

FRANCISCO JOSÉ MURILLO ARAUJO

GENOMAS, MÁS GENOMAS

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 2014-2015
EN LAS UNIVERSIDADES PÚBLICAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

UNIVERSIDADES PÚBLICAS DE LA REGIÓN DE MURCIA
MURCIA, 2014

PROF. DR. D. FRANCISCO JOSÉ MURILLO ARAUJO
Catedrático de Genética
Facultad de Biología
Universidad de Murcia

Genomas, más genomas

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 2014-2015
EN LAS UNIVERSIDADES PÚBLICAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

UNIVERSIDADES PÚBLICAS DE LA REGIÓN DE MURCIA
MURCIA, 2014

© Francisco J. Murillo Araujo
Universidad de Murcia, 2014

Depósito Legal: MU – 972 – 2014

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Murcia

Genomas, más genomas

Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia,

Sres. Rectores Magníficos de las Universidades Públicas de la Región de Murcia,

Excmas. e Ilmas. Autoridades,

Queridos amigos y compañeros de la Comunidad Universitaria,

Señoras y Señores:

El aciago transcurrir del nuevo siglo —pienso en la corrupción política generalizada, en la crisis económica y, sobre todo, en las continuadas matanzas por fanáticas sinrazones étnicas o religiosas— lleva a la dolorosa reflexión de que el avance del tiempo no implica necesariamente progreso del estado general de la sociedad o mejora del bienestar individual. Períodos de retroceso y deterioro son ciertamente posibles, incluso en lo que llamamos el primer mundo. En este paisaje, estimula pensar en la labor científica, esa asombrosa actividad intelectual exclusiva de nuestra especie, como excepcionalmente refractaria a la regresión. Los conocimientos científicos pueden qui-

zás estancarse, pero no retroceder. Incluso cuando rastrea su objetivo siguiendo una ruta mal orientada, el científico riguroso acaba ofreciendo alguna contribución de interés, aunque sólo sea la de avisar de su desorientación y estimular la incursión por otros caminos hacia la misma meta.

Como en otras ciencias, en la Genética, el campo que me ocupa hoy, los avances de especial relevancia debieron esperar, a veces, la aparición de nuevos instrumentos de observación o procedimientos analíticos más precisos, de mayor resolución, o aplicables a estructuras y procesos refractarios hasta entonces a nuestra curiosidad. Aunque otras veces no precisaron de novedad técnica alguna, sino de mentes especialmente curiosas, esforzadas y sagaces, que supieron proponer una pregunta pertinente sobre el fenómeno de la herencia y responderla en rigurosos experimentos con el organismo adecuado.

Para descubrir la propia existencia de los genes, a mediados del siglo XIX, a Mendel, nuestro padre fundador, le bastaron la mera observación visual y habilidades propias de un niño (de los de antes de la "tablet"), como contar, sumar y dividir guisantes, producidos, eso sí, en ingeniosos cruzamientos entre las cepas adecuadas. Transcurridos cien años, para Avery y su grupo fueron suficientes procedimientos de cultivo de bacterias conocidos desde Pasteur, y técnicas bioquímicas ya entonces rutinarias, para demostrar que los genes es-

tán hechos de un compuesto químico llamado ácido desoxirribonucleico, el hoy conocido por todos como ADN. Apenas diez años después, el que es reconocido como el mayor hito en la historia de la Genética, la elucidación de la estructura del ADN (la famosa doble hélice) fue fruto tanto de una novedad técnica, la difracción de rayos X, como de la osadía y sagacidad mentales de los jóvenes Watson y Crick. La doble hélice suponía la explicación última, el final de la historia de la Genética, como fue considerado por algunos. El enigma de la replicación del material genético de generación en generación se explicaba fácilmente por la cualidad de cada cadena del ADN de servir de molde para la otra. Y su capacidad para generar la diversidad de estructuras y funciones apreciables en cualquier ser vivo se explicaba por la libertad con la que pueden ordenarse en una cadena las distintas unidades químicas básicas que componen el ADN, simbolizadas con las letras A, T, G y C, si la cadena era suficientemente larga. Y ya se sabía que las moléculas de ADN eran muy, muy largas. El plan generador de la organización, lo que hoy llamamos el genoma, de cualquier ser vivo, fuera una simple bacteria unicelular como *Escherichia coli* o el *Homo sapiens*, formado por trillones de células, no era más que un texto lineal de sólo cuatro símbolos. Eso sí, el genoma bacteriano ocupa poco más de un millón de ellos, mientras que el diseño de un ser humano parece requerir un texto mil veces más largo (luego explicaré lo de "parece").

