

LA TRANSFORMACIÓN DE LA EVOLUCIÓN

Máximo Sandín

Departamento de Biología. Universidad Autónoma de Madrid

*Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural. Sección Biológica.
Tomo 100(1-4), 139-167. 2005*

Resumen

La Biología se encuentra en una situación que resulta contradictoria, no sólo con las reglas más básicas de la práctica científica, sino con el más elemental sentido común. Los progresos en el conocimiento de la naturaleza, el control y la regulación de la información genética han puesto de manifiesto unos fenómenos de una enorme complejidad. Unas redes de interacciones radicalmente diferentes de las antiguas concepciones elaboradas a partir de inferencias indirectas y suposiciones derivadas del desconocimiento de los procesos subyacentes a la construcción y variabilidad de los organismos. Sin embargo, en las revistas científicas y en el ámbito académico se continúan empleando los términos, conceptos e interpretaciones de los fenómenos biológicos basados directamente en las antiguas simplificaciones, que se han mostrado definitivamente erróneas, como si fueran “descripciones objetivas de la realidad”.

La incongruencia que resulta de intentar explicar hechos de una gran complejidad mediante conceptos elaborados para explicar procesos muy simples sólo puede conducir a nuestra disciplina a una gran confusión.

Ante esta situación, parece razonable insistir en la necesidad de elaborar una base teórica sustentada en datos reales (no en hipótesis), que sea capaz de integrar y explicar coherentemente, científicamente, los fenómenos y los procesos biológicos pasados y, como consecuencia, haga posible una mejor comprensión de los actuales.

Palabras clave: Evolución, genética, virus, elementos móviles.

THE TRANSFORMATION OF EVOLUTION

Abstract

Biology is facing a contradictory situation, not only in relation with the most basic scientific rules, but with the most elementary common sense. Progress in understanding the nature, control and regulation of genetic information has revealed processes of enormous complexity. An interactive network radically different from the old conception, which was based on indirect inferences and assumptions derived from the lack of knowledge of the rationale behind the construction and variability of organisms.

However, terms, concepts and interpretations directly based in old simplifications (proved to be definitely erroneous) are still used as “objective descriptions of reality” inside the academy and in scientific journals.

The incongruity resulting from try to explain facts with a huge complexity by means of concepts elaborated to explain very simple process only can lead to our discipline into a big confusion.

At this point it seems reasonable to insist in the need of a new theoretical framework, not founded on hypothesis but on real data. A theoretical framework able to coherently integrate, and scientifically explain, the biological processes of the past and therefore, able to provide a better understanding of the present ones.

Keywords: Evolution, genetics, virus, mobile elements.

Es más fácil desintegrar un átomo que un preconcepto.

Albert Einstein (1879-1955)

El fin del principio

A juzgar por los editoriales, comentarios y noticias de las más prestigiosas revistas científicas, no parece excesivo concluir que la Biología se encuentra en el momento más trascendental y prometedor de su historia desde su nacimiento como disciplina científica, es decir, desde que se concibió como un conjunto de conocimientos articulados en torno a una base teórica unificadora capaz de explicarlos e interrelacionarlos.

Durante los pasados diez años, pero especialmente en los dos últimos, se han producido descubrimientos sobre la naturaleza, el control y la regulación de la información genética que, por fin, nos van a permitir a los biólogos sustituir una base teórica (la Teoría Sintética de la evolución) elaborada sobre asunciones, suposiciones e hipótesis inferidas de lo que constituía una “caja negra” (el desconocimiento de los fenómenos subyacentes a la variabilidad biológica observable) por una verdadera teoría científica, es decir, formulada a partir de hechos y procesos verificables experimentalmente. Una base teórica que nos pueda permitir, si no establecer predicciones de una extremada precisión, al menos, profundizar realmente en la comprensión del cómo y el porqué de fenómenos biológicos (especialmente, “los hechos fundamentales de la evolución”) cuyas supuestas explicaciones han constituido para muchos científicos de gran prestigio (Grassé, 1977; Crick, 1981; Eldredge, 1985; Lewontin, 1993) una fuente de insatisfacción y de discrepancias, sólidamente argumentadas pero sepultadas por las “creencias mayoritarias” y nunca resueltas, que han llevado a la Biología a un penoso estado de inconsistencia (más aún, inexistencia) teórica.

Con lo que se anunció como la finalización de la secuenciación de lo que se consideraba los genomas completos, (es decir, los genes codificadores de proteínas), especialmente los de organismos multicelulares, se pusieron de manifiesto unos fenómenos que han sido, con frecuencia, calificados por sus propios descubridores de “sorprendentes” o de “no consistentes con lo asumido previamente”: La extremada conservación de secuencias génicas fundamentales entre organismos muy distantes filogenéticamente, la ausencia de correlación entre la complejidad de los organismos y el número de genes codificadores de proteínas, los variados y sofisticados procesos de regulación de la expresión génica... han modificado de una forma radical el concepto de información genética. Así lo resume E. Pennisi (2004) desde la revista *Science*: *Los genes, piedra angular del desarrollo y funcionamiento de los organismos, no pueden explicar por sí solos qué hace a las vacas vacas y maíz al maíz. Los mismos genes se han manifestado en organismos tan diferentes como, digamos, ratón y medusa. Es más, nuevos hallazgos de una variedad de investigadores han puesto en claro que es el exquisito control por el genoma de la actividad de cada gen –y no los genes per se– lo que más importa.*

Si esto es una interpretación ajustada a la realidad, todas las creencias previas sobre los procesos responsables del funcionamiento, la variabilidad y la construcción de los organismos habrían de ser descartados. Veamos, pues, en qué datos concretos se basan estas desestabilizadoras afirmaciones.

