

# GENES, GENOMAS Y CÓDIGOS

## REVISANDO LA POLISEMIA DE TÉRMINOS CLAVE

EVELYN FOX KELLER

¿Qué es el genoma, el conjunto de los genes de un organismo o el de su ADN? ¿Es la genética el estudio de los genes o el de la herencia? ¿Es el código genético el mecanismo que traduce la secuencia nucleotídica a una secuencia de aminoácidos o al fenotipo? ¿Se refiere la «información genética» a las secuencias que codifican proteínas o a todas las secuencias de ADN? Cada una de estas preguntas surge de la unión entre un significado concreto y otro abierto y ambiguo. Esta fusión crea la ilusión de que la ambigüedad del término abierto se ha resuelto y, por lo tanto, de que se ha cerrado la brecha entre la promesa y el logro real. Sin embargo, a pesar del impresionante progreso de la biología molecular, seguimos sin tener una explicación adecuada de cómo se organizan las proteínas para convertirse en organismo.

Palabras clave: código, texto cifrado, dogma central, información genética, genes y genoma.

En un comentario reciente que celebraba el actual estado (o, como él mismo apuntaba, las actuales lagunas) de nuestra comprensión del ADN, Philip Ball, exeditor de *Nature*, apuntaba:

El sesenta aniversario del descubrimiento de la estructura molecular del ADN, celebrado esta semana, conmemora justamente cómo Francis Crick, James Watson y sus colaboradores iniciaron la «era genómica» al revelar la forma en que se codifica la información hereditaria en la doble hélice. Sin embargo, la descripción convencional [...] es tan engañosa como la descripción popular de la propia función de los genes de traducir la secuencia de ADN a proteínas y, finalmente, a las características observables de un organismo, a su fenotipo.

(Ball, 2013, p. 419)

Un poco más adelante añadía:

A un estudiante que tome como referencia los libros de texto sobre genética y evolución, se le podría perdonar que pensara que el «dogma central» ideado por Crick y otros en la década de 1960 –en el que la información fluye de forma lineal e identificable desde la secuencia de ADN al ARN mensajero y de ahí a la proteína, para acabar manifestándose como fenotipo– sigue siendo el fundamento sólido sobre el que se construye

la revolución genómica. De hecho, más bien parece ser víctima de ella.

(Ball, 2013, p. 419)

En otras palabras, celebramos la revelación de Watson y Crick de «la forma en que se codifica la información hereditaria en la doble hélice» mientras admitimos, al mismo tiempo, la naturaleza totalmente confusa de la «descripción convencional» de su descubrimiento, una descripción «tan engañosa como la descripción popular de la propia función de los genes».

Pero, ¿qué es lo que resulta tan engañoso, exactamente? Ball nos ofrece, en realidad, dos descripciones; una a la que se refiere como convencional, y la otra como popular; una es una afirmación sobre la información hereditaria, la otra una afirmación sobre el código genético. No son lo mismo. Entonces, ¿por qué unas descripciones tan «engañosas» se perpetúan rutinariamente en la enseñanza de la biología molecular?

Parte de la respuesta a esta pregunta la podemos encontrar en la repetición de esta ambigüedad a lo largo del discurso de la biología molecular (precedido por un grupo paralelo de ambigüedades en el discurso de

**«A PESAR DEL  
IMPRESIONANTE  
PROGRESO DE LA BIOLOGÍA  
MOLECULAR, SEGUIMOS SIN  
TENER UNA EXPLICACIÓN  
ADECUADA DE CÓMO SE  
ORGANIZAN LAS PROTEÍNAS  
EN UN ORGANISMO»**

la genética clásica) que se ha utilizado durante sesenta años para sostener y, al mismo tiempo, oscurecer lo que Ball ahora considera confuso. Comienzo con las dos descripciones que invoca Ball: *a)* la secuencia de ADN codifica proteínas, las cuales forman en última instancia las características observables de un organismo, o fenotipo. En la jerga popular, el ADN crea el ARN, el ARN crea las proteínas y las proteínas nos crean a nosotros; *b)* la información hereditaria está codificada en la doble hélice.