Resulta imposible resumir siquiera los asombrosos progresos en nuestro conocimiento del modo de operar del ADN y en nuestra capacidad para manipularlo, de enormes consecuencias prácticas en campos tan diversos como la Agricultura o la Medicina, como reflejan ya rutinariamente, y casi a diario, los medios de comunicación general. De lo que trataré aquí, de forma muy general y evitando en lo posible los términos técnicos, es de algunas cuestiones, quizás algo académicas, pero que espero de su interés, que plantean nuestra capacidad para "secuenciar" con facilidad cualquier texto genómico, es decir, para determinar el número total y el orden exacto en que se suceden en el mismo los cuatro símbolos.

Dadas las limitaciones de las primeras técnicas de secuenciación, leer un primer texto genómico celular completo, el de una simple bacteria, se consideró una hazaña extraordinaria. No digamos el texto genómico humano, cuya primera lectura, y no completa, requirió un esfuerzo ímprobo de varios años, incluida una publicitada competición entre una iniciativa pública y otra privada, con un coste de centenares de millones de dólares. La magnitud del progreso de mejora de las técnicas de secuenciación se aprecia fácilmente al considerar que hoy puede leerse el genoma completo de una persona en unas pocas horas y a un coste no superior a mil dólares. Ello permite, por ejemplo, que el Reino Unido haya puesto en marcha un programa para secuenciar los genomas de 100.000 de sus habitantes, exten-

diendo uno previo de 10.000 personas. Aparte de otros objetivos de interés, la finalidad más relevante de este programa es tratar de correlacionar variaciones genéticas individuales con la predisposición a diversas disfunciones. Sobre todo algunas que son relativamente comunes (como cierto tipo de diabetes, problemas cardiovasculares, enfermedades autoinmunes o varios desórdenes psíquicos) y en las que ya se ha reconocido un origen genético, al menos parcial, pero se han mostrado refractarias a métodos de análisis que en otras enfermedades hereditarias permitieron identificar con precisión al gen responsable, cuando su secuencia de letras normal sufre algún cambio, alguna mutación. Creemos que la dificultad con las citadas disfunciones estriba en su naturaleza multifactorial, en que la predisposición a las mismas no se debe a la alteración de un solo gen, sino a variables combinaciones de mutaciones en distintos paquetes de genes cuyas funciones están conectadas de alguna forma, dependiendo además la aparición efectiva de la enfermedad de factores ambientales, como los relativos al modo de vida de cada persona, posibles episodios infecciosos, etc.

Dada la rapidez y bajo coste de las técnicas de secuenciación de nueva generación, asistimos al espectáculo de batallones de investigadores de todo el mundo lanzados a leer todo genoma que encuentran a mano, aunque sea debajo de piedras milenarias, como es el caso de los modernos paleontólogos. Ni siquiera deben esforzarse mu-

cho, pues son ya numerosas las empresas privadas, sobre todo de China y otros países orientales, que se encargan de la faena. Uno les envía la muestra de ADN y en un abrir y cerrar de ojos recibe el archivo correspondiente. Lo normal es depositar el archivo en alguno de los bancos internacionales, de financiación pública, dedicados de forma altruista a almacenarlos y a suministrar herramientas informáticas para que cualquier investigador acceda a ellos *on line* y pueda "interrogarlos" de diversas formas. La cada vez más acelerada acumulación de nuevos genomas empieza a ser motivo de preocupación. En una consulta reciente del banco de datos de ADN operado por el NIH norteamericano he registrado un número total de letras cercano al millón de billones. Alarmados, algunos avisan ya de la necesidad de dedicar menos tiempo a leer nuevos genomas y más al desarrollo de formas de memoria e instrumentos de análisis bioinformormáticos más potentes, a riesgo de caer a medio plazo en un estado de parálisis, si no de confusión.