La Nueva Genética

Los vertiginosos avances en las técnicas de observación y la creciente acumulación de información que han producido han modificado de un modo sustancial la mayoría de las concepciones asumidas sobre la naturaleza y la responsabilidad de las distintas moléculas implicadas en la información genética. Para ofrecer una visión de conjunto que permita hacerse una idea sobre la dimensión de este cambio, puede ser ilustrativa una exposición muy resumida y seguramente, simplificada, de esta nueva información.

Desde el punto de vista morfológico, las técnicas de microfilmación han permitido la observación del ADN nuclear de células vivas en tiempo real: *Gasser y sus colegas han mostrado la molécula girando como un danzarín demoníaco. Para Gasser la imagen icónica del ADN como una doble hélice estática es algo pasado. /.../ La molécula se creía formando íntimas relaciones con proteínas que le ayudaban a empaquetarse y a disparar y reprimir la actividad de los genes. Hasta recientemente, esas relaciones se creían fundamentalmente fijas o cambiantes sólo ligeramente con el tiempo. Pero la idea ha colapsado. /.../ Los vídeos resultantes han expuesto un inesperado barullo en la actividad de proteínas pululando alrededor del ADN. “Esto ha cambiado la forma en que pensábamos sobre el núcleo” dice Tom Misteli del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda.* (Pearson, 2003).

El aspecto estructural no ha resultado menos sorprendente y contradictorio con las asunciones previas. Las sorpresas comenzaron con lo que se anunció como la secuenciación completa del genoma humano (Laender et al., 2001): Hasta un 45% de éste se mostró constituido por elementos móviles, aproximadamente un 10% por virus endógenos y *mucho del restante ADN único debe de haber derivado también de copias de antiguos elementos transponibles que han divergido demasiado para ser reconocibles como tales* (The Human Genome Consortium, 2001). Pero las secuenciaciones de distintos genomas animales han puesto de manifiesto que lo que se consideraba “el genoma”, es decir el conjunto de genes codificadores de proteínas, tiene una pobre correlación con la complejidad de los organismos. Por ejemplo, el nematodo *C. elegans* (formado por unas 1000 células) tiene unos 19000 “genes”, casi un 50% más que los insectos (unos 13500) y cercano al número de los seres humanos, que se ha estimado recientemente (Stein, 2004) entre 20000 y 25000. Por otra parte, las diferencias en genes codificadores de proteínas y de las proteínas en su conjunto entre grupos filogenéticos coherentes (mamíferos, aves, peces...) son mínimas. Por ejemplo, sobre el 99% de los genes de humanos están compartidos con el ratón (Mouse Genome Sequencing Consortium, 2002), muchos de ellos están conservados en otros taxones, incluidas las plantas (The *Arabidopsis* Genome Initiative, 2000) y los implicados en los procesos celulares básicos están presentes en las eucariotas. Todo esto ha puesto de manifiesto que el origen de las diferencias en complejidad y morfología reside en lo que la anterior concepción de la información genética denominaba “ADN basura”, es decir, secuencias no codificadoras de proteínas que en el hombre constituyen el 98,5% del genoma en su totalidad, es decir, del verdadero genoma y formados por “ADN intergénico”, es decir, intrones, elementos móviles y una variedad de secuencias repetidas en mayor o menor medida (Taft y Mattick, 2003). Entre estas, un reciente descubrimiento muy significativo (Bejerano et al., 2004) son los “elementos ultraconservados” constituidos por 481 regiones del ADN que se han mantenido sin cambios en los genomas humano del perro y del pollo. Dos terceras partes se conservan en peces pero no se han encontrado en invertebrados como *Drosophila* y *Caenorhabditis*.

Pero quizás, la subversión más radical de las concepciones previas es la que se ha producido con respecto al carácter funcional de los genomas porque, como señala Pennisi, ha modificado totalmente el concepto de “información genética”.

La idea de gen como “unidad de información genética” ha sido abolida por las observaciones sobre los mecanismos de control de la expresión génica. Por una parte, la mayoría de los genes (en el hombre más del 64%) están formados por tramos de ADN

de mayor o menor dimensión (los exones) interrumpidos por largos segmentos no codificadores de proteínas (los intrones). Cuando la secuencia completa se transcribe a ARN, los tramos no codificadores se separan de ésta. El proceso conocido como *splicing* alternativo consiste en que se pueden ligar diferentes exones y se pueden intercambiar con lo que se pueden obtener muchas proteínas diferentes a partir de “un gen”. En casos de genes con un gran número de exones el número puede ser enorme (del orden de decenas de miles). Dentro de este proceso existe, además, un *splicing* alternativo postranscripcional, entre los diferentes transcritos primarios, lo que multiplica las posibilidades combinatorias y como consecuencia las proteínas disponibles. Pero estas variantes no son, en absoluto, resultado de combinaciones aleatorias, sino que están involucradas en fenómenos de señalización, comunicación celular, desarrollo y apoptosis (Liu y Altman, 2003) están reguladas temporal y espacialmente en las distintas células, tejidos y órganos (Xu et al., 2002) en relación con las condiciones del ambiente celular (Herber y Rich, 1999).

