Epigénesis y genética. Análisis del concepto de epigenotipo en la obra de Waddington en la década de los cuarenta*

Epigenesis and Genetics. Analysis of the Concept of the Epigenotype in Waddington's Work in the 1940s

Andrés Budeguer†
Carlos Jorge Budeguer‡

Resumen

El artículo examina la génesis y estructuración del concepto de epigenotipo en la obra biológica de Conrad H. Waddington durante la década de 1940. En un contexto dominado por la separación entre la genética de transmisión y la embriología experimental, Waddington propuso la epigenética como una disciplina orientada a estudiar los procesos causales del desarrollo que vinculan el genotipo con el fenotipo. A través del análisis de *An Introduction to Modern Genetics* (1939), "The Epigenotype" (1942) y *Organisers and Genes* (1940), se reconstruye cómo el autor redefine la dinámica temporal de la acción génica y conceptualiza el desarrollo embrionario mediante metáforas y modelos visuales como el de paisaje epigenético. Frente a las visiones más bien reductivas que prevalecieron con el auge de la biología molecular, el marco teórico de Waddington ofreció una perspectiva sistémica, dinámica e integradora de los sistemas biológicos.

Palabras clave: Conrad H. Waddington - epigenotipo - genética - biología - paisaje

Abstract

This article examines the genesis and structuring of the concept of the epigenotype in the biological work of Conrad H. Waddington during the 1940s. In a context dominated by the separation between transmission genetics and experimental embryology, Waddington proposed epigenetics as a discipline aimed at studying the causal developmental processes that link genotype to phenotype. Through an analysis of *An Introduction to Modern Genetics* (1939), "The Epigenotype" (1942), and *Organisers and Genes* (1940), this study reconstructs how the author redefined the temporal dynamics of gene action and conceptualized embryonic development through metaphors and visual models such as the epigenetic landscape. In contrast to the rather reductive views that prevailed with the rise of molecular biology, Waddington's theoretical framework offered a systemic, dynamic, and integrative perspective on biological systems.

Keywords: Conrad H. Waddington - epigenotype - genetics - biology - landscape

* Recibido: 12 de agosto de 2026. Aceptado con revisiones: 28 de septiembre de 2026.
† Instituto de Epistemología de la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. Para contactar al autor, por favor, escribir a: andresbudeguer96@gmail.com.
‡ Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria de la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. Para contactar al autor, por favor, escribir a: carlos.budeguer@faz.unt.edu.ar.
Metatheoria 17(1)(2026): 1-14. ISSN 1853-2322. eISSN 1853-2330.
© Editorial de la Universidad Nacional de Tres de Febrero.
© Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes.
Publicado en la República Argentina.

1. Introducción

En la actualidad, la epigenética se ha consolidado como una de las disciplinas más expansivas y destacables del conjunto de las ciencias biológicas. El término contemporáneo se define predominantemente de forma restrictiva y molecular, refiriéndose al estudio de los cambios en la función génica que determinan los patrones de expresión y la identidad celular durante el desarrollo, así como aquellos mecanismos que resultan heredables mediante la división celular o la meiosis, sin implicar alteraciones en la secuencia subyacente del ADN (Felsenfeld 2014, p. 2, Henikoff 2023, p. 1). Esta concepción moderna ha impulsado avances extraordinarios en la comprensión de fenómenos como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la interferencia por ARN. Hoy en día, la importancia práctica de la epigenética es innegable y se extiende a múltiples campos de impacto directo para la sociedad. En medicina, ha transformado radicalmente nuestra comprensión de patologías complejas; el cáncer, por ejemplo, ya no se concibe únicamente como una enfermedad genética impulsada por mutaciones puntuales, sino también como una alteración del paisaje epigenético global de las células (Henikoff 2023, p. 2). Asimismo, en la agricultura, la epidemiología y las prácticas de conservación, los mecanismos epigenéticos proporcionan explicaciones sobre cómo los factores ambientales pueden dejar marcas biológicas persistentes que se transmiten a través de las generaciones (Felsenfeld 2014, p. 7).

A pesar de este innegable éxito científico, las ideas y los conceptos originales que dieron nombre a la disciplina no lograron incorporarse plenamente a la teoría evolutiva ortodoxa ni al *mainstream* de la biología de la segunda mitad del siglo XX, generando más bien un considerable escepticismo en la comunidad científica de entonces. El término epigenética fue acuñado originalmente en la década de 1940 por el biólogo y genetista británico Conrad Hal Waddington (1905-1975). Sin embargo, su acepción primigenia ha sido prácticamente abandonada o diluida en la literatura contemporánea sobre el tema (Jamniczky *et al.* 2010, p. 554). A diferencia del concepto actual de epigenética, que se restringe al catálogo de marcas bioquímicas adheridas a la cromatina, la epigenética de Waddington era mucho más amplia y ambiciosa desde el punto de vista teórico. Su definición era mucho más amplia y ambiciosa desde el punto de vista teórico. Pretendía abarcar el estudio de la totalidad de los mecanismos causales y los procesos de desarrollo que conectan el genotipo con el fenotipo (Jablonka & Lamm 2012, p. 16). En consecuencia, en sus orígenes la epigenética representaba un esfuerzo por unificar la brecha disciplinaria entre la genética de transmisión y la embriología experimental, concibiendo el desarrollo ontogenético de los organismos como una intrincada red dinámica de interacciones que no seguían patrones lineales.

La escasa difusión de la perspectiva original de Waddington se explica, en gran medida, por el curso que tomó la biología a partir de la década de 1950. Con el descubrimiento de la estructura de la doble hélice del ADN y el posterior establecimiento de las bases de la biología molecular, el enfoque científico viró su atención primordial hacia la cuestión del gen y la transmisión de la información. El foco se desvió masivamente hacia la secuenciación lineal y los mecanismos básicos de transcripción, marginando las preocupaciones teóricas de Waddington sobre las redes sistémicas y la organización temporal del desarrollo embrionario. No obstante, el Instituto de Genética de Edimburgo, liderado por él, operó como una especie de refugio para el pensamiento sistémico en esa época (Bard 2008, p. 189). En este sentido podemos mencionar —por ejemplo— el trabajo de Brian Goodwin, quien produjo su investigación seminal sobre la dinámica molecular de las redes genéticas mientras formaba parte del equipo de Waddington (Bard 2008, p. 195). El propio Goodwin exploró cómo los sistemas biológicos logran una regulación metabólica a través de una organización temporal en las células, aplicando modelos mecánicos y matemáticos a los circuitos celulares (Goodwin 1963, p. 15). El trabajo llevado a cabo por Goodwin demostró tempranamente la fertilidad del enfoque sistémico para comprender los procesos

oscilatorios, un eco directo de las preocupaciones teóricas de su mentor respecto a cómo los flujos temporales configuran el desarrollo y la forma orgánica adulta.