Siendo preocupantes, las citadas dificultades técnicas no son tan relevantes como otras de mayor calado científico. Me refiero concretamente a nuestras limitaciones actuales para comprender un texto genómico completo, en particular, el humano, es decir, para identificar y establecer los límites precisos de cada unidad genómica funcional, sea el tramo que ocupa un gen concreto o el ocupado por algún elemento regulador que dicta cuánto, dónde y cuándo debe expresarse

dicho gen. Resumiendo mucho un tema complejo, diré que un gen no es más que un fragmento, de longitud variable, del texto genómico, y que actualmente reconocemos la existencia de dos tipos básicos de genes. Para ejercer su función, ambos tipos de genes generan primero una copia de una de sus cadenas en forma de ARN, un polímero de cuatro unidades químicas básicas muy similares a las del propio ADN. En el primer tipo de genes, el papel de las moléculas de ARN es transitorio, sirviendo para dictar la secuencia con que otras unidades químicas, los llamados aminoácidos, de veinte tipos distintos, se suceden de forma específica en una determinada proteína. La diversidad en el número y secuencia de aminoácidos de las distintas proteínas permite generar estructuras tridimensionales muy diferentes que las facultan para cumplir muchísimas funciones distintas.

Las miles de reacciones químicas que integran nuestro metabolismo están catalizadas por proteínas, los anticuerpos son proteínas, como lo son nuestros innumerables receptores neuronales, o las moléculas responsables del movimiento muscular, o las que se encargan de la propia replicación del ADN cada vez que se duplica una célula, etc., etc. En el segundo tipo de genes, es la propia molécula de ARN la que ejerce alguna función, adquiriendo para ello, al estilo de las proteínas, una conformación tridimensional específica y asociándose con frecuencia a algunas proteínas. Ciertas moléculas de ARN funcional son ubicuas, de manera que los genes responsables aparecen

en todos los seres vivos, en algunos casos, o en todas las especies de un gran grupo filogenético, en otros. Se trata, por tanto, de genes ya presentes nada menos que en el ancestro común, probablemente unicelular, de todos los seres vivos actuales, o surgieron en el ancestro común de un gran grupo filogenético. La función de las más ubicuas de tales moléculas de ARN es precisamente la de colaborar en el ensamblaje y actividad de la compleja máquina celular que descifra el ARN del otro tipo de genes, traduciéndolo a la secuencia de aminoácidos de una proteína. Se trata, pues, de una tarea básica para el desarrollo y funcionamiento de cualquier ser vivo, que debió aparecer una sola vez y refinarse considerablemente ya durante la evolución previa a la aparición del último ancestro común de todos los seres vivos. Hablamos así de genes extraordinariamente "conservados".

Hasta hace unos años, creíamos que los genomas están ocupados casi en exclusiva por genes que generan proteínas, salvando los genes, de escaso número, que generan los ARNs ubicuos conservados. Y así es en realidad en el mundo de las bacterias, cuyo genoma es una sucesión ordenada de unos mil genes de proteínas, en la que se intercalan, aquí y allá, los apenas cincuenta genes que producen los ARNs ubicuos. Además, los genes bacterianos están muy juntos, separados por tramos muy cortos de ADN también útiles, pues su secuencia sirve para marcar el principio y final de cada gen, y para dictar cuándo y a qué velocidad debe generarse el ARN correspondiente. Lo que di-

ríamos un genoma bien aprovechado. Pero la situación es muy distinta en los genomas de muchos organismos multicelulares superiores, sean plantas o animales, incluido el hombre. El análisis del primer genoma humano reveló, por ejemplo, que los genes de proteínas - un total de 20.345, según una estimación reciente - ocupaban poco más del 1% del genoma. Los considerados como los genes "normales" aparecían en el genoma humano como pequeños islotes, muy separados entre sí, en un océano de lo que algunos designaron, prudentemente, como la "materia oscura genética", y otros, algo despectivamente, como simple "ADN inútil" o "ADN basura" (no sin razón, como veremos).

Cabe considerar, además, que mientras cada gen de proteína bacteriano es un fragmento continuo de texto genómico, para el 90 % de nuestros genes de proteínas no ocurre lo mismo, ya que cada uno de ellos está compuesto por varios tramos de texto traducibles a proteína, separados entre sí por otros tramos, a veces de varios miles de letras, que no lo son. Algo así como si El Quijote estuviera escrito de esta manera: "En un lugar de la Mancha, de ketfrdi....yuopdge cuyo nombre no quiero hfnyur...nmifrel acordarme, no ha mucho tiempo que...", etc. De modo que si para fabricar una proteína las bacterias se limitan a reconocer en su ADN la señal de inicio de un gen y lo leen "de seguido" hasta llegar a la señal de terminación, nosotros, mediante un mecanismo complejo, aunque conocido al detalle, debemos ir saltando de un sitio a otro, y hacerlo con una precisión exquisita, so

pena de quedar bloqueados en una secuencia intraducible, o de generar un segmento de proteína cuya estructura caótica daría al traste con su función. Considerando lo dicho, y algún otro aspecto que veremos a continuación, no es de extrañar este comentario del profesor David Penny (citado en Graur *et al.*, 2013): "Estaría muy orgulloso de haber servido en la comisión que diseñó el genoma de la bacteria *Escherichia coli*. Pero de ninguna manera reconocería haber servido en la que diseñó el genoma humano. Ni siquiera una comisión universitaria habría arruinado algo de tan mala manera".