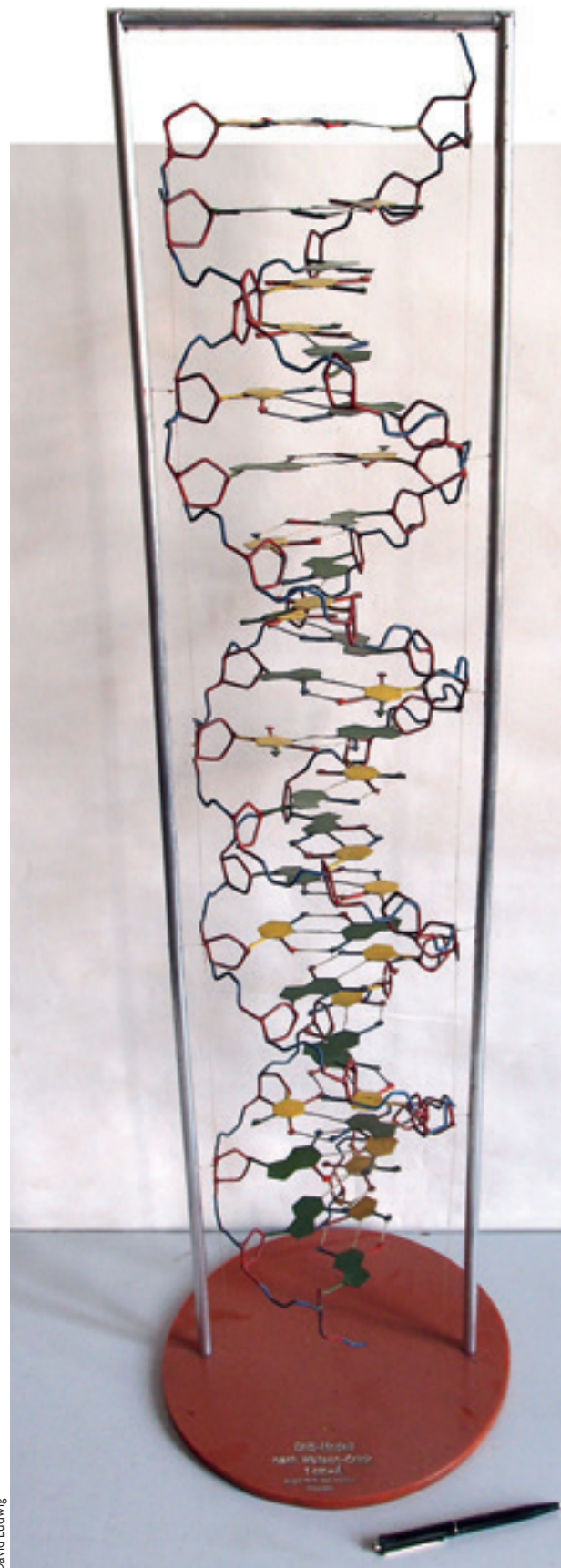
El concepto de codificación es parte importante de ambas descripciones. En la primera, el significado de *codificar* (o *cifrar*) es bastante claro. Deriva de la telegrafía y la criptografía y es, de hecho, la primera definición que ofrece el diccionario: codificar es «traducir a un cifrado o código; expresar información mediante un código. Coloquialmente, “cifrar”» (*Oxford English Dictionary*, s. f.). Como en el código Morse. En efecto, Crick fue muy claro en cuanto a que este era el sentido en el que utilizaba el término *codificar* en su hipótesis de secuenciación. «Código genético» se refería al proceso de traducción desde un texto escrito en las secuencias nucleotídicas a uno escrito en las secuencias de aminoácidos. Por otro lado, también distinguió cuidadosamente la hipótesis de secuenciación de lo que él llamó el dogma central: la hipótesis de que «una vez que la información ha entrado en una proteína, ya no puede salir»<sup>1</sup>.