En la actualidad, en la denominada era postgenómica, la biología se enfrenta al hecho ineludible de que secuenciar genomas no basta para comprender la extrema complejidad de los seres vivos. Más aún: las herramientas bioinformáticas modernas revelan redes de regulación tan intrincadas que exigen un retorno a la visión sistémica en el sentido antes mencionado. Es en este punto donde los conceptos originales de Waddington recobran su vitalidad. La necesidad de reconciliar la herencia con el desarrollo ha dado lugar al campo de la biología evolutiva del desarrollo, una disciplina para la cual la epigenética en su sentido fundacional resulta asombrosamente contemporánea e instructiva (Gilbert 2012, p. 21, Jamniczky *et al.* 2010, p. 555). Desde la perspectiva de los sistemas dinámicos, las ideas de Waddington enfatizan la importancia del intercambio multidireccional continuo entre el organismo, el genoma y el ambiente, ofreciendo una vía teórica indispensable y realmente valorable para superar las estrechas limitaciones del determinismo genético (Tronick & Hunter 2016).

Frente a la imperiosa necesidad de recuperar estas raíces teóricas, el propósito central de la presente contribución es analizar y exponer sistemáticamente la génesis, la estructuración y la profundidad conceptual de la epigenética tal y como fue concebida por Waddington. Para alcanzar este objetivo, nuestro foco de análisis se circunscribirá específicamente a la obra producida por el autor en torno a la década del cuarenta del siglo pasado. Este recorte temporal obedece a que representa el período de mayor efervescencia y creatividad intelectual de Waddington, durante el cual forjó las bases irreversibles de su síntesis teórica entre la genética, la embriología y la evolución biológica (Jablonka & Lamm 2012, p. 16).

A lo largo de las siguientes secciones realizaremos un abordaje histórico de su pensamiento. Iniciaremos nuestro recorrido examinando el libro *An Introduction to Modern Genetics* (1939), obra en la que Waddington inyecta el flujo temporal en el vocabulario de la genética y esboza tempranamente el concepto de epigenotipo. Posteriormente, analizaremos el artículo seminal "The Epigenotype" (1942), texto en el que se formaliza de manera explícita el alcance de la nueva disciplina. Finalmente, exploraremos la culminación de este esfuerzo integrador a través del análisis de *Organisers and Genes* (1947), prestando especial atención a la formulación de la ineludible metáfora del paisaje epigenético. A través de esta reconstrucción, pretendemos demostrar que el trabajo de Waddington en la década del cuarenta trasciende el mero interés histórico para erigirse como un marco conceptual que merece ser puesto en valor y reconsiderado a la luz de los desafíos de la biología de sistemas en la actualidad.

2. *Introduction to Modern Genetics*

Para comprender el impacto de la formulación de la epigenética en la década del cuarenta, resulta idóneo retrotraerse a una obra poco conocida de Waddington que, a pesar de la difusión disminuida que alcanzó en comparación con otras obras del autor, sentó parte de los cimientos conceptuales de la disciplina. Nos referimos al libro de texto *An Introduction to Modern Genetics*, publicado en 1939 por el sello The Macmillan Company (Waddington 1939). Thomas H. Morgan había distinguido las tareas de la genética y la embriología desde la década del treinta (Morgan 1934) —volveremos sobre esta cuestión en la sección siguiente— y sus indicaciones habían sido adoptadas por gran parte de la comunidad científica de la época. La genética se había confinado casi exclusivamente al estudio de la transmisión de los rasgos hereditarios en el núcleo de la célula, mientras que la embriología experimental se reservaba al estudio de la expresión de dichos rasgos a nivel citoplasmático (Gilbert 2012, p. 20).

Frente a esta polarización, el libro de Waddington fue recibido en buenos términos (*e.g.* Haldane *et al.* 1939) en el sentido en que fue visto como un intento de integración ante la división de las ramas de la biología. Lo que Waddington advirtió tempranamente fue que la conexión entre la genética y otras ramas de la biología —tales como la citología, la embriología y la biología evolutiva— era más estrecha de

lo que la ortodoxia de su época estaba dispuesta a admitir. En este sentido, sostuvo que los límites y fronteras erigidos entre estas disciplinas merecían mucha menos atención de la que se les prestaba (Van Speybroeck 2002, p. 63).

Parte importante de este esfuerzo sintético del autor se despliega en el capítulo VI de su libro, titulado "Genes and Development". En dicho capítulo, Waddington acomete la tarea de desarticular la visión estática que se tenía —en términos generales— de algunos conceptos de la genética clásica (Portin 2002, Chadov 2006). Consciente de que la dicotomía tradicional entre genotipo y fenotipo —acuñada por W. Johannsen a principios de siglo— había sido formulada antes de que se desarrollara una teoría básica y dinámica de la genética, Waddington argumenta que estos términos se encontraban limitados por su propia formulación y requerían una interpretación más flexible que pudiera dar cuenta de la verdadera complejidad del desarrollo de los organismos (Van Speybroeck 2002). En consecuencia, propuso una redefinición informal de ambas categorías. Sugirió que el genotipo debía ser considerado no como una suma aritmética de genes aislados, sino como el "[...] sistema genético completo del cigoto considerado tanto como un conjunto de potencialidades para las reacciones del desarrollo como un conjunto de unidades hereditarias" (Waddington 1939, p. 155). Del mismo modo, instó a reevaluar el fenotipo no como un estado final de caracteres anatómicos o funcionales, sino como "[...] el conjunto completo de caracteres de un organismo, considerado como una entidad en desarrollo" (Waddington 1939, p. 155).

Al introducir la dimensión del flujo temporal y la idea del desarrollo de potencialidades en el vocabulario genético, Waddington preparó el terreno para formular el concepto de epigenotipo, debilitando la barrera que la ortodoxia científica de la época establecía entre la herencia y el desarrollo. Esta formulación representó una suerte de *tercera posición* que rearticulaba el debate histórico entre la epigénesis y el preformacionismo. Dicho de otra forma: Waddington asumió una postura matizada —explícita en su consideración de que ciertos aspectos del desarrollo conservan dimensiones preformadas (Waddington 1939, p. 154)—, buscando sintetizar la información genética preexistente con la génesis gradual de la forma orgánica. En la sección 9 del capítulo VI, titulada "Development as an Epigenetic Process", Waddington articula su contribución conceptual en este período temprano. Argumenta que el desarrollo embrionario no puede ser reducido a un mero despliegue preformado de las instrucciones que emanan de moléculas provenientes del núcleo celular, sino que debe ser concebido, en toda su complejidad, como un proceso epigenético. Esto implicaba sostener que el fenotipo, en cualquier instancia de su desarrollo, es el resultado de las interrelaciones dinámicas entre los procesos genéticos, sus restricciones y potencialidades, las diferenciaciones citoplasmáticas y el medio ambiente. Siguiendo a Van Speybroeck (Van Speybroeck 2002, p. 70), el fenotipo no estaría solo constituido por la combinación del genotipo y el ambiente, sino también por el epigenotipo —conjunto de relaciones organizativas a las que el tejido u organismo se ve sujeto durante el desarrollo—.