Sin embargo, esta drástica descalificación de la antigua Genética no es más que un aspecto parcial de un fenómeno más amplio y mucho más complejo. Miles de moléculas de ARN de entre 21 y 25 nucleósidos, cuyo origen está en las secuencias repetidas de los genomas, en elementos móviles y en virus endógenos (Reinhart et al., 2002; Pfeiffer et al., 2004; Marjori y Birchler, 2005) (lo que se denominaba “ADN intergénico” o “ADN basura”), controlan la expresión de los genes codificadores de proteínas, así como las interacciones ARN-ADN, ADN-ADN Y ADN-proteínas (Mattick, 2001), mediante complejos fenómenos que incluyen metilación, transfección, *imprinting*, ARN de interferencia, cosupresión y silenciamiento transgénico (Mattick y Gagen, 2001; Vitali et al., 2003). Las “poblaciones” de microARNs son específicas de cada tipo de célula y tejido en cada momento (Sempere et al., 2004; Houbaviy et al., 2003) y constituyen una red de control y comunicación que integra procesos de transcripción y regulación en distintos niveles como son: transcripción específica de cada tejido (Bartel, 2004; Bartel y Chen, 2004), mecanismos de respuesta al ambiente mediante control del *splicing* alternativo o procesos epigenéticos de silenciamiento o activación (Mattick, 2003, 2004) y control del desarrollo embrionario mediante regulación de genes *HOX* (Yekta et al., 2004; John, B. et al., 2004; Ronemus y Martienssen, 2005) en el que, entre otros, están involucrados microARNs codificados por los “elementos ultraconservados” (Bejerano et al., 2004; Iwama y Gojobori, 2004; Woolfe et al., 2005).

Dentro de esta red de interacciones, cuya complejidad era inimaginable hasta hace muy poco tiempo, el control de la expresión génica por la totalidad del genoma (condicionado, a su vez, por las circunstancias ambientales) es tal que *No podemos predecir la expresión de un gen mirando simplemente su secuencia* (Pennisi, 2004). Es más, ni siquiera el concepto de dominancia-recesividad ha resistido a los nuevos descubrimientos ya que ha resultado ser *un subproducto del metabolismo y la fisiología* (Rapp et al., 2003) en el que en el efecto de la “dosis génica” están implicadas activaciones y desactivaciones originadas por la inserción de elementos móviles (Veitia, 2004).

En definitiva, la “nueva Genética”, es decir, la basada en observaciones reales sobre los procesos de control y regulación de la expresión génica se ha mostrado radicalmente diferente de la “Genética de la caja negra” que conectaba directa y unívocamente rasgos fenotípicos complejos con genes discretos y *sigue tratando los rasgos poligénicos de una manera estadística, como si fueran el resultado de efectos*

aditivos de un gran número de genes esencialmente equivalentes (Carroll, 2000). Frente a la vieja concepción de los genes como “unidades de información genética” rígidamente determinadas en el ADN, cambiantes “al azar” y aisladas del ambiente, la información genética ha resultado ser el producto de complejas redes de procesamiento y comunicación, con unos patrones básicos extremadamente conservados en las que están relacionados multitud de componentes y cuyo resultado final está condicionado por el estado del ambiente celular y es dependiente, por tanto, del ambiente externo. De acuerdo con el dogma básico de la biología molecular, el ADN es el depositario último de la complejidad biológica. De hecho, esta generalmente aceptado que el almacenamiento de la información, el procesamiento de la información y la ejecución de varios programas celulares reside en distintos niveles de organización: el genoma, el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma de la célula. No obstante, la distinción entre esos niveles organizacionales ha caído bajo el fuego. Por ejemplo, mientras la información a largo plazo está almacenada casi exclusivamente en el genoma, el proteoma es crucial para el almacenamiento de la información a corto plazo y la información controlada por factores de transcripción está fuertemente influida por el estado del metaboloma. Esta integración de distintos niveles organizativos nos fuerza crecientemente a ver las funciones celulares como distribuidas entre grupos de componentes heterogéneos, todos los cuales interactúan dentro de una gran red. (Oltvai y Barabasi, 2002)

De la inercia a la obstrucción

A la luz de toda esta nueva información, no es necesaria una argumentación muy elaborada para llegar a la conclusión de que los conceptos, los términos y las hipótesis teóricas de la Genética de poblaciones pueden ser descartados como método de estudio de la evolución. No estamos hablando de un problema menor, porque se trata de la única base empírica existente de la teoría evolutiva admitida actualmente por la inmensa mayoría de la comunidad científica. Si recordamos sus fundamentos (Cabrera y Camacho, 2002): *La evolución biológica consiste en el cambio de las características hereditarias de grupos de organismos a través de las generaciones. /.../ La variación en las características de los organismos de una población se origina a través de la mutación al azar de secuencias de ADN (los genes) que las determinan. /.../ El cambio evolutivo dentro de una población consiste en un cambio en las frecuencias génicas y genotípicas. Los dos impulsores del cambio evolutivo son la selección natural y la deriva génica. La selección natural resulta de cualquier diferencia heredable en la tasa de supervivencia o reproducción entre organismos portadores de diferentes alelos o genotipos (diferencias en eficacia biológica).* La consecuencia inevitable es que nos encontramos con que (salvo que el “experimento” de la falena del abedul se considere un ejemplo de evolución), la única supuesta demostración empírica de que disponemos sobre la actuación de la selección natural como agente de cambio evolutivo ($\Delta q = -spq[q+h(p-q)] / 1-2pqsh-sq^2$) se sustenta sobre unas bases biológicas inexistentes.

Sorprendentemente, este hecho que constituye una obviedad aplastante, no parece ser tenido en consideración por una gran parte de los científicos, incluidos muchos de los implicados en los nuevos descubrimientos, que siguen utilizando la terminología y las interpretaciones derivadas de esta concepción y atribuyendo a la “selección”, a la “competencia” o al “egoísmo” la responsabilidad de la existencia de

todo tipo de fenómeno o proceso, por complejo que sea, incluso cuando resulta a todas luces contradictorio con su significado. Algunos de los muchos ejemplos que se encuentran en estas investigaciones pueden ser ilustrativos: En un estudio sobre las duplicaciones génicas durante la evolución, Otto y Young (2002) afirman: *La selección ha actuado incrementando la representación de duplicaciones beneficiosas* (parece evidente que lo que ha aumentado *la representación de duplicaciones beneficiosas* son las duplicaciones). Pero la selección no sólo parece actuar a favor de las características beneficiosas, ya que según Belshaw et al. (2004) los genes *env* codificadores de la cápsida de retrovirus endógenos, que les capacita para hacerse “reinfectivos” han sido mantenidos por *selección purificadora*. Incluso las actividades, fundamentales para los genomas, de los retroelementos se producen porque son *explotadas por el hospedador* ya que son de *naturaleza intrínsecamente parásita* (Kidwell y Lish, 1997).