La decodificación del código genético fue un logro enorme en la historia de la biología y bien merece ser celebrado. Quizás sea más sorprendente en el caso del dogma central, al menos tal y como lo entendía Crick. Además, nada parece sugerir que ninguna de estas dos afirmaciones sean engañosas. Por lo tanto, ¿qué es entonces lo que acaba por desorientar al lector?

La dificultad a la que se refiere Philip Ball aparece cuando la gente habla sobre la información hereditaria codificada en la doble hélice, puesto que, en esta formulación, se hace referencia a otro sentido de la palabra *codificar*, el de la información requerida no para un grupo de proteínas, sino para un organismo. Más en el sentido del *texto cifrado* de Schrödinger, una noción que precede quince años al concepto de código de Crick; es decir, tal y como escribió el propio Schrödinger, en el sentido de que:

Cada dotación completa de cromosomas contiene toda la clave; de este modo, por regla general son dos copias de ésta las que encontramos en el óvulo fertilizado, el cual

<sup>1</sup> *Ideas on Protein Synthesis* (1956), recogidas en Francis Harry Compton Crick Papers en los archivos de la Wellcome Library for the History and Understanding of Medicine. Consultado en <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/ResourceMetadata/SCBBFT>



David Ludwig

En los primeros días de la genética, no habría existido una razón obvia para cuestionar que el estudio de la genética no era el estudio de los genes. La imagen muestra un modelo de ADN en la colección del Museo Botánico Geifswald (Alemania).

constituye el primer estadio del individuo futuro. Al decir que la estructura de las fibras de los cromosomas son un texto cifrado queremos significar que la inteligencia absoluta, imaginada por Laplace, para la que cualquier relación causal sería evidente, podría averiguar, partiendo de su estructura, si de un huevo, bajo determinadas condiciones, se desarrollaría un gallo negro o una gallina moteada, una mosca o una planta de maíz, un rododendro, un escarabajo, un ratón, o una mujer.

(Schrödinger, 1944, p. 21)

Pero también reconoció:

[...] el término clave, o texto cifrado, es demasiado limitado. Las estructuras cromosómicas son al mismo tiempo los instrumentos que realizan el desarrollo que ellos mismos pronostican. Representan tanto el texto legal como el poder ejecutivo; para usar otra comparación, son a la vez los planos del arquitecto y la mano de obra del constructor.

(Schrödinger, 1944, p. 22)

En otras palabras, a diferencia del código Morse, Schrödinger no pudo explicar lo que *es* un texto cifrado. Su significado tenía, necesariamente, que permanecer abierto, caracterizado no por lo que es sino por lo que se espera que haga, por la respuesta que se espera que proporcione. La pregunta que surge es la siguiente: ¿se trata de dos descripciones diferentes, una referida a la información hereditaria y la otra a la información secuencial, una al texto cifrado hereditario y la otra al código genético? ¿O son dos versiones diferentes de la misma descripción, unidas por un vocabulario común? Mi opinión es que se trata de dos descripciones distintas, que ambas cumplen una función crucial para la biología molecular y que lo que Ball considera engañoso es mezclarlas en una sola.

Pero esta dualidad no se limita al significado de código. De hecho, se repite prácticamente en todos los términos nuevos incorporados por la biología con la revolución molecular. No es de extrañar que las mismas fusiones se repitan en los enlaces que se suponen entre los genes, la información, los códigos y el texto cifrado. Tomemos, por ejemplo, la propia referencia de Ball al «dogma central» de Crick de que «la información fluye de forma lineal e identificable desde la secuencia de ADN al ARN mensajero y de ahí a la proteína, para acabar manifestándose como fenotipo», que combina con la propia visión de Crick del dogma central de que «una vez que la información ha entrado en una proteína, ya no puede salir». La diferencia,

concretamente la conexión entre una lista de proteínas y el fenotipo de un organismo, es crucial, y también el centro neurálgico de la mayoría de patinazos graves en el discurso de la genética molecular. Por ejemplo, ¿es el genoma el conjunto de los genes de un organismo o de su ADN? ¿Es la genética el estudio de los genes o de la herencia? ¿Es el código genético el mecanismo que traduce la secuencia nucleotídica a una secuencia de aminoácidos o al fenotipo? ¿Se refiere el dogma central a la información de las proteínas o del fenotipo? De igual manera, ¿se refiere la «información genética» a las secuencias que codifican proteínas o a todas las secuencias de ADN?