Para ilustrar la insuficiencia de los enfoques dominantes de su época, Waddington recurre en esta sección al planteo de un problema destacable de la diferenciación celular; a saber: ¿cómo es posible que —poseyendo idéntica dotación genética— las células de un mismo organismo den lugar a estructuras tan dispares? Lo que el autor considera es que la diferenciación entre estructuras como un ojo y una nariz no puede ser de naturaleza genotípica —pues ambas masas de tejido comparten el mismo genoma— ni tampoco puramente fenotípica en el sentido clásico, sino que se debe "[...] a los diferentes conjuntos de procesos de desarrollo que han ocurrido en las dos masas de tejido" (Waddington 1939, p. 156). Estos procesos divergentes, argumenta, pueden rastrearse hasta las interacciones locales y continuas que se establecen entre los diversos genes del genotipo y las regiones ya diferenciadas del citoplasma en el huevo fecundado.

Lo que se subraya en la sección que estamos analizando, en definitiva, es que los genes cooperan incesantemente con los materiales extracelulares; las relaciones causales genuinas de la diferenciación residen en la retroalimentación entre el núcleo y el citoplasma a lo largo del tiempo. Tal concepción era, para la época, relativamente novedosa. Buscando formalizar esta red de procesos causales y relaciones de

desarrollo que median entre los genes y los órganos definitivos, Waddington acuña en esta misma sección el término que definiría el futuro de la biología del desarrollo. En un pasaje de importancia vital para su obra, postula:

> Se podría decir que el conjunto de organizadores y relaciones organizadoras a las que un determinado trozo de tejido estará sujeto durante el desarrollo conforman su constitución epigenética o epigenotipo; entonces, la apariencia de un órgano en particular es el producto del genotipo y el epigenotipo, reaccionando con el medio ambiente externo. (Waddington 1939, p. 156)

La formulación de este párrafo reviste una importancia superlativa para la historia de la genética por varias razones. En primer lugar, marca el nacimiento de la idea de epigenotipo tres años antes de que el autor publicara su célebre artículo homónimo en la revista Endeavour (Waddington 1942). Waddington utiliza la palabra organizadores (*organizers*) como un guiño directo a la escuela de embriología experimental de Hans Spemann, pero la entrelaza orgánicamente con la teoría genética al hablar de una constitución epigenética. En segundo lugar, el autor rechaza el atomismo genético para abrazar una visión sistémica, en la que las relaciones organizadoras constituyen una red dinámica de interacciones complejas que ocurren de manera ininterrumpida durante la embriogénesis (Jablonka & Lamm 2012, p. 16).

En tercer lugar —y quizás lo más revolucionario de esta obra desde el punto de vista de la biología teórica— se reescribe la ecuación central de la genética del siglo XX. Hasta ese momento, la concepción imperante podía resumirse en la fórmula según la cual el fenotipo es equivalente al genotipo más las condiciones ambientales. Al introducir la idea de epigenotipo en *An Introduction to Modern Genetics*, Waddington expande esta noción clásica hacia un modelo donde se integran también las condiciones de desarrollo. El epigenotipo se erige, en términos de Gilbert (2012, p. 21), como el ansiado *tertium quid*, el sustrato material que traduce el código genético estático en la forma orgánica tridimensional, integrando las señales del entorno e incorporando la dimensión histórica a nivel celular.

Como veremos en las secciones siguientes, Waddington desarrolló todas estas ideas con mayor profundidad en los años venideros. Consideramos, sin embargo, que gran parte de lo que luego aparecería explicitado en otros escritos se encuentra aquí ya contenido *in nuce*. Cuando el autor refiere a relaciones organizadoras y al modo en que la constitución epigenética se relaciona con el ambiente, está anticipando, en buena medida, la idea de que el desarrollo está canalizado por una red interconectada. Waddington vislumbra aquí que la robustez del fenotipo es el resultado de un sistema dinámico que, frente a las perturbaciones, logra mantener su curso gracias a la complejidad de esta red de relaciones epigenéticas.

A modo de síntesis para la presente sección podemos afirmar que el capítulo 6 de *An Introduction to Modern Genetics*, y muy en particular su sección "Development as an Epigenetic Process", puede ser leído como el punto de inflexión fundacional en el pensamiento de Waddington en torno a la cuestión de la epigenética. Al insistir en que el desarrollo embrionario es un proceso eminentemente epigenético donde el genotipo completo orquesta una red de interacciones citoplasmáticas, el autor logró superar las limitaciones de la genética de transmisión de la escuela de Morgan. Proveyó a la biología de su época de un nuevo marco epistemológico, cristalizado en la invención del epigenotipo, demostrando que para comprender la forma orgánica adulta es absolutamente necesario descifrar la "caja negra" del desarrollo del organismo. Con este texto de 1939, Waddington no solo sentó las bases para el advenimiento de la genética del desarrollo, sino que formuló el primer gran intento del siglo XX por unificar los descubrimientos de la herencia con la mecánica de la epigénesis, concebida no de forma restrictiva a nivel celular, sino como un principio aplicable —al menos potencialmente— a múltiples niveles de la organización biológica, desde tejidos y órganos hasta el organismo en su conjunto. Demostró así que, para comprender la forma orgánica adulta, es necesario descifrar e interpretar la dinámica del desarrollo del organismo.

3. Concepción del epigenotipo en 1942

Como ya sugerimos, a finales de la década de 1930 y principios de 1940, la biología enfrentaba una división disciplinaria entre la embriología experimental y la genética (Allen 1983, 1985, Gilbert 1988, 1998). Mientras que la embriología, liderada por investigadores como Hans Spemann (1987, Hamburger 1988, Rinard 1988, Fässler 1996), se centraba en temas como la inducción tisular y los movimientos morfogenéticos durante el desarrollo embrionario, la genética —dirigida en lo esencial por Morgan en Estados Unidos (Rosenberg 1967, Ravin 1978, Kevles 1980)— se ocupaba principalmente del estudio de la transmisión de rasgos hereditarios y la cartografía de los cromosomas. La mayoría de los embriólogos consideraban que el desarrollo estaba dictado por factores citoplasmáticos, relegando a los genes a un papel más bien secundario, concebidos meramente como moduladores que afinaban rasgos superficiales como el color de ojos o la pigmentación. Waddington, quien venía de una formación interdisciplinaria que abarcaba ramas como la paleontología, la embriología y la genética (Waddington 1947, Gilbert 2012, p. 21), logró formular una síntesis teórica y experimental que permitió, a la larga, salvar esta brecha que existía entre las disciplinas.