Si sólo el 1% de nuestro genoma sirve para generar herramientas útiles, poco más si contamos la pequeña proporción dedicada a las moléculas ubicuas de ARN, ¿para qué sirve el resto? ¿O quizás, y este es el motivo del enfrentamiento actual entre científicos de distinta formación, no sirve para nada, al menos para nada que demande una secuencia concreta en el ADN y podría cumplirse con cualquier sopa de letras? Sin duda, habrán reconocido ustedes el título de esta charla como inspirado en una famosa escena cinematográfica de Groucho Marx subido a una locomotora. En otra famosa escena (recuerdan aquello de "¡La parte contratante de la primera parte...!"), el propio Groucho y su hermano reivindicaban que el texto para sellar un acuerdo entre dos personas pudiera ocupar un espacio ínfimo, o diluirse por completo en un apretón de manos, haciendo ver que ni la longitud ni el barroquismo de los documentos oficiales al uso son es-

trictamente necesarios, salvo para cumplir otras funciones ajenas al propio trato, relacionadas con intereses de notarios, abogados o inspectores de Hacienda. ¿Ocurre algo parecido con nuestro genoma?

El conocimiento de la clave universal (es la misma para todos los seres vivos) que usan las células para traducir los genes a proteínas, y el grado de conservación de los ARNs ubicuos, ha permitido generar programas informáticos que exploran cualquier texto genómico, incluido el humano, y reconocen con cierta facilidad los tramos que corresponden a ambos tipos de genes conocidos, pero sólo a ellos. Cabe pensar, por tanto, que el texto genético oscuro incluya en realidad otros mensajes de función importante, incluso esencial, pero lo haga mediante un tipo de acción molecular de naturaleza todavía ignota, siendo lógicamente imposible diseñar programa alguno que permita identificar tales mensajes por vía informática. A favor de esta idea estarían los resultados de un reciente proyecto internacional denominado ENCODE (siglas en inglés de "Enciclopedia de elementos del ADN").

En otro ejemplo del gusto reciente por la "*Big Science*", el proyecto ENCODE reunió a 442 biólogos moleculares de todo el mundo, quienes dispusieron de 288 millones de dólares para tratar de identificar todas las posibles unidades funcionales de nuestro genoma. Los datos de ENCODE indican que más del 80 % de nuestro genoma, in-

cluyendo, por tanto, la mayoría de la materia oscura, genera moléculas de ARN, o da señales de ciertas actividades bioquímicas, cuya naturaleza no hace al caso, que sabemos se relacionan con la regulación de la expresión de los genes ya bien establecidos como tales. En cuanto a las moléculas de ARN, su tamaño varía extraordinariamente, desde poco más de una veintena de letras, las más pequeñas, hasta miles de ellas. Aunque no lo he mencionado antes, desde hace unos pocos años ya sabíamos de la existencia en organismos superiores de genes que producen moléculas de ARN funcionales distintas de las que he descrito como ubicuas. Se trata precisamente de los genes que generan las citadas moléculas más pequeñas del proyecto ENCODE. Sin entrar en detalles, diré que, mediante un sofisticado mecanismo en el que participan también varias proteínas, tales moléculas pequeñas de ARN sirven para regular la expresión de genes que generan proteínas, o bloquean la expresión de material genético invasor, como puede ser el de los virus. Pero aunque tales genes son muy numerosos, del orden de varios miles, su pequeño tamaño determina que apenas ocupen el 0,1-0,2 % de nuestro genoma.

En cualquier caso, los datos del proyecto ENCODE, aparecidos en una treintena de publicaciones simultáneas en las más prestigiosas revistas científicas, acompañado ello de una bien orquestada campaña publicitaria, ruedas de prensa incluidas, llevaron a algunos de sus promotores a declarar la muerte del "ADN inútil", a enterrar el

"ADN basura". El argumento, de escaso rigor, es como sigue: a) aquellos tramos de ADN que sabemos ciertamente que son funcionales generan moléculas de ARN o participan en ciertas operaciones bioquímicas; b) el 80 % del ADN humano genera moléculas de ARN o participa en tales operaciones; luego, c) el 80 % del ADN humano ejerce alguna función. Por cierto, el proyecto ENCODE no ofrece indicación cierta alguna de cuál pueda ser la función precisa de tal cantidad de ADN rescatada del contenedor de los desechos. Magro favor, por tanto, al conocimiento científico, a tan alto coste.