La explicación de esta extraña situación tiene, probablemente, distintos componentes que pueden ser acumulativos o, incluso, retroalimentados. Por una parte, los descubrimientos son tan recientes que pueden no haber dado tiempo a la toma de conciencia de su significado en relación con la visión convencional. Este fenómeno se puede acentuar debido a la especialización y compartimentación de la práctica investigadora (por no mencionar la dinámica competitiva que se ha impuesto en la investigación) que dificulta una visión de conjunto que permitiría situar los nuevos datos en un contexto teórico que los diera coherencia. Finalmente, se puede mencionar la tendencia, casi obsesiva, a la aplicación (rentabilización) de los resultados que contribuye a que, en un gran número de casos, el único objeto de reflexión sobre descubrimientos de gran trascendencia sean sus “futuras aplicaciones farmacológicas o de ingeniería genética” (Craig, 1997; Broothaerts et al, 2005, etc., etc.).

En cualquier caso, la consecuencia de todo esto es que parece existir una inercia en la utilización de ciertos términos y conceptos como si fueran “descripciones objetivas” de los hechos cuando, en realidad, se tratan de interpretaciones derivadas de una concepción de los procesos implicados totalmente descalificada por los nuevos datos. Una inercia que se puede convertir (en realidad ya se ha convertido) en un obstáculo para la verdadera profundización en los conocimientos biológicos, al dar por explicados fenómenos que distan mucho de estarlo: *Lo que estoy tratando de transmitir es que, debido a la ausencia de conocimientos de mecanismos moleculares, la selección es empleada a modo de remedio general por el biólogo. Cada vez que un fenómeno aparece en Biología y se ignora, obviamente, su mecanismo, es invocada la selección y el problema queda resuelto* (Lönning y Saedler, 2003).

Pero el ejemplo más expresivo de este efecto obstaculizador lo constituye la “actualización” de las viejas concepciones representada por la desafortunada “teoría” del *Gen egoísta*, que se puede considerar como la segunda gran catástrofe de la historia de la Biología y que constituye una muestra más de cómo a los biólogos nos han enseñado a considerar “teorías científicas” a especulaciones cargadas de prejuicios y preconceptos sin la menor relación con fenómenos biológicos contrastados. Aunque esta “teoría” fue así desde su origen, no merece la pena detenernos en su visión de *cómo son las cosas* (Dawkins, 1976), porque la situación actual nos puede mostrar, con toda nitidez, sus perniciosos efectos (los subrayados son míos): *Las secuencias repetitivas de ADN comprenden una porción sustancial de la mayoría de los cromosomas eucariotas y de algunos procariotas. A pesar de casi cuarenta años de investigaciones, las funciones de varias familias de secuencias en conjunto y sus unidades monómeras*

siguen siendo bastante desconocidas. La incapacidad de asignar papeles funcionales específicos a muchos elementos de ADN repetitivo (REs), junto con la especificidad taxonómica de ciertas familias de secuencias, ha llevado a muchos a especular que esos componentes del genoma son replicadores “egoístas” que han generado “basura” genómica. El propósito de este trabajo es examinar críticamente el egoísmo, los efectos evolutivos y la funcionalidad de los retroelementos. En primer lugar, se presenta una breve revisión del abanico de ideas referentes a la función de los RE. En segundo lugar, se presenta el argumento de que la “hipótesis” del ADN egoísta es actualmente un esquema narrativo que sirve para proteger a las asunciones neodarwinistas de las críticas y que esta historia es inestable y, por tanto, no es una hipótesis. /.../ Se plantea que es necesario un nuevo marco conceptual para entender el papel del ADN repetitivo en los sistemas genéticos/epigenéticos y que las “narrativas” neodarwinistas han sido el obstáculo fundamental para dilucidar los efectos de esos enigmáticos componentes de los cromosomas. (von Sternberg, 2002).

Parece razonable pensar que, dado el estado actual de los conocimientos, este necesario “nuevo marco conceptual” habría de abandonar lastres como los citados para sustentarse en enfoques, seguramente más fructíferos, basados en datos (no en “hipótesis”) que nos informen de los procesos físico-químicos implicados en los fenómenos de la vida. Sin embargo, aunque los primeros pasos de este camino parecen haberse iniciado, el fruto puede resultar contaminado en su base por los cenagosos sedimentos del pasado “desastre natural”. Los nuevos enfoques de la investigación genética y molecular, derivados de los recientes descubrimientos, se están centrando en descifrar y comprender las propiedades resultantes de las complejas tramas de información que caracterizan estos procesos biológicos. Al estudio del genoma (ahora sí, en su totalidad) y el proteoma se ha añadido el análisis del interactoma (las relaciones ADN-proteínas, ADN-ADN y ADN-ARN) mediante el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio y de potentes algoritmos que puedan permitir reflejar y entender, hasta donde sea posible, esta enorme complejidad (Spector y Robinson, 2002; Delcher et al., 2002; Segré et al., 2004; Washietl et al., 2005). Pero estas nuevas formas de abordar la investigación y sus conceptos derivados (redes de información, sistemas modulares, regulación...) coexisten, aparentemente sin problemas, con ADN “egoísta”, competencia entre moléculas, y misteriosos (y omnipotentes) fenómenos de selección capaces de explicar lo que aparece, lo que se mantiene y lo que desaparece, lo que se organiza y lo que se desorganiza.... La supuesta asociación del concepto de selección con el nacimiento mismo de la idea de evolución lleva a que *la palabra (selección) ya es indisociable de la historia de la biología* (Maturana y Varela, 1999). Es decir, incluso los científicos que plantean nuevos abordajes teóricos, como los sistemas autopoyéticos de los autores citados, Stuart Kauffman (1993) con sus redes de información (*Un enorme orden abunda en la naturaleza para el uso de la selección*) o Lynn Margulis (1995) y su teoría endosimbionte (*Eventualmente, tenemos que comprender que la selección natural opera, no tanto actuando sobre mutaciones al azar, que son a menudo dañinas, sino sobre nuevas clases de individuos que evolucionan por simbiogénesis*) no parecen dispuestos a desprenderse del cordón umbilical que les une con la comfortable “opinión mayoritaria”.