Parte del resultado de este esfuerzo quedó expresado en "The Epigenotype", artículo publicado en 1942 en la revista *Endeavour* (Waddington 1942). En este texto, Waddington definió —todavía en términos más bien informales— una nueva disciplina a la que denominó epigenética, concebida como el estudio de los mecanismos causales y los procesos de desarrollo que median entre el genotipo y el fenotipo. Por ello escribe: "[...] debemos recordar que entre el genotipo y el fenotipo, y conectándolos entre sí, existe todo un complejo de procesos de desarrollo. Resulta conveniente contar con un nombre para este complejo: epigenotipo parece ser un término adecuado" (Waddington 1942, p. 10). El término resultó de la fusión conceptual entre la epigénesis —la teoría embriológica que describe el desarrollo embrionario como la génesis gradual de formas complejas a partir de interacciones materiales (*cf.* Van Speybroeck 2002, Extavour & Akam 2003, Huneman 2013)— y la genética.

En el centro de la nueva disciplina, como vemos, se encontraba el concepto de epigenotipo, entendido, en términos generales, como el complejo total de procesos de desarrollo interconectados que entrelazan la constitución hereditaria con la forma adulta del individuo. Entre otras consecuencias, esto implicó una expansión de la noción clásica de fenotipo. Este no era ya entendido tan solo como el resultado de considerar el genotipo y los factores ambientales; el fenotipo —de un órgano particular o de un organismo— puede entenderse de un modo más acabado, a partir de estas sugerencias iniciales de Waddington, como el producto del genotipo y el epigenotipo reaccionando con el medio ambiente. Vale aclarar que, desde que fueron acuñados a comienzos del siglo XX por el botánico Wilhelm Johannsen, los términos de genotipo y fenotipo fueron, en sí mismos, terreno de amplio debate entre los biólogos y genetistas (Przelecki 1964, Churchill 1974, Dowell *et al.* 2010, Griffiths & Stotz 2013, pp. 33-65, Orgogozo *et al.* 2015). La innovación de Waddington, considerada en este contexto, no resulta, por tanto, un añadido menor a las ciencias biológicas.

Una de las contribuciones conceptuales más profundas del texto de 1942 es la visión del epigenotipo como una red dinámica de procesos interconectados (Jablonka & Lamm 2012). Al referir al epigenotipo, escribe lo siguiente: "[...] una característica general es que consiste en concatenaciones de procesos enlazados entre sí en una red, de modo que una alteración en una etapa temprana puede causar gradualmente anomalías cada vez más extensas y de mayor alcance en muchos órganos y tejidos diferentes" (Waddington 1942, p. 10). Con esta idea, Waddington rechaza la idea atomista de que existe una relación unidireccional de un gen a un rasgo fenotípico. El mismo Johannsen se opuso a esta concepción simplista del concepto, aunque continuó siendo un término usado vagamente en la biología durante gran parte del siglo XX (Johannsen 2014). Waddington pensó que el desarrollo de los organismos opera de muchos a muchos. Ilustró esto citando el trabajo de Hans Grüneberg sobre el gen letal gris en ratones. Grüneberg (1938) pudo mostrar que, en ratones consanguíneos, una mutación

primaria impide la absorción ósea y desencadena una cascada de fallos estructurales y funcionales que culminan, en la mayoría de los casos, con la muerte del animal. En este caso, un mismo gen —denominado gen letal gris— produce toda una serie de fallos estructurales que muestran la dificultad de pensar una relación lineal entre el genotipo y los rasgos fenotípicos y refuerzan la idea de red (*network*) que Waddington sugiere.

Para sustentar empíricamente esta concepción del epigenotipo como una red, Waddington presentó sus propios estudios sobre el desarrollo de las alas en *Drosophila melanogaster*. A diferencia de enfoques anteriores, Waddington analizó algunas mutaciones en *Drosophila* no tan solo como marcadores de herencia, sino como signos que permitían, de manera indirecta, dar cuenta del proceso de organogénesis (Gilbert 2000, Bard 2008, Gilbert 2012, Beaven 2023). Logró determinar que al menos 15 genes distintos afectaban el desarrollo del ala de la mosca en las primeras 48 horas de formación de la pupa, alterando procesos fundamentales como la contracción de algunos tejidos y la formación de los vasos (Waddington 1942). Estas observaciones le permitieron concluir que los genes no son, por tanto, elementos añadidos al desarrollo embrionario que interrumpen esporádicamente un proceso independiente, sino que ejercen un control constante sobre cada fase del desarrollo. Waddington resume estas consideraciones del siguiente modo:

> Tenemos un ejemplo concreto de algo que siempre ha sido evidente en la teoría: el genotipo ejerce un control continuo e ininterrumpido sobre cada fase del desarrollo. Los genes no son intrusos que irrumpen de vez en cuando para alterar el curso ordenado de un proceso que es esencialmente independiente de ellos; por el contrario, no existen acontecimientos del desarrollo que no estén regulados y guiados por los genes. (Waddington 1942, p. 12)

A pesar de que Waddington insista en que esto era conocido en su época, lo cierto es que implicó una conclusión que alteraba la visión dominante. Significó, entre otras cosas, la concepción de la primera vía genética detallada del desarrollo de un órgano.

Esta visión sistémica permitió a Waddington introducir otra dimensión fundamental en la genética del desarrollo; a saber: la plasticidad y la responsividad del sistema epigenético (Waddington 1941, Jablonka & Lamm 2012). Basándose en el concepto de "fenocopia", introducido algunos años antes por el genetista Richard Goldschmidt (1982) para designar alteraciones ambientales en el embrión que imitan el resultado de una mutación genética, Waddington consideró que tanto las perturbaciones ambientales como las genéticas inciden, en definitiva, sobre la misma red de desarrollo. Al conducir estímulos de origen completamente heterogéneo hacia un mismo resultado morfológico, las fenocopias no solo mostraron que el genotipo y el ambiente reaccionan a través de las mismas vías, sino que otorgaron la prueba de que el epigenotipo está estructurado en canales discretos y restringidos de desarrollo. En términos de Jablonka y Lamm: "[...] el análisis basado en genes aislados aporta escasa información sobre el desarrollo, dado que la mutación de un único gen afecta el funcionamiento de una red de procesos implicada" (Jablonka & Lamm 2002, p. 17). El desarrollo embrionario de un organismo, argumenta Waddington, presenta crisis epigenéticas o períodos críticos —tales como el período de la gastrulación— en los que una mínima perturbación puede desviar los tejidos hacia bifurcaciones alternativas con consecuencias morfológicas radicales.