Cada una de estas preguntas surge de una mezcla de significados, de la unión entre un significado concreto y otro abierto y ambiguo. Esta fusión crea la ilusión de que la ambigüedad del término abierto se ha resuelto

y, por lo tanto, de que se ha cerrado la brecha entre la promesa y el logro real. Sin embargo, el hecho es que, a pesar del impresionante progreso de la biología molecular, seguimos sin tener una explicación adecuada de la forma en que se organizan las proteínas en un organismo.

Cabe destacar dos puntos. El primero es que estas fusiones no son casuales, sino sistemáticas. El segundo es su simultánea

transparencia y opacidad. Una vez identificados ambos puntos, parece claro como el agua, cualquiera lo puede entender; el reconocimiento no depende de una maestría particular ni de los nuevos descubrimientos. No obstante, como moda o costumbre crónica estas vacilaciones entre un conjunto de significados y otro se han mantenido durante cincuenta años, se ha instalado de tal manera que se ha hecho invisible a efectos prácticos para la mayoría de lectores de la literatura biológica.

Para mí, las preguntas más importantes son: ¿Cómo han afectado estas confusiones a la trayectoria de la investigación en biología molecular? ¿Y qué hace posible ahora que Ball pueda escribir que la «descripción convencional es tan engañosa como la descripción popular de la función misma de los genes»? Para abordar estas cuestiones, me centraré en la ecuación tácita que subyace en la propia definición de genética; es decir, la ecuación de la totalidad de los genes de un organismo con sus genomas, sus cromosomas y su genética —una ecuación heredada directamente del lenguaje más antiguo de la genética clásica, que ha sido la esencia del discurso de la biología molecular desde su comienzo.

**«¿ES EL GENOMA  
EL CONJUNTO DE LOS  
GENES DE UN ORGANISMO  
O EL DE SU ADN? ¿ES LA  
GENÉTICA EL ESTUDIO DE  
LOS GENES O EL DE LA  
HERENCIA?»**

■ GENES, GENOMAS Y ADN BASURA<sup>2</sup>

En los primeros días de la genética, no habría existido una razón obvia para cuestionar que el estudio de la genética no era el estudio de los genes. De hecho, la frecuente asociación entre genes y mutaciones en la literatura especializada sugiere la expectativa de que no existía un lugar cromosómico en el que pudieran aparecer mutaciones hereditarias. Pero a partir de la década de 1970, especialmente a medida que la atención se centraba en el estudio de los organismos eucarióticos y el estudio de la regulación asumía una importancia creciente para dicha ciencia, la relación entre genes y genética comenzó a ser menos directa. En la medida en que la regulación es una propiedad del ADN, es genética, por supuesto, pero, ¿es siempre atribuible a los genes? Claramente, la respuesta depende de lo que se entiende por la palabra *gen*, pero, entendiendo la palabra en su sentido más común, la pregunta es: ¿Se puede atribuir siempre la regulación a las secuencias de codificación de proteínas?

Una objeción a la equivalencia entre genes y material genético llegó por una serie de descubrimientos de fragmentos considerables de secuencias de ADN no codificante de proteínas («no génico» o «extra») en genomas eucarióticos. Son especialmente importantes los descubrimientos de (1) grandes cantidades de ADN repetitivo y, más tarde, de transposones; (2) la relación, muy variable, entre la cantidad de ADN de un organismo y su complejidad; y (3) genes interrumpidos (secuencias codificantes de proteínas interrumpidas por intrones no codificantes). Sin embargo, la objeción perdió el filo rápido, debido a la designación de ese ADN como «basura» (Ohno, 1972). A partir de 1980, con la aparición de dos artículos extraordinariamente influyentes que se publicaron juntos en *Nature* (Doolittle y Sapienza, 1980; Orgel y Crick, 1980), parece que la idea de «ADN basura» echó raíces.