Ante esta situación, cabe preguntarse si, dado que los nuevos conocimientos son radicalmente diferentes de las concepciones asumidas anteriormente, no sería más consecuente intentar elaborar una base teórica radicalmente nueva (es decir, desde la raíz). No se trataría de partir de cero, sino de partir de los datos reales de que

disponemos porque, por mucha información que acumulemos y por mucho que profundicemos en los conocimientos de los procesos biológicos, es muy probable que el permanecer anclados en las viejas interpretaciones impida el verdadero despegue de la Biología hacia la búsqueda de una base teórica coherente. Hacia una teoría verdaderamente científica.

Lo que nos dicen los datos

En este camino, la opción que más parece aproximarse a la lógica (incluso al más elemental sentido común) es que la modelización de unos procesos que han mostrado tal complejidad (sistemas autoorganizados, redes de información, sistemas autopoyéticos...) haya de recurrir a conceptos procedentes de otras disciplinas, como Física, Química, Matemáticas (Ball, 2001a) cuyos progresos teóricos parecen contemplar al la teoría evolutiva actual desde otra época. En este contexto se enmarcan las nuevas aproximaciones desde la Teoría general de sistemas (von Bertalanffy 1950), las estructuras disipativas (Prigogine, 1980), la Teoría de la información (Haken, 1988), la complejidad (Fivaz, 1991), los fractales (Bekenstein, 2003)... Sin embargo, la gran abstracción que requieren estos enfoques puede tener el peligro de hacernos caer de nuevo en el mismo error a que condujeron los planteamientos teóricos, basados en abstracciones (en este caso erróneas), de los matemáticos autores de las fórmulas de la Genética de poblaciones: alejarnos de los fenómenos reales que se producen en la Naturaleza (Eldredge, 1985). Por ello y, naturalmente, a la espera de los resultados de estas investigaciones, un enfoque que puede ser complementario con ellas y mutuamente enriquecedor, puede consistir en centrar nuestra atención en fenómenos naturales concretos que nos puedan hablar del origen material de estos sistemas complejos, de cómo se han conformado los genomas y de su implicación en los procesos que constituyen la organización de la vida.

Para ello, puede ser eficaz comenzar por una mirada sobre los elementos que constituyen la inmensa mayor parte de los genomas de los seres vivos.

Con la entrada en escena de los elementos de regulación de los genomas, procedentes de lo que se consideraba “ADN basura”, la proporción de secuencias repetidas, elementos móviles y virus endógenos ha pasado a ser el componente absolutamente mayoritario de los genomas. *La mayor parte del genoma humano es, en última instancia, derivada de elementos transponibles. Observaciones (llevadas a cabo) en el pasado año han conducido a algunas ideas nuevas y sorprendentes sobre las funciones y consecuencias de esos elementos y sus vestigios en nuestro genoma. Los abundantes casos nuevos de genes humanos derivados de inserciones únicas de transposones sacan a la luz la gran contribución del ADN egoísta a la evolución genómica.* (Smit, A.F. 1999).

Si ignoramos el término “insultante” para este componente fundamental de la información genética, lo cierto es que en el hombre, el genoma “codificador de proteínas”, al que se refiere esta cita, la fracción no derivada de genes bacterianos estaba constituida por virus endógenos (sobre el 10%) elementos móviles (hasta un 45%) y genes únicos “derivados” de ellos (The Genome Sequence Consortium, 2001). Según los datos más depurados (porque la metodología anterior no identificaba los genes duplicados) obtenidos recientemente (Stein, 2004) el número de genes codificadores de

proteínas se estima entre 20000 y 25000. Esta fracción constituye aproximadamente el 1,5% de la totalidad de genoma. El 98,5% restante, responsable del control de la expresión de los genes codificadores de proteínas y de la regulación en general, es decir, el que ejerce la función fundamental en la evolución (Mattick, 2003) está constituido por secuencias altamente repetidas como las SINE (*short interspersed elements*) entre ellas, las ALU (elementos repetidos específicos de primates), las LINE (*long interspersed elements*), intrones y elementos ultraconservados, así como un notable número de virus endógenos.

