.
- Sax, K., 1932a El mecanismo citológico del entrecruzamiento. *J. Arnold Arbor.* 13: 180–212.
- Sax, K., 1932b Meiosis y formación de quiasmas en *Paeonia* sufruticosa. *J. Arnold Arbor.* 13: 375–384.
- Scherrer, K. y J. Jost, 2007 Concepto de gen y genón: codificación contra regulación. Un análisis conceptual y teórico de la información del almacenamiento y expresión genéticos a la luz de la biología molecular moderna. *Teoría Biosci.* 126: 65–113.
- Schibler, U., y F. Sierra, 1987 Promotores alternativos en desarrollo. expresión de genes opmentales. *año Rev. Genet.* 21: 237–257.
- Snyder, M. y M. Gerstein, 2003 Definición de genes en la genómica era. *Ciencia* 300: 258–260.
- Srb, AM y NH Horowitz, 1944 El ciclo de la ornitina en *Neurospora* y su control genético. *J. Biol. química* 154: 129–139.
- Stadler, PF, SJ Prohaska, CV Frost y DC Krakauer, 2009 Definición de genes: un marco computacional. *Teoría Biosci.* 128: 165–170.
- Stern, C., 1970 La continuidad de la genética. *Dédalo* 99: 882–908.
- Strauss, BS, 2016 Genética bioquímica y biología molecular: las contribuciones de George Beadle y Edward Tatum. *Genética* 203: 13–20.
- Sturtevant, AH, 1913 La disposición lineal de los seis sexos factores relacionados endrosófila, como lo muestra su modo de asociación. *Exp. J. Zool.* 14: 43–59.
- Sturtevant, AH, 1965 Una historia de la genética. Harper & Row, Nuevo York.
- Sturtevant, AH y GW Beadle, 1939 Una introducción a Genética. WB Saunders, Filadelfia.
- Sturtevant, AH y GW Beadle, 1962 Una introducción a Genética. La edición de Dover de la obra publicada por primera vez por WB Saunders Company en 1939. Publicaciones de Dover, Nueva York.
- Sutton, WS, 1903 Los cromosomas en la herencia. *Biol. Toro.* 4: 231–251.
- El Consorcio del Proyecto ENCODE, 2007 Identificación y análisis de elementos funcionales en el 1% del genoma humano por el proyecto piloto ENCODE. *Naturaleza* 447: 799–816.
- The ENCODE Project Consortium, 2012 Una enciclopedia integrada de elementos de ADN en el genoma humano. *Naturaleza* 489: 57–74.
- El Consorcio FANTOM y RIKEN Genome Exploration Re-grupo de búsqueda (Grupo principal del proyecto de red del genoma), 2005 El panorama transcripcional del genoma de los mamíferos. *Ciencia* 309: 1559–1563.
- Tschermak, E., 1900 Über künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Ber. Deut. Bot. Ges.* 18: 232–239.
- Waddington, CH, 1939 Una introducción a la genética moderna. Allen & Unwin, Londres.
- Waddington, CH, 1962 Nuevos patrones en genética y desarrollo. *Prensa de la Universidad de Columbia, Nueva York.*
- Waddington, CH, 1966 Principios de Desarrollo y Diferenciación. *Compañía Macmillan, Nueva York.*
- Waters, CK, 1994 Genes hechos moleculares. *Filosofía ciencia* 61: 163–185.
- Waters, K., 2013 Genética molecular. en la Enciclopedia de Stanford de la filosofía (Edición de otoño de 2013), editado por EN Zalta. *Prensa de la Universidad de Stanford, Redwood City, CA.* Disponible en: <http://plato.stanford.edu/archives/fall2013/entries/moleculargenetics/>. Consultado: 27 de octubre de 2015.
- Watson, JD y FHC Crick, 1953a Estructura molecular de ácidos nucleicos. Una estructura para el ácido nucleico de desoxirribosa. *Naturaleza* 171: 737–738.
- Watson, JD y FHC Crick, 1953b Implicaciones genéticas de la estructura del ácido desoxirribonucleico. *Naturaleza* 171: 964–967.
- Watson, JD y FHC Crick, 1954 La estructura del ADN. *Frío Primavera Harb. Síntoma cuant. Biol.* 18: 123–131.
- Casa Blanca, H.L.K., 1973 Hacia una Comprensión de la mecanismo de la herencia, ed. 3er. Edward Arnold, Londres.
- Wilkins, AS, 2002 La evolución de las vías de desarrollo, Asociados Sinauer, Sunderland, MA.
- Wilkins, AS, 2007 Entre “diseño” y “bricolage”: genética redes, niveles de selección y evolución adaptativa. *proc. nacional Academia ciencia EE. UU.* 104: 8590–8596.
- Witzany, G., 2011 Los agentes de edición del genoma natural. *J. Mol. Biol. celular.* 3: 181–189.
- Wright, S., 1917a Herencia de color en mamíferos. III: la rata—pocas variaciones de factores conocidos hasta hace poco—experimento de selección de Castle—cualquier interpretación del mismo demuestra la eficacia de la selección darwiniana. *J. Hered.* 8: 426–430.
- Wright, S., 1917b Herencia de color en mamíferos. V. La guinea-cerdo—gran diversidad en el patrón del pelaje, debido a la interacción de muchos factores en el desarrollo—algunos factores hereditarios, otros de la naturaleza de accidentes en el desarrollo. *J. Hered.* 8: 476–480.
- Wright, S., 1968 Evolución y Genética de las Poblaciones. vol. 1. Fundamentos genéticos y biométricos. *Prensa de la Universidad de Chicago, Chicago.*
- Yanofsky, C. e IP Crawford, 1959 Los efectos de las eliminaciones, mutaciones puntuales en los dos componentes de la triptófano sintetasa de *Escherichia coli*. *proc. nacional Academia ciencia EE. UU.* 45: 1016–1026.
- Yanofsky, C., BC Carlton, JR Guest, DR Helinski y U. Henning, 1964 Sobre la colinealidad de la estructura del gen y la estructura de la proteína. *proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos* 51: 266–272.
- Yanofsky, C., GR Drapeau, JR Guest y BC Carlton, 1967 La secuencia completa de aminoácidos de la proteína triptófano sintetasa A (una subunidad) y su relación colineal con el mapa genético del gen A. *proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos* 57: 296–298.
- Ycas, M., 1969 El código biológico. Publicaciones de Holanda Septentrional Compañía, Ámsterdam.

Editor comunicador: M. Johnston