Orgel y Crick tomaron prestada la noción de ADN egoísta de Richard Dawkins y explicaron el uso que hacían del término:

[...] en un sentido más amplio, que pueda referirse no solo al ADN claramente repetitivo, sino también a algunas otras secuencias de ADN que parecen no tener función alguna, o tener una función poco importante, como gran parte del ADN de los intrones de genes y parte de las secuencias de ADN entre genes [...] Se ha extendido la convicción de que gran parte de este ADN es «basura». En otras palabras, que tiene poca especificidad y no implica apenas ninguna ventaja selectiva para el organismo...

(Orgel y Crick, 1980, p. 604)

<sup>2</sup> Un repaso más completo de esta historia se puede consultar en Keller, 2014.



Bohringer

Los humanos han sofisticado especialmente sus capacidades perceptuales, que les permiten responder a una amplia gama de señales complejas –visuales, auditivas, lingüísticas y emocionales o de comportamiento– presentes en su entorno. La investigación reciente ha empezado a mostrar que las respuestas a estas señales fundamentalmente sociales también alcanzan el nivel de la expresión de los genes.

Hasta principios de la década de 1990, la suposición de que grandes cantidades del ADN no codificante presente en los organismos eucarióticos «apenas cumplían función alguna», de que no contribuían en nada a su fenotipo y, por consiguiente, podían ser ignoradas se mantuvo relativamente incontestable. A todo efecto práctico, todavía podríamos pensar en los genomas (o, al menos, en las partes interesantes de los genomas) como una colección de genes. En efecto, cuando el Proyecto Genoma Humano (PGH) anunció por primera vez su intención de secuenciar el genoma humano completo, una parte importante de las críticas se basaron en esta suposición. Por ejemplo, Bernard Davis se quejaba de que:

La secuenciación ciega del genoma también puede ayudar a descubrir nuevos genes [...] pero no sería un proceso eficiente. De promedio, haría falta abrirse paso entre uno o dos millones de bases «basura» para encontrar una secuencia interesante.

(Davis, 1990, p. 343)

De forma similar, Robert Weinberg sostenía:

El difícil problema surge en la siguiente etapa del proyecto, su segundo objetivo, que implicará determinar la



John Goode

secuencia completa de ADN de nuestro propio genoma y el de unos cuantos más. Aquí uno sí que podría plantear preguntas, puesto que no resulta obvio si la mayor parte de esta información tendrá utilidad para alguien. El problema surge porque más del 95 % de nuestro genoma contiene bloques secuenciales que parecen tener poca o ninguna información biológica. [...] En gran parte, este vasto desierto genético promete pocas gemas ocultas.

(Weinberg, 1991, p. 78)

Las suposiciones de Weinberg fueron ampliamente compartidas por la comunidad de la biología molecular e, inevitablemente, tuvieron consecuencias. Tomemos, por ejemplo, el trabajo en genética médica. Durante décadas, los genetistas médicos solían considerar la significación de las mutaciones en el ADN no codificante exclusivamente en términos de su valor para identificar a los principales agentes de interés, es decir, los genes responsables de enfermedades. Así, por ejemplo, las descripciones oficiales del objetivo del International HapMap Project (lanzado en 2003) confunden sistemáticamente la «variación de la secuencia de ADN» (cuando se da) con

**«LA DECODIFICACIÓN DEL  
CÓDIGO GENÉTICO FUE  
UN LOGRO ENORME EN LA  
HISTORIA DE LA BIOLOGÍA  
Y BIEN MERECE SER  
CELEBRADO»**

los «genes» de enfermedades, y prometen «desarrollar una base de datos pública que ayude a los investigadores a encontrar genes que se asocian con la salud humana y la enfermedad» (The International HapMap Consortium, 2004, p. 468).