El efecto obstaculizador de la teoría del gen egoísta ha mantenido durante años estos componentes fundamentales en el “basurero” del genoma (Makalowsky, 2003), y es una muestra más de cómo los preconceptos pueden condicionar los planteamientos, los objetivos y, como consecuencia, los resultados de la investigación. Pero, a pesar de que lo que no se busca difícilmente se encuentra, se han acabado por revelar con importantes funciones (eso sí, estigmatizados, casi siempre, con un carácter de egoístas, explotados o patógenos). De todos modos, independientemente de su condición psicológica o su situación laboral, los datos empíricos concretos nos hablan de funciones imprescindibles (Kidwell y Lisch, 1997) como la regulación génica (Jordan et al. 2003) la inmunidad y la respuesta a estímulos externos (van de Lagemaat et al. 2003) y la regulación en el genoma durante la transición oocito-embrión (Peaston et al. 2004), entre las que la fundamental es, evidentemente, la misma construcción de los genomas (Brosius, 1999) mediante *procesos de dispersión y pérdida de genes, reordenamientos genómicos, adquisición de genes específicos de especie, efectos del sexo y otros mecanismos* (Goffeau, 2004). El mecanismo responsable de estos procesos, la transposición y la retrotransposición de elementos móviles es ya ampliamente conocido (Bannert y Kurth, 2004). Los transposones ADN se mueven sin intermediarios de ARN, mientras que los retroelementos se transcriben a ARN que, mediante la Transcriptasa inversa, se retrotranscribe a ADN antes de integrarse en otro punto del genoma, con lo que se produce una duplicación de su secuencia. Lo que parece haber quedado en el aire es la explicación del origen material de estos componentes fundamentales de los genomas. Y ésta no es una cuestión menor, porque puede cambiar drásticamente una gran parte de las concepciones convencionales de los fenómenos biológicos.

La extraordinaria semejanza estructural y funcional de los virus y los elementos móviles, cuyas diferencias se pueden explicar por sucesivas ganancias o pérdidas de secuencias (*env* y *LTR*) (Bannert y Kurt, 2004) ha sido interpretada (solventada), sorprendentemente, como si fuera el resultado de dos opciones igualmente probables: que los distintos elementos móviles provengan de virus que se han convertido en endógenos por sucesivas pérdidas, o que sean los virus los derivados de dichos elementos por adquisición de “genes celulares” (incluidos los codificadores de la cápsida viral): *Se admite universalmente que los retrovirus actuales, los retrotransposones LTR y los retrotransposones no-LTR, comparten un antecesor común, aunque hay alguna disputa sobre quién llegó primero.* (Flawell, 1999). Pero no son ni igualmente probables ni equivalentes en su significado: La opinión ampliamente mayoritaria, anteriormente comentada, es que el carácter “intrínsecamente egoísta” del ADN le insta a expandirse *para alcanzar la supremacía sobre los otros genes* (Dawkins, 1976) y este carácter le lleva a la capacidad de construir la cápsida de los virus mediante la adquisición de un gen celular (?) *env* (Löwer et al., 1996; Boeke, 2003, etc.). Según esta visión, todos los miles de virus conocidos y las, más que probables, decenas de miles por conocer, con sus especiales cápsidas dotadas de unas

características biomecánicas sorprendentes (Smith et al., 2001) procederían de distintas células de las que habrían escapado por este misterioso sistema. Una explicación de la alternativa que parece más razonable (aunque algo incompleta) es la que nos dan Bannert y Kurt (2004): *Los retroelementos constituyen una gran fracción de nuestros genomas. Una clase de estos elementos, los retrovirus endógenos humanos (HERVs), está comprendida por restos de antiguos retrovirus exógenos que han ganado acceso a la línea germinal. Después de la integración, la mayoría de los provirus han sido sujetos de numerosas amplificaciones y han sufrido extensivas deleciones y mutaciones.*

La diferencia fundamental entre ambas explicaciones es que la primera se basa en una “hipótesis” que atribuye a la molécula de ADN unas capacidades omnipotentes y una condición “moralmente despreciable” ya descalificadas por los datos reales, mientras que la segunda no parte de preconceptos y sí de un hecho comprobado: La capacidad de los virus para integrarse en los genomas. Pero existen datos y argumentos que la refuerzan: El estudio de los virus (fagos) de las Arqueas, la semejanza estructural de su cápsida con la de otros virus, y el hecho de que las secuencias que la codifican no tienen semejanzas con las de ningún otro ser vivo han llevado a la conclusión de que los virus coexistieron con las más antiguas formas de vida (Hendrix, 2004) o, incluso, que las precedieron (Rice et al., 2004). Por otra parte, el origen viral de los plásmidos (que era intuitivo por compartir los mecanismos de replicación) se ha confirmado (Klockgether et al., 2004; Ho y Lim, 2003) e incluso se han identificado, en algunos casos, los fagos originarios (Wegrzyn y Wegrzyn, 2002).

Sin embargo, incluso estos últimos datos parecen seguir siendo susceptibles de distintas interpretaciones y para los “creyentes” en “el gen egoísta” o para los investigadores que, simplemente, mantienen su terminología (y sus conceptos derivados) de un modo rutinario no parecen ser suficientemente significativos (Kidwell y Lisch, 2000). La bibliografía sobre retrotransposones “virales” (Kim et al., 1994; Flawell 1999) es muy abundante desde hace tiempo. No obstante, parece existir un extraño pudor, cuyo origen escapa a cualquier análisis lógico, en reconocer a los virus como sus progenitores y se habla de *inserciones de retroelementos únicos* (¿) (Smith, 1999) como origen de la *adquisición de genes específicos de especie* (Goffeau, 2004) porque es evidente que genes tan extremadamente específicos no han podido surgir por duplicación y divergencia (Brosius, 2003), es decir, de genes de procariotas implicados, por ejemplo, en el metabolismo, no parece realista que “surjan” los genes, tan conservados (García Bellido, 1999), como los que especifican los procesos del desarrollo y menos por mutaciones al azar. Nos encontramos así con dos paradojas que resultan desconcertantes desde el punto de vista de lo que debería ser el método científico: 1.- Aunque “existen disputas sobre quien llegó primero” se argumenta generalmente como si estuviera demostrado que los elementos móviles lo fueron. 2.- Esto resulta aún más desconcertante cuando **se sabe** que no existen elementos móviles libres en la naturaleza y sí virus que tienen la capacidad de integrarse en sitios específicos de los genomas. Por tanto, y ya como último recurso para intentar clarificar este dilema de una forma que mantenga una cierta fidelidad al método científico o, al menos, una mínima racionalidad, (es decir, partiendo de observaciones y no de creencias “indiscutibles”), puede ser razonable dedicar nuestra atención al análisis de la aparición de “novedades evolutivas” a lo largo de la historia de la vida.