Esta lectura de las fenocopias se comprende con mayor lucidez al recuperar la ontología procesual que subyace al pensamiento waddingtoniano, fuertemente influenciada por el organicismo filosófico de Alfred N. Whitehead (*cf.* Waddington 1969, Peterson 2011, Nicholson & Dupré 2018). Bajo una ontología procesual, la biología se compone fundamentalmente —aunque exclusivamente— de flujos continuos de procesos enlazados. El paralelismo que revelan las fenocopias demuestra que el foco de la biología del desarrollo debe desplazarse de los agentes aislados (genes o factores ambientales) hacia la dinámica misma de los procesos que (1) definen los creodos y los puntos de ramificación del desarrollo, y (2) pueden ser alterados por distintos tipos de perturbación conduciendo a un mismo canal fenotípico.

De este modo, la red epigenética se revela como un sistema de trayectorias encauzadas donde el desarrollo transcurre a través de etapas de equilibrio en movimiento y momentos críticos o crisis epigenéticas.

Aunque en el texto de 1942 no se menciona directamente la famosa metáfora del paisaje epigenético, introducida recién en el libro *Organisers and Genes* (Waddington 1947), la dinámica del epigenotipo que Waddington describe en este artículo temprano subyace a la imagen que luego acuñaría. En dicho paisaje, un sistema de desarrollo en curso desciende por valles canalizados, llamados creodos, cuyas paredes representan las fuerzas que estabilizan y corrigen la trayectoria frente a eventuales alteraciones como variaciones ambientales y mutaciones. El paisaje complejo, con sus valles y bifurcaciones, está determinado por la intrincada arquitectura de interacciones genéticas subyacentes (Van Speybroeck 2002, p. 72). Esta perspectiva, descrita con una destreza estilística notable, permitió resolver, al menos de manera parcial, la tensión evolutiva entre la necesidad de un desarrollo embrionario robusto (canalización) y la capacidad de responder y adaptarse plásticamente a las variaciones del entorno (adaptabilidad), procesos que, eventualmente, permitirían el fenómeno evolutivo de la asimilación genética (sobre el debate en el marco de la nueva síntesis evolutiva, *cf.* Schmalhausen 1960, Scharloo *et al.* 1967, Dobzhansky 1982, Tronick & Hunter 2016).

Desde la perspectiva de Waddington, un estímulo ambiental disruptivo no altera el genoma del organismo, sino que actúa como un umbral que devela una variabilidad genética preexistente al forzar al fenotipo a transitar por trayectorias alternativas del desarrollo. La subsiguiente selección natural opera sobre estas redes de interacciones poligénicas, favoreciendo aquellas variantes que estabilizan homeorréticamente el nuevo curso fenotípico hasta independizarlo del inductor ambiental original, lo que sitúa este mecanismo dentro de los márgenes de las posiciones neodarwinistas. Naturalmente, con el paso de las décadas, el término epigenética ha evolucionado. En la actualidad, el término epigenética molecular se define, tal y como ya lo indicamos en la introducción, de manera más restrictiva, refiriéndose al estudio de cambios hereditarios en la función genética que no implican, necesariamente, alteraciones en la secuencia de ADN, abarcando así fenómenos como la metilación del ADN y la modificación de histonas. Sin embargo, vale la pena recalcar que estos mecanismos encajan perfectamente dentro de la red de procesos estabilizadores que Waddington vislumbró a mediados del siglo pasado para explicar la competencia y la diferenciación celular a nivel genómico.

Al insistir en que el entendimiento de la epigénesis requería descifrar la manifestación del genoma a lo largo del tiempo, Waddington sentó las bases no solo para la genética del desarrollo contemporánea, sino también para un pensamiento unificador de las ciencias biológicas que permite tender puentes entre la genética y la embriología.

4. Paisaje epigenético en *Organisers and Genes*

En su libro *Organisers and Genes* (Waddington 1947) —publicado originalmente en 1940 y reeditado en 1947 con importantes matices teóricos que reflejaban la maduración del pensamiento del autor tras sus artículos previos— Waddington articuló de manera extensa y sistemática su visión de la epigenética. Si bien cronológicamente antecede a las formulaciones de 1942, hemos optado por abordarlo en este tramo final por razones expositivas, pues se trata de la obra de mayor aliento en la que Waddington consolida formalmente las herramientas teóricas y visuales de su propuesta. Esto se aprecia con especial claridad a partir del capítulo VII, titulado "The Temporal Course of Gene Reactions" (Waddington 1947, pp. 69-93). El propósito explícito de la obra en su conjunto era lograr una síntesis teórica entre los organizadores de la embriología experimental (*cf.* Waddington 1935, Horder 2001) y los genes representados, como ya se indicó, por la escuela de genética de Thomas H. Morgan (Gilbert 2012). A fin de lograr este objetivo, Waddington fue más allá de la terminología puramente descriptiva que se esperaría de un especialista en ciencias biológicas y desarrolló herramientas conceptuales y, sobre todo, visuales (Gilbert 1991,

Bhattacharya *et al.* 2011), que transformarían el modo en que se abordaría la biología del desarrollo en las épocas posteriores. La más perdurable de estas herramientas fue, sin duda, la del paisaje epigenético.

Para apreciar la magnitud de los aportes de Waddington en este punto, resulta conveniente, a nuestro juicio, examinar cuál es el rol que adjudicaba a los genes a lo largo del tiempo (sobre la cuestión del tiempo en biología, *cf.* Haldane 1956, Günther & Morgado 2004). En *Organisers and Genes*, Waddington afirma, en consonancia con lo planteado en el artículo de 1942, que la epigenética debe ser analizada a través del curso temporal de las reacciones génicas (Waddington 1947, p. 69). Reconociendo el trabajo previo de Goldschmidt (*e.g.* Goldschmidt 1938), Waddington adopta la idea de que los procesos de desarrollo de los organismos —gobernados, ciertamente, por determinaciones genéticas— pueden representarse mediante curvas de efecto/tiempo o *time/effect curves*. Argumenta que la trayectoria de estas curvas no está dictada de forma aislada por un único gen, sino que es el resultado de la acción combinada de ese gen y la totalidad del genotipo restante, lo que denomina "medio genotípico" (Waddington 1947, p. 71). Esto está en consonancia con su rechazo de una concepción más bien atomista de los rasgos genéticos. Resumiendo esto, Waddington escribe:

> Es difícil sostener de manera coherente que todas las reacciones génicas siguen un curso lineal; incluso Goldschmidt, al explicar la dominancia, por ejemplo, se ve obligado a considerar la interacción entre los productos de una reacción lineal y alguna otra reacción que no es lineal, pero que presumiblemente también debe estar bajo control genético. Aquí no asumiremos nada acerca del carácter lineal o no lineal de las reacciones génicas, aunque generalmente las representaremos como no lineales, en aras de la generalidad (Waddington 1947, p. 69).