Se puede contar una historia similar sobre cómo se ha descuidado el estudio del ADN no codificante (no génico) en la evolución molecular. Por razones en parte técnicas y en parte conceptuales, el trabajo de los biólogos evolucionistas se ha centrado tradicionalmente en cambios en las secuencias de ADN que codifican proteínas, con conclusiones basadas en la suposición de que esas secuencias se pueden tomar como una representación del genoma completo. Pero estos descuidos –en la genética médica, en las implicaciones

médicas del ADN no génico, en la biología evolutiva– se pueden contar ahora solo porque las suposiciones en que se basaban ya se han empezado a percibir y, por lo tanto, a cuestionar. Entonces, ¿qué ocurrió para que esto fuera posible, es decir, para que el artículo de Ball fuera posible?

El lanzamiento en 1990 del PGH bien podría haber sido el momento más significativo en la

investigación de la relación entre genes y *genomas*. El ascenso de la genómica ha desbaratado nuestro punto de vista sobre el genoma, que ya no es una mera colección de genes. Fueron especialmente chocantes los descubrimientos de cuán pocos genes contenía el genoma humano, y de cuán pequeña era la porción de la estructura del genoma dedicada a secuencias de codificación de proteínas. En un artículo de revisión publicado en 2004, John Mattick mostraba la proporción de ADN no codificante en el total del ADN genómico como una función creciente de la complejidad del desarrollo, y estimaba que la proporción era de un 98,5 % para humanos. La pregunta obvia es: ¿para qué sirve todo ese ADN no codificante? ¿Puede ser todo basura?

La noción de ADN basura se acomoda con soltura al punto de vista clásico de los genomas como colecciones de genes. Pero el aumento de datos genómicos ha llevado esta idea a un punto de ruptura. En 2003, se comenzó a utilizar una nueva metáfora, una que ahora ya ha reemplazado en gran medida a la antigua (Gibbs, 2003). En lugar de «basura», el ADN no génico se ha convertido en «la materia oscura del genoma».

Aquel fue también el año en que se formó el consorcio de investigación ENCODE (Encyclopedia Of DNA Elements), encargado de la tarea de identificar todos los elementos funcionales del genoma humano.



El ascenso de la genómica ha desbaratado nuestro punto de vista del genoma, que ya no es una mera colección de genes. En la imagen, secuencia de ADN que puede verse en el Museo de la Ciencia de Londres.

Los primeros resultados se publicaron en *Nature* en 2007, y acabaron con la hipótesis de que el ADN no codificante no tenía una función orgánica. Confirmaron que el genoma humano se «transcribe en general» incluso cuando no es codificante; que las transcripciones resultantes están implicadas en formas y niveles de regulación genética insospechados hasta este momento; que las secuencias regulatorias del ARN no codificante pueden superponerse a las secuencias que codifican proteínas, o que pueden estar muy separadas de las secuencias codificantes; y que las secuencias no codificantes a menudo se conservan con fuerza en la evolución.

El mensaje final está claro. La genética no se ocupa únicamente de los genes y de lo que codifican. También se ocupa de cómo se transcriben, se unen y se traducen a secuencias de aminoácidos las secuencias de ADN que dan lugar a las proteínas, en las cantidades apropiadas y en el momento y lugar preciso; sobre cómo estas, una vez ensambladas en proteínas, navegan o se transportan a los lugares en que se necesitan y en el momento correcto, etc. Todo esto requiere un grado de coordinación que solo ahora comenzamos a vislumbrar. Las transcripciones del ARN no codificante del 98-99% restante del genoma resulta ser esenciales, entre otras cosas, para la regulación de la transcripción, para la unión alternativa, las dinámicas cromosómicas y la memoria epigenética. Incluso están implicadas en la creación de otras transcripciones de ARN y en la modulación de la configuración de las redes regulatorias que forman estas transcripciones. En definitiva, proporcionan los medios por los cuales la expresión de los genes puede responder tanto a contextos ambientales inmediatos como a los de gran distancia y adaptarse adecuadamente.