“Aquí hay virus encerrado”

Si tenemos en cuenta la influencia de los preconceptos en la interpretación de fenómenos que tenemos delante de nuestros ojos, qué se puede esperar de la “reconstrucción” de acontecimientos remotos: *La noción clave en esta teoría es la replicación. El resto sigue **obligatoriamente**. Entonces, en el origen de la vida, la evolución darwinista **debió comenzar** tan pronto como aparecieron las primeras moléculas replicables. /.../ **Asumiré, de acuerdo con la mayoría** de los que trabajan en este campo, que las primeras moléculas replicables consistieron en ARN. /.../ **Por necesidad**, esta clase de selección **debió haber comenzado** con la replicación. De hecho, el primer producto de la selección molecular **pudo muy bien ser el mismo ARN. El mecanismo por el que esta sustancia apareció es todavía desconocido, pero no pudo ser posible, a menos que fuera guiado por algún agente “presciente”, que se hayan producido sólo auténticas moléculas de ARN con las bases A, U, G y C como únicos constituyentes. Es mucho más probable** que esas moléculas fueran acompañadas de otros ensamblajes análogos y que fueran seleccionadas entre esa mezcla y amplificadas... /.../ Una opinión común es que el curso de la evolución, al ser dependiente de sucesos al azar, es, en consecuencia, contingente, impredecible y no reproducible. Esto no es necesariamente así; el azar no excluye la inevitabilidad. **Depende del número de oportunidades** para que un suceso ocurra. Incluso un número de lotería de siete dígitos tiene **un 99.9% de posibilidades** de aparecer **si se realizan 69 millones de sorteos...** (los subrayados son míos). Estos argumentos pertenecen a un artículo publicado por Christian de Duve, uno de los más prestigiosos teóricos de la Biología actual, publicado recientemente en la revista Nature (2005). Es difícil dilucidar si se trata de un intento de mantener lo que él mismo denomina *la doctrina prevalente* a pesar de los descubrimientos publicados en esas mismas páginas o, simplemente, un resultado del desconocimiento de los datos actuales, pero lo cierto es que éstos no resisten un mínimo análisis lógico: En primer lugar, las exiguas probabilidades de la aparición al azar de un número de siete dígitos son infinitamente superiores a las de la aparición de una sola molécula de la complejidad del ARN. Pero no basta con quedarse ahí. Es necesario multiplicarlas por las probabilidades de aparición al azar de un considerable número de complejísimas moléculas imprescindibles para que exista la vida. Pero no parece que merezca la pena enfrascarnos en cálculos astronómicos que desafían la lógica si tenemos en cuenta que una molécula de ARN o de ADN aislada es absolutamente **inerte**. Aunque esto era un hecho evidente desde hace tiempo (y más desde que se pueden adquirir en el “mercado” científico), los datos actuales han puesto de manifiesto de un modo irrefutable que la información genética es el resultado de la interacción de ADN, ARN y proteínas **organizadas** en un entorno celular aislado del ambiente. Es más, incluso si reuniésemos todas las moléculas componentes de una célula en una placa de laboratorio el resultado sería una masa inerte carente de organización. Es decir, si queremos remontarnos al origen de la vida, la única posibilidad compatible con los datos de que disponemos en la actualidad, es dirigirnos a las primeras pruebas que tenemos sobre la existencia de organizaciones vivas.*

Los datos existentes nos hablan de la presencia en la Tierra de bacterias, incluso, antes de que ésta acabara de formarse (Ball, 2001b). También está comprobado mediante datos verificables que el primer “salto evolutivo” hacia la formación de las células eucariotas se produjo (se inició) mediante la agregación de distintos tipos de bacterias (Margulis, 1995; Gupta, 2000; Doolittle, 2000). Se ha identificado, incluso, la procedencia de los distintos grupos específicos de genes extraordinariamente

conservados en la actualidad: Los genes responsables del control de la información del ADN provienen de Arqueas; los que controlan el metabolismo celular de Eubacterias (Gupta, 2000). Sin embargo, dadas la gran especificidad y la conservación mostradas por estas secuencias génicas, resultan difíciles de explicar muchos de los genes y algunas estructuras de eucariotas (y más desde que las “mutaciones al azar” se han revelado incompatibles con la gran complejidad y conservación de los procesos implicados en el control de la información génica) no presentes en Procariotas. William Ford Doolittle (2000) indica la necesidad de que haya existido *un cuarto dominio de organismos, extinguido en la actualidad, que transfirió horizontalmente al núcleo de las células eucariotas los genes responsables de estos caracteres.*