Sin impresionarse por la operación de marketing del proyecto ENCODE, un grupo de genéticos evolucionistas ha arremetido con dureza contra la idea de que la mayoría del ADN humano es funcional. Resumiré sólo un par de sus convincentes argumentos. Por un lado, está el hecho de que más del 50 % de nuestro genoma está constituido por ADN repetitivo. Se trata de secuencias, de una a miles de letras, que aparecen repetidas innumerables veces, bien en tándem o bien de forma dispersa a lo largo del genoma. Además, una buena proporción de las secuencias repetidas más largas resultan sospechosamente parecidas a las del genoma de los retrovirus, un grupo de virus que infectan a distintos animales, incluido el hombre, y al que, por cierto, pertenece el virus del SIDA. De tales virus sabemos que, tras infectar a una célula, integran su material genético en algún sitio al azar del propio genoma celular. Ciertas variantes de estos virus,

que denominados retroposones, pueden generar además una nueva copia de sí mismos e integrarla en otro sitio del genoma celular una y otra vez. A una de estas variantes se parece precisamente el tramo repetido más notable de nuestro genoma. Conocido como LINE (siglas en inglés de "Elementos largos dispersos"), su tamaño varía entre 6.000 y 8.000 letras y está repetido la friolera de 850.000 veces, ocupando nada menos que el 21 % de todo nuestro genoma (20 veces más que los genes de proteínas). Otro ejemplo notable, conocido como SINE (siglas en inglés de "Elementos cortos dispersos"), se repite aún más que el anterior (¡millón y medio de veces!), aunque por su menor tamaño ocupa "sólo" el 13 % del genoma (10 veces más que los genes de proteínas).

Parece, pues, que gran parte del ADN humano no es más que ADN "parásito", restos del material genético de virus y retroposones con los que nos hemos topado durante nuestra larga evolución. De hecho, aparecen también en otros primates. Las células de nuestros ancestros aprendieron a bloquear la indeseable actividad de los genes de esos virus y retroposones (ya mencioné antes el papel en este asunto de las moléculas de ARN pequeñas) y conseguido esto, aceptaron con indiferencia su presencia en el genoma. Con el tiempo, el material genético ajeno acabaría por acumular suficientes mutaciones como para derivar en inofensivo. Realmente, la gran mayoría de las copias actuales de esos elementos repetidos presentan muchas muta-

ciones, o carecen de largos tramos presentes en el original, y permanecen quietas en su sitio. Aunque sabemos que la secuencia de unas pocas de ellas está bastante intacta, manteniendo así su capacidad para copiarse a sí mismas e insertarse en otro sitio, al azar. Al hacerlo, pueden interrumpir la secuencia de un gen normal y provocar una disfunción genética que surge "*de novo*" (aparece en un recién nacido sin que se detecte en sus progenitores). Por fortuna, tales casos, aunque reales, son muy raros. Entre otras razones, porque escogiendo al azar un sitio para integrarse en el océano genómico humano, es improbable que el ADN saltarín acierte con alguno de los dispersos islotes funcionales, siendo mucho más probable que aterrice en otro elemento repetido, quizás otra copia de sí mismo. En realidad, casos de "ADN parásito de ADN parásito" no son raros en nuestro genoma.

Para un genético, la prueba más cierta de función de un tramo de ADN es que su ausencia, o alteración por mutación, produzca en el individuo algún efecto reconocible y repetible. Por razones obvias, no es posible manipular genomas humanos y comprobar qué consecuencias tiene la eliminación de una o varias de las secuencias repetidas. Pero contando ahora con la secuencia genómica de muchas personas, se constata una notable variación individual en el número y posición de esas secuencias, sin efecto aparente alguno. La citada manipulación sí se ha realizado en otros organismos, como los ratones, cuyo genoma también contiene secuencias repetidas, sin que en

casi ningún caso se haya detectado efecto alguno. Así pues, el ADN repetido (más del 50 % del genoma, recuerdo) parece carecer de función alguna en la creación de un individuo. Otra cosa es caer en consideraciones teleológicas, evolutivamente inaceptables, y considerar que sirve de diana amortiguadora de eventuales impactos de ADN parásito, o como materia prima para generar novedosos genes futuros, mediante la acumulación de mutaciones al azar.