La adaptación no requiere una alteración directa de secuencias de ADN: las señales ambientales desencadenan una amplia variedad de cascadas de transducción de señal que llevan de forma rutinaria a la adaptación a corto plazo. Además, al prestar la posibilidad de transmisión intergeneracional a estas adaptaciones, la memoria epigenética funciona extendiendo la adaptación de corto a largo plazo. Como explica Mattick:

La habilidad de editar ARN [...] sugiere que no solo las proteínas sino también –y quizás de forma más importante– las secuencias regulatorias se pueden modular en respuesta a las señales externas y que esta información



National Institute Cancer / Daniel Sone

Además de proporcionar la información necesaria para construir un organismo, el genoma también proporciona una cantidad enorme de información que le permite adaptarse y responder al entorno en que se encuentra. Arriba, un investigador trabaja con una muestra de ADN en el laboratorio.

**«LA INVESTIGACIÓN  
ACTUAL NECESITA UNA  
REFORMULACIÓN MÁS  
RADICAL Y, EN GRAN PARTE,  
CENTRAR SU ATENCIÓN  
EN CARACTERÍSTICAS QUE  
NO ESTABAN PRESENTES  
EN NUESTRO MARCO  
CONCEPTUAL»**

puede repercutir en la memoria epigenética gracias a las modificaciones de cromatina dirigidas por ARN

(Mattick, 2010, p. 551)

Finalmente, las señales ambientales no se limitan a simples estímulos físicos y mecánicos que tienen una influencia directa: los organismos con sistemas nerviosos centrales tienen receptores para formas de percepción que son más complejas y de más largo alcance. Los humanos han sofisticado especialmente sus capacidades perceptuales, que les permiten responder a una amplia gama de señales –visuales, auditivas, lingüísticas y emocionales o de comportamiento– complejas presentes en su entorno. La investigación reciente ha empezado a mostrar que las respuestas a estas señales fundamentalmente sociales también se extienden hasta el nivel de la expresión de los genes.

## ■ CONCLUSIÓN: ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE?

La diferencia entre una colección de secuencias que codifican proteínas y el conjunto de material genético (o ADN) de un organismo es enorme e importante. Por supuesto, la extensión de esta importancia es objeto de debate: en particular, la atribución de funcionalidad del proyecto ENCODE a prácticamente todas las secuencias transcritas se ha discutido acaloradamente. Pero casi nadie afirmaría hoy en día que el ADN no codificante carece de función. Las cuestiones que se debaten son qué tipos de funciones (y en qué profundidad) dependen del ADN no codificante, y qué implicaciones tiene dicha atribución. Una respuesta relativamente conservadora es simplemente renombrar todas las secuencias transcritas de ADN como genes, intentando así agarrarse a la concepción de estas entidades (y por lo tanto de los genomas) como agentes formales efectivamente autónomos que contienen el esquema para la vida de un organismo —es decir, toda la información biológica necesaria para construir un organismo vivo.

Pero la investigación actual necesita una reformulación más radical y, en gran parte, centrar su atención en características que no estaban presentes en nuestro marco conceptual. Además de proporcionar la información necesaria para construir un organismo, el genoma también proporciona una cantidad enorme de información que le permite adaptarse y responder al entorno en que se encuentra. Y es una suerte, puesto que, sin esa habilidad, ¿cómo podríamos desarrollarnos y mantenernos los organismos ante las vicisitudes del entorno?

En lugar de como un conjunto de genes que inician las cadenas que causan la formación de rasgos, el genoma se describe mejor actualmente como un sistema reactivo extremadamente sensible —un mecanismo para regular la producción de proteínas específicas en respuesta a las señales constantemente cambiantes que recibe de su entorno—. Las señales que proceden de su entorno intracelular las detecta de manera inmediata, pero estas, a su vez, reflejan la entrada de estímulos desde el entorno externo a la célula y al organismo.