Tras realizar estas consideraciones, Waddington introduce el concepto del desarrollo de un organismo como un sistema de pistas ramificadas (Waddington 1940/1947, p. 79). A medida que el embrión pasa por los sucesivos estadios en su desarrollo, los tejidos no siguen una única línea hacia su forma adulta. Se enfrentan, más bien, a puntos de bifurcación donde han de tomar distintos caminos de acuerdo con los estímulos del medio. El autor ilustra este fenómeno analizando el desarrollo de la antena y el ala en *Drosophila melanogaster*. El disco imaginal de la antena de la mosca tiene dos posibilidades: i) seguir una rama y convertirse en una antena típica con su arista; o ii) desviarse por otra y desarrollarse como un órgano con una estructura semejante a una pata (Waddington 1940/1947, p. 80). Las mutaciones, en todas sus formas, actúan, precisamente, en estas encrucijadas. El gen aristopedia —simbolizado por Waddington como "ssa"— actúa en este proceso como un interruptor que desvía el desarrollo hacia la formación de una pata. Estos genes, que fuerzan al sistema a elegir una rama u otra, fueron denominados genes evocadores por el autor, trazando un paralelismo deliberado con la inducción o evocación de la embriología clásica de la época. Una vez que el tejido toma una ruta, queda sujeto a la influencia de otros genes, los cuales, paulatinamente, modulan esta vía específica que se ha tomado. Pero estos genes no tendrían el efecto que luego asumen en el desarrollo si el tejido (o el organismo) hubiera seguido la otra ruta (Waddington 1947, p. 81).

Para integrar esta dinámica que se ha venido presentando hasta ahora, Waddington introduce el concepto de paisaje epigenético, entendido, en sus propias palabras, como una "[...] representación simbólica de los procesos de desarrollo" (Waddington 1947, p. 93). Waddington encargó al artista John Piper que pintara una versión de este paisaje para el frontispicio del libro, lo que demuestra la importancia que otorgaba a los aspectos visuales de consideraciones que, en ocasiones, podían tornarse abstractas (Bard 2008). El autor imagina este paisaje como un plano inclinado por el cual descienden los procesos del desarrollo de un tejido u organismo. A medida que se desciende —y que avanza el tiempo en el desarrollo— el valle original, de una pendiente suave, se ramifica en divisiones cada vez más estrechas y numerosas.

Waddington señala, por otro lado, que las laderas de los valles de su paisaje representan un estado de equilibrio en movimiento (Waddington 1947, p. 92). Este equilibrio describe cómo es que los

procesos ontogenéticos están canalizados. Si una perturbación externa o interna desvía el desarrollo de su curso y empuja al organismo hacia la ladera del valle, la disposición topográfica del sistema —las fuerzas homeorréticas— tenderá a devolverla al fondo, recuperando la trayectoria anterior. Esta es la formulación teórica del concepto de canalización, que es lo que asegura que, a pesar de las variaciones ambientales, el organismo logrará producir un fenotipo constante hacia el final del proceso (*cf.* Jamniczky *et al.* 2010). La idea de paisaje que Waddington propone también muestra cómo las opciones se van restringiendo progresivamente. En las primeras etapas, los valles son amplios y el sistema en su conjunto es extremadamente plástico; en cambio, hacia el final, los valles tienen paredes verticales (Waddington 1947, p. 193), indicando que la diferenciación celular se ha vuelto irreversible.

Resulta relevante subrayar que, al menos en los términos en los que aparece planteada en la década del cuarenta, la idea de paisaje epigenético no es una abstracción desvinculada de procesos materiales del desarrollo orgánico. Si bien es cierto que refinaría mucho más estas imágenes en obras posteriores como *The Strategy of the Genes* (*cf.* Waddington 2014), las concepciones fundacionales aparecen ya bastante bien definidas en *Organisers and Genes* (Van Speybroeck 2002, Bard 2008), orientadas fundamentalmente al análisis de tejidos y órganos más que a una reducción estrictamente celular. Waddington afirma que la pista de desarrollo de un organismo o sistema "[...] es el resultado definitivo, y normalmente repetible, de todo un complejo de factores [...] Las reacciones de estos genes entre sí –y con el medio ambiente– se entrelazan para definir una pista de desarrollo" (Waddington 1947, p. 92). El paisaje en su totalidad, con su topografía y puntos de bifurcación, puede pensarse como una *propiedad emergente* del genotipo en su conjunto a lo largo de la morfogénesis.

La concepción de la epigenética expuesta en esta obra tiene, además, algunas implicaciones evolutivas destacables que sentaron la base para lo que conocemos como biología evolutiva del desarrollo o evo-devo, que consiste en el estudio de las relaciones posibles entre la ontogenia y la filogenia de los distintos grupos biológicos. En esta misma dirección, Jamniczky (*cf.* Jamniczky *et al.* 2010) ha argumentado que el paisaje epigenético es inherentemente evolutivo. En la perspectiva de Waddington, la selección natural no opera sobre genes aislados que varían sus frecuencias en una población pasivamente, sino sobre genotipos complejos que producen paisajes epigenéticos específicos. La evolución favorecería a aquellos paisajes que presenten una canalización robusta para los rasgos críticos de supervivencia, filtrando las mutaciones que intentaran desviar el desarrollo hacia procesos desadaptativos. A través de mecanismos como la asimilación genética, el paisaje puede ser remodelado por la selección natural, de modo que un rasgo que originalmente requería un estímulo ambiental para manifestarse termine creando un valle tan profundo que se produzca independientemente de dicho estímulo. La epigénesis, a la luz de lo dicho, puede ser pensada como un proceso intrínsecamente ligado a la evolución biológica.

A modo de conclusión para la presente sección, valga también decir que la formulación de la epigenética en *Organisers and Genes* trasciende por mucho los límites de la genética mendeliana de la década del cuarenta. Siguiendo a Bard (*cf.* Bard 2008), podemos decir que Waddington fue el primer biólogo del desarrollo anterior a la biología molecular que abordó el desarrollo de los organismos con lo que en la actualidad llamaríamos un enfoque de biología de sistemas (Kitano 2002, Kirschner 2005, Bruggeman & Westerhoff 2007, Chuang *et al.* 2010, Kohl *et al.* 2010), integrando componentes dispares en una totalidad funcional. Al definir el epigenotipo como un sistema dinámico de pistas ramificadas y equilibrios en movimiento, y al dotar a esta dinámica de un lenguaje visual y conceptual, Waddington proporcionó un marco robusto que resolvió —al menos en un sentido parcial— la histórica tensión entre preformacionismo y epigénesis. Su aporte en este período mostró que los genes no dictan la forma adulta de manera lineal o preformada, sino que actúan como redes regulatorias que esculpen el terreno de las posibilidades ontogenéticas, permitiendo que la complejidad fenotípica emerja de manera regulada. Así pues, *Organisers and Genes* sigue siendo una piedra angular ineludible para cualquier aproximación —

dentro de la biología teórica— que busque comprender cómo la información genética termina por constituir las diversas formas orgánicas.