Otro argumento contra las conclusiones del proyecto ENCODE es estrictamente evolucionista. La idea es sencilla. Por diversos motivos que obviaré aquí, el material genético de todo ser vivo está inevitablemente sometido a variaciones más o menos al azar. Si tales variaciones se produjeran en un tramo de ADN útil y afectaran negativamente a la función correspondiente, más pronto o más tarde serían eliminadas por un modo de selección natural que llamamos negativa o purificadora. Tal restricción de las posibilidades de variación al azar de un tramo de ADN funcional es la causa de la ya repetida conservación de los ARNs ubicuos, o de la conservación de las secuencias de aminoácidos que reconocemos en las proteínas que ejercen la misma función en distintas especies.

Existe otro tipo de selección natural, que llamamos positiva (creativa, podría decirse), que tiene el efecto contrario, es decir, que actúa acelerando la incorporación de variaciones a un tramo de

ADN. Es este tipo de selección el responsable de la aparición de nuevas unidades funcionales a lo largo de la evolución. Ni uno ni otro tipo de selección se produce en un tramo de ADN inservible, cuya frecuencia de cambio a lo largo del tiempo, su tasa de evolución, es constante y depende directamente de la tasa de mutación. Un tipo de evolución que llamamos "neutral". Así pues, el criterio evolucionista para decidir que un tramo de ADN es funcional es que su secuencia ofrezca señales de conservación o de selección positiva. Ello puede establecerse comparando la secuencia de ese tramo con la del tramo homólogo de otras especies más o menos alejadas evolutivamente, según estemos interesados en identificar unidades funcionales aparecidas hace más o menos tiempo. Sin entrar en detalles de procedimiento, diré que comparando nuestro genoma con el de los primates filogenéticamente más cercanos a nosotros, o incluso comparando entre sí el genoma de más de mil personas, no más allá del 15 % muestra el grado exigido de conservación o de selección positiva. Se incluyen ahí, desde luego, los genes de proteínas y ARNs funcionales ya conocidos. El resto, formado por ADN repetido e incluso buena parte del ADN no repetido, evoluciona de forma neutral. Buena noticia, en realidad, para nuestro deseo de identificar todas y cada una de las unidades funcionales de nuestro genoma, responsables, por tanto, de nuestra biología normal y de nuestras disfunciones genéticas. De los 3.000 millones de letras de nuestro genoma, podemos ol-

vidarnos de unos 2.500 millones y concentrar nuestro esfuerzo investigador en los 500 millones restantes.

Se comprende que el término "inútil", y no digamos el de "basura", repugne a algunos, ardientes creyentes en el esmero perfeccionista de la selección darwiniana, que debería conducir a la eliminación de todo ADN inservible. Existe la selección darwiniana, como demuestra sobradamente la extraordinaria conservación, o señales de selección positiva, de tantas secuencias de ADN, pero no tal esmero perfeccionista, que no es más que una antropocéntrica construcción ideológica. Termino con una sarcástica consideración de T. Ryan Gregory (citado en Graur *et al.*, 2013): "Pido a los que creen que cada letra de un genoma debe tener una función que se hagan la siguiente pregunta: ¿Por qué necesita una cebolla un genoma cinco veces más grande que el nuestro?"

Muchas gracias.

Nota bibliográfica

Las consideraciones de este discurso están extraídas de mi lectura de algunos trabajos originales y varias revisiones que profundizan mucho más en un tema que no es de mi especialidad. Para aquellos interesados, incluyo aquí las referencias sólo de algunas de las revisiones más recientes, en las que encontrarán referencias a numerosos trabajos originales.

Graur, D. *et al.* (2013). On The Immortality of Television Sets: “Function” in the Human Genome According to the Evolution-Free Gospel of ENCODE. *Genome Biol. Evol.*, **5**: 578-590.

Doolittle, W. F. (2013) Is junk DNA bunk? A critique of ENCODE. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**: 5294-5300.

Haerty, W. y C. P. Ponting (2014). No Gene in the Genome Makes Sense Except in the Light of Evolution. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* Doi: 10.1146/annurev-genom-090413-025621.

Kellis, M. *et al.* (2014). Defining functional DNA elements in the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**: 6131-6138.