Los humanos son sistemas especialmente reactivos, y lo son a cualquier nivel con el que son capaces de interactuar: cultural, interpersonal, celular e, incluso, genético. Hemos entendido desde hace mucho tiempo que los organismos interactúan con su entorno, que las interacciones entre genética y entorno, entre biología y cultura, son esenciales para convertirnos en lo que somos. Lo que parece mostrar la investigación en genómica es que, a todos los niveles, la propia biología está constituida por esas interacciones, incluso a nivel

genético. Si gran parte de lo que hace el «genoma» es responder a las señales de su entorno, entonces carece de sentido dividir las influencias en el desarrollo en dos categorías (genéticas y ambientales).

Sin embargo, una reformulación como esta nos deja una pregunta obvia: si el genoma responde así a su entorno, ¿cómo puede ser tan fiable el proceso de desarrollo? Esta es una pregunta de importancia capital para la biología, y se hace cada vez más evidente que debemos buscar la respuesta no solo en la estabilidad (secuencial) estructural del genoma, sino en la relativa constancia de los estímulos ambientales y de la estabilidad dinámica de todo el sistema (Keller, 2000). Los genomas son sensibles, pero no infinitamente; la gama de posibles respuestas está seriamente restringida tanto por la dinámica organizativa del sistema en el que se encuentran como por su propia estructura. ☺

## REFERENCIAS

- Ball, P. (2013). DNA: Celebrate the unknowns. *Nature*, 496, 419–420. doi: 10.1038/496419a
- Davis, B. D. (1990). The human genome and other initiatives. *Science*, 249, 342–343.
- Doolittle, W. F., & Sapienza, C. (1980). Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature*, 284, 601–603. doi: 10.1038/284601a0
- Gibbs, W. W. (2003). The unseen genome: Gems among the junk. *Scientific American*, 289, 46–53. doi: 10.1038/scientificamerican1103-46
- Keller, E. F. (2000). *The century of the gene*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Keller, E. F. (2014). From gene action to reactive genomes. *The Journal of Physiology*, 592(11), 2423–2429. doi: 10.1113/jphysiol.2014.270991
- Mattick, J. S. (2004). RNA regulation: A new genetics? *Nature Reviews Genetics*, 5, 316–323. doi: 10.1038/nrg1321
- Mattick, J. S. (2010). RNA as the substrate for epigenome-environment interactions: RNA guidance of epigenetic processes and the expansion of RNA editing in animals underpins development, phenotypic plasticity, learning, and cognition. *Bioessay*, 32, 548–552. doi: 10.1002/bies.201000028
- Ohno, S. (1972). So much “junk” DNA in our genome. *Brookhaven Symposium in Biology*, 23, 336–370.
- Orgel, L. E., & Crick, F. H. (1980). Selfish DNA: The ultimate parasite. *Nature*, 284(5757), 604–607. doi: 10.1038/284604a0
- Oxford English Dictionary. (s. f.) Code. En McPherson, F. (Ed.), *Oxford English Dictionary Online*. Consultado en <http://www.oed.com/view/Entry/35578?rskey=ppAXGm&result=1#eid>
- Schrödinger, E. (1944). *What is life?* Cambridge: Cambridge University Press.
- The ENCODE Project Consortium. (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 447, 799–816. doi: 10.1038/nature05874
- The International HapMap Consortium. (2003). The International HapMap Project. *Nature*, 426, 789–796.
- The International HapMap Consortium (2004). Integrating ethics and science in the International HapMap Project. *Nature Reviews Genetics*, 5, 467–475. doi: 10.1038/nrg1351
- Weinberg, R. A. (1991). The human genome initiative. There are two large questions. *The FASEB Journal*, 5, 78.

**Evelyn Fox Keller.** Profesora emérita de Historia y Filosofía de la Ciencia en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT, EEUU). Es autora de libros como *The century of the gene* (Harvard University Press, 2000), *Making sense of life: Explaining biological development with models, metaphors and machines* (Harvard University Press, 2002) y *The mirage of a space between nature and nurture* (Duke University Press, 2010).