5. Consideraciones finales

El recorrido por la producción de Waddington durante la década de 1940 revela la vigencia y la capacidad anticipatoria de sus planteamientos. En un contexto dominado por la fragmentación disciplinar entre la embriología experimental y la genética de transmisión, Waddington no solo acuñó el término epigenética, sino que estructuró un marco conceptual integrador capaz de articular la ontogenia con la filogenia. A través de obras clave como *An Introduction to Modern Genetics* (1939), "The Epigenotype" (1942) y *Organisers and Genes* (1947), el autor redefinió la relación entre genotipo y fenotipo. Al introducir la noción de epigenotipo, desplazó la concepción lineal y estática de la acción génica para reemplazarla por un modelo dinámico, no lineal y sistémico, donde el desarrollo embrionario se entiende como una red compleja de interacciones causales desplegadas a lo largo del tiempo.

Asimismo, herramientas visuales y teóricas de su autoría permitieron conceptualizar de qué modo los sistemas biológicos logran conciliar la estabilidad del desarrollo con la plasticidad fenotípica frente a las variaciones ambientales y genéticas. Aunque el posterior auge de la biología molecular durante la segunda mitad del siglo XX relegó de forma temporaria este enfoque en favor de una caracterización más bien mecanicista del material hereditario, las derivas actuales de la ciencia han vuelto indispensables las intuiciones de Waddington.

La obra de Waddington representa una piedra angular del pensamiento biológico cuya recuperación crítica resulta, a nuestro modo de ver, imprescindible para superar el determinismo presente en ciertas visiones de las ciencias biológicas en su conjunto. No obstante, articular una recuperación efectiva de este enfoque más allá de la versión restrictiva molecular y celular no resulta una tarea trivial; exige transitar hacia modelos teóricos y empíricos que aborden la organización supracelular del destino y la forma en la morfogénesis (*e.g.* Sautchuk Jr. *et al.* 2026). En conclusión: en una época signada por la abundancia de datos moleculares pero urgida de modelos explicativos integrales, la biología de sistemas y la biología evolutiva del desarrollo hallan en la epigenética waddingtoniana una guía conceptual indispensable que merece la pena ser discutida y expuesta críticamente.

Bibliografía

Allen, G. E. (1983), "T. H. Morgan and the Influence of Mechanistic Materialism on the Development of the Gene Concept 1910-1940", *American Zoologist* 23: 829-843. https://doi.org/10.1093/icb/23.4.829

Allen, G. E. (1985), "Heredity under an Embryological Paradigm: The Case of Genetics and Embryology", *The Biological Bulletin* 168: 107-121. https://doi.org/10.2307/1541324

Bard, J. B. L. (2008), "Waddington's Legacy to Developmental and Theoretical Biology", *Biological Theory* 3: 188-197. https://doi.org/10.1162/biot.2008.3.3.188

Beaven, R. (2023), "The Take-off of Drosophila Research in 1930-1950s Edinburgh", *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 53: 119-127. https://doi.org/10.1177/14782715231162675

Bhattacharya, S., Zhang, Q. y M. E. Andersen (2011), "A Deterministic Map of Waddington's Epigenetic Landscape for Cell Fate Specification", *BMC Systems Biology* 5: 1-11. https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-85

Bruggeman, F. J. y H. V. Westerhoff (2007), "The Nature of Systems Biology", *Trends in Microbiology* 15: 45-50. https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.11.003

Chadov, B. F. (2006), "A New Stage in the Development of Genetics and Term Epigenetics", *Russian Journal of Genetics* 42: 1053-1065. https://doi.org/10.1134/S1022795406090110

Chuang, H.-Y., Hofree, M. y T. Ideker (2010), "A Decade of Systems Biology", *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 26: 721-744. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100109-104122

Churchill, F. (1974), "William Johannsen and the Genotype Concept", *Journal of the History of Biology* 7: 5-30. https://doi.org/10.1007/BF00179291

Dobzhansky, T. (1982), *Genetics and the Origin of Species*, New York: Columbia University Press.

Dowell, R. D., Ryan, O., Jansen, A., Cheung, D., Agarwala, S., Danford, T., Bernstein, D. A., Rolfe, P. A., Heisler, L. E., Chin, B., Nislow, C., Giaever, G., Phillips, P. C., Fink, G. R., Gifford, D. K. y C. Boone (2010), "Genotype to Phenotype: A Complex Problem", *Science* 328: 469. https://doi.org/10.1126/science.1189015

Extavour, C. G. y M. Akam (2003), "Mechanisms of Germ Cell Specification across the Metazoans: Epigenesis and Preformation", *Development* 130: 5869-5884. https://doi.org/10.1242/dev.00804

Fässler, P. E. (1996), "Hans Spemann (1869-1941) and the Freiburg School of Embryology", *The International Journal of Developmental Biology* 40: 49-57.

Felsenfeld, G. (2014), "A Brief History of Epigenetics", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 6: a018200. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018200

Gilbert, S. F. (1988), "Cellular Politics: Ernest Everett Just, Richard B. Goldschmidt, And the Attempt to Reconcile Embryology and Genetics", en Rainger, R., Benson, K.R. y J. Maienschein (eds.), *The American Development of Biology*, Philadelphia: University of Pennsylvania Press, pp. 311-346.

Gilbert, S. F. (1991), "Epigenetic Landscaping: Waddington's Use of Cell Fate Bifurcation Diagrams", *Biology & Philosophy* 6: 135-154. https://doi.org/10.1007/BF02426835

Gilbert, S. F. (1998), "Bearing Crosses: A Historiography of Genetics and Embryology", *American Journal of Medical Genetics* 76: 168-182.

Gilbert, S. F. (2000), "Diachronic Biology Meets Evo-Devo: C. H. Waddington's Approach to Evolutionary Developmental Biology", *American Zoologist* 40: 729-737. https://doi.org/10.1093/icb/40.5.729

Gilbert, S. F. (2012), "Commentary: 'The Epigenotype' by Waddington", *International Journal of Epidemiology* 41: 20-23. https://doi.org/10.1093/ije/dyr186

Goldschmidt, R. (1938), *Physiological Genetics*, New York & London: Garland.

Goldschmidt, R. (1982), *The Material Basis of Evolution*, New Haven: Yale University Press.

Goodwin, B. C. (1963), *Temporal Organization in Cells: A Dynamic Theory of Cellular Control Processes*, London and New York: Academic Press.

Griffiths, P. y K. Stotz (2013), *Genetics and Philosophy: An Introduction*, Cambridge: Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511744082

Grüneberg, H. (1938), "Some New Data on the Greylethal Mouse", *Journal of Genetics* 36: 153-170. https://doi.org/10.1007/BF02982380

Günther, B. y E. Morgado (2004), "Time in Physics and Biology", *Biological Research* 37: 759-765. https://doi.org/10.4067/S0716-97602004000500005

Haldane, J. B. S. (1956), "Time in Biology", *Science Progress* 44: 385-402.

Haldane, J. B. S., Huxley, J. S. y H. J. Muller (1939), "An Introduction to Modern Genetics", *Nature* 144: 78-79. https://doi.org/10.1038/144078b0

Hamburger, V. (1988), *The Heritage of Experimental Embryology: Hans Spemann and the Organizer*, New York: Oxford University Press.

Henikoff, S. (2023), "The Epigenetic Landscape: An Evolving Concept", *Frontiers in Epigenetics and Epigenomics* 1: 1176449. https://doi.org/10.3389/freae.2023.1176449

Horder, T. J. (2001), "The Organizer Concept and Modern Embryology: Anglo-American Perspectives", *The International Journal of Developmental Biology* 45: 97-132.

Huneman, P. (2013), "Preformation and Epigenesis", en Dubitzky, W., Wolkenhauer, O., Cho, K. H. y H. Yokota (eds.), *Encyclopedia of Systems Biology*, New York: Springer, pp. 1734-1735. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_931

Jablonka, E. y E. Lamm (2012), "Commentary: The Epigenotype - A Dynamic Network View of Development", *International Journal of Epidemiology* 41: 16-20. https://doi.org/10.1093/ije/dyr185

Jablonka, E. y M. J. Lamb (2002), "The Changing Concept of Epigenetics", *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 82-96. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04913.x

Jamniczky, H. A., Boughner, J. C., Rolian, C., Gonzalez, P. N., Powell, C. D., Schmidt, E. J., Parsons, T. E., Bookstein, F. L. y B. Hallgrímsson (2010), "Rediscovering Waddington in the Post-genomic Age: Operationalising Waddington's Epigenetics Reveals New Ways to Investigate the Generation and Modulation of Phenotypic Variation", *BioEssays* 32: 553-558. https://doi.org/10.1002/bies.200900189

Johannsen, W. (2014), "The Genotype Conception of Heredity", *International Journal of Epidemiology* 43: 989-1000. https://doi.org/10.1093/ije/dyu063

Kevles, D. J. (1980), "Genetics in the United States and Great Britain, 1890-1930: A Review with Speculations", *Isis* 71: 441-455. https://doi.org/10.1086/352543

Kirschner, M. W. (2005), "The Meaning of Systems Biology", *Cell* 121: 503-504. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.005

Kitano, H. (2002), "Computational Systems Biology", *Nature* 420: 206-210. https://doi.org/10.1038/nature01254

Kohl, P., Camprin, E. J., Quinn, T. A. y D. Noble (2010), "Systems Biology: An Approach", *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88: 25-33. https://doi.org/10.1038/clpt.2010.92

Morgan, T. H. (1934), *Embryology and Genetics*, New York: Columbia University Press.

Nicholson, D. J. y J. Dupré (eds.) (2018), *Everything Flows: Towards a Processual Philosophy of Biology*, Oxford: Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oso/9780198779636.001.0001

Orgogozo, V., Morizot, B. y A. Martin (2015), "The Differential View of Genotype–Phenotype Relationships", *Frontiers in Genetics* 6: 179. https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00179

Peterson, E. L. (2011), "The Excluded Philosophy of Evo-Devo? Revisiting C. H. Waddington's Failed Attempt to Embed Alfred North Whitehead's 'Organicism' in Evolutionary Biology", *History and Philosophy of the Life Sciences* 33: 301-320.

Portin, P. (2002), "Historical Development of the Concept of the Gene", *The Journal of Medicine and Philosophy* 27: 257-286. https://doi.org/10.1076/jmep.27.3.257.2980

Przelecki, M. (1964), "On the Concept of Genotype", en Gregg, J. R. y F. T. C. Harris (eds.), *Form and Strategy in Science*, Dordrecht: Reidel, pp. 315-329. https://doi.org/10.1007/978-94-010-3603-0_22

Ravin, A. W. (1978), "Genetics in America: A Historical Overview", *Perspectives in Biology and Medicine* 21: 214-231. https://doi.org/10.1353/pbm.1978.0043

Rinard, R. G. (1988), "Neo-Lamarckism and Technique: Hans Spemann and the Development of Experimental Embryology", *Journal of the History of Biology* 21: 95-118. https://doi.org/10.1007/BF00125795

Rosenberg, C. E. (1967), "Factors in the Development of Genetics in the United States: Some Suggestions", *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 22: 27-46.

Sautchuk Jr., R., Yang, S., Shyer, A. y A. Rodrigues (2026), "Epigenetics Beyond the Cell: Supracellular Organization of Fate and Form in Morphogenesis", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 18: a041497. https://cshperspectives.cshlp.org/content/18/2/a041497.short

Scharloo, W., Hoogmoed, M. S. y A. Ter Kuile (1967), "Stabilizing and Disruptive Selection on a Mutant Character in

Drosophila. I. The Phenotypic Variance and Its Components", *Genetics* 56: 709-726. https://doi.org/10.1093/genetics/56.4.709

Schmalhausen, I. I. (1960), "Evolution and Cybernetics", *Evolution* 14: 509-524. https://doi.org/10.2307/2405999

Spemann, H. (1987), "Embryonic Induction", *American Zoologist* 27: 575-579. https://doi.org/10.1093/icb/27.2.575

Tronick, E. y R. G. Hunter (2016), "Waddington, Dynamic Systems, and Epigenetics", *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10: 107. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00107

Van Speybroeck, L. (2002), "From Epigenesis to Epigenetics: The Case of C. H. Waddington", *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 61-81.

Waddington, C. H. (1935), "Embryology and Genetics", *Nature* 135: 285-286. https://doi.org/10.1038/135285b0

Waddington, C. H. (1939), *An Introduction to Modern Genetics*, New York: The Macmillan Company.

Waddington, C. H. (1941), "Evolution of Developmental Systems", *Nature* 147: 108-110. https://doi.org/10.1038/147108a0

Waddington, C. H. (1942), "The Epigenotype", *International Journal of Epidemiology* 41: 10-13. https://doi.org/10.1093/ije/dyr184

Waddington, C. H. (1947), *Organisers and Genes*, Cambridge: Cambridge University Press.

Waddington, C. H. (1969), "Metaphysical Beliefs on a Biologist's Work: an Autobiographical Note", en Waddington, C. H. (ed.), *Sketching Theoretical Biology: Toward a Theoretical Biology*, Volume 2, Edinburgh: Edinburgh University Press, pp. 208-231.

Waddington, C. H. (2014), *The Strategy of the Genes*, London and New York: Routledge. https://doi.org/10.4324/9781315765471