Pero los datos expuestos anteriormente nos hacen pensar que muy posiblemente no se trate exactamente de “un cuarto dominio” de seres vivos ni se haya extinguido. Veamos los resultados de algunas investigaciones al respecto: *Se propone (aquí) que varios rasgos característicos del núcleo eucariota derivan de su antecesor viral. Estas incluyen los mRNAs, cromosomas lineales y la separación de la transcripción de la translación.* (Bell, 2001). Estas características, inexistentes en procariotas, son importantes y claramente distintivas de eucariotas, pero son sólo una pequeña parte de las que no se pueden explicar como resultado de mutaciones de los genes de procariotas. Por ejemplo: ***Las DNA polimerasas de eucariotas son similares a las de los grandes virus ADN de eucariotas y de los fagos T4 de las bacterias, pero no a las de eubacterias. Aquí desarrollamos y examinamos la hipótesis de que las proteínas de replicación de los virus han dado lugar a las de eucariotas durante la evolución. Hemos tomado la DNA polimerasa de picodnavirus (que infecta microalgas) como la base para este análisis ya que representa un virus de un eucariota primitivo. Mostramos que tiene una significativa similaridad con las DNA polimerasas replicativas de eucariotas y ciertamente con sus grandes virus ADN. El alineamiento de secuencias confirma esta similaridad y establece la presencia de dominios altamente conservados. La reconstrucción subsiguiente de un árbol filogenético indica que esas DNA polimerasas de los virus de algas están próximas a la raíz del clado que contiene todas las DNA polimerasas delta pero ese clado no contiene las polimerasas de otros virus ADN. Tomamos en consideración el significado de estas relaciones y presentamos la hipótesis de que los genes de replicación de los virus ADN dieron lugar a los de eucariotas y no a la inversa.*** (Villareal y DeFilippis, 2000). Estos razonamientos basados en evidencias muy sólidas y expresados, prudentemente, como hipótesis se han perdido en un mar de datos, cada día más abundantes y significativos, pero devaluados por las interpretaciones convencionales. Así, en su artículo: “*Glicosil transferasas codificadas por virus*”, Markine-Goriaynoff et al., (2004) afirman: *Durante millones de años, los virus han coevolucionado con sus hospedadores. Consecuentemente (!?) durante su proceso de coevolución los virus han adquirido mecanismos para imitar, secuestrar o sabotear los procesos de su hospedador que favorecen su replicación.* La inercia de la doctrina prevalente en las interpretaciones conduce a verdaderos sinsentidos, entre los cuales, el que veremos a continuación constituye un ejemplo paradigmático: Un magnífico estudio en el que Hughes y Friedman (2003) realizan una exhaustiva comparación de 22 familias de proteínas conservadas en 14 “especies” (en su terminología) de virus pertenecientes a la “familia” de Baculovirus con las de 10 organismos eucariotas, desde hongos y plantas hasta hombre, encuentran “evidencias de transferencia horizontal” en ADN ligasa, Ribonucleótido reductasa 1 y 2, Transactivador global SNF2, Inhibidora de la apoptosis p35, UDP-glucosil transferasa, Helicasa, Ubicuitina, Metil transferasa... hasta 16 proteínas fundamentales específicas

de eucariotas, es decir, no existentes en procariotas. El título del artículo, que resume sus interpretaciones y conclusiones es: *Identificación en genomas (Genome-Wide Survey) de genes transferidos horizontalmente desde organismos celulares a Baculovirus.*

Como no parece necesario (ni conveniente, por reiterativo) insistir en el que ya podemos calificar de espurio origen de estas interpretaciones, puede ser más eficaz detenernos en algunas aportaciones de los virus a los genomas que sólo pueden entenderse como “transferencia horizontal del hospedador al parásito” bajo un estado de auténtica obnubilación: La reproducción vivípara constituye un cambio radical con respecto a la ovípara (es decir, la información genética que la controla ha de ser diferente) e incluye un considerable número de innovaciones morfofisiológicas estrechamente interrelacionadas. Existe una abundante bibliografía sobre la contribución de las Sincitinas, proteínas procedentes del gen *env* (cápsida) del virus endógeno denominado ERV-3 en la morfogénesis de la placenta (Mi et al., 2000), en la formación del sincitiotrofoblasto (Venables et al., 1995; Muir et al., 2004) y en la inmunodepresión materna (Harris, 1998). Otros genes *env* procedentes de una cápsida viral, en este caso los NC7 del HIV-1 son los responsables de la existencia de los *priones* (Gabus et al., 2001), proteínas fundamentales en mecanismos de adaptación epigenética mediante el control del plegamiento de proteínas (True et al., 2004; Cenador, 2003). La relación de secuencias funcionales procedentes de virus endógenos, añadida a la citada anteriormente, sería interminable. La familia HERV-K, específica de humanos codifica antígenos autoinmunes (Medstrand y Mag, 1998) y es responsable de la formación de pseudogenes (Berkhont et al., 1999), el ZFERV del pez cebra se expresa en el timo (Sen y Steiner, 2004), el gen FAM8A1 de virus endógenos codifica transcritos que se expresan en la espermatogénesis (Jamain et al., 2001), las proteínas asociadas a los microtúbulos son transcritas por un retrovirus endógeno de la familia HERV-E (Landry et al., 2002) y las implicadas en la apoptosis (“muerte celular programada”) proceden de virus ADN (Adams y Cory, 1998; Barry y McFadden, 1999). La familia HERV-F, también codificadora de proteínas funcionales es específica de primates (Kjellman et al., 1999), otros están implicados en el control de la expresión génica durante el desarrollo de mamíferos (Perincheri et al., 2005)... En general, se ha podido comprobar que existen claras diferencias entre las poblaciones retrovirales endógenas de reptiles, aves y mamíferos (Tristen et al., 1995) y entre las específicas de primates (Johnson y Coffin, 1999) lo que seguramente implica una especificidad en sus secuencias funcionales.

En este sentido, otra innovación que quizás merezca la pena mencionar la constituyen los elementos LINE-1 específicos de mamíferos, por lo que *su inserción tuvo lugar antes de la radiación de los mamíferos* (Smit et al., 1995): *Los elementos LINE-1 de mamíferos pertenecen a la superfamilia de elementos retrotransponibles replicables autónomamente que carecen de secuencias largas repetidas (LTR) típicas de retrovirus y retrotransposones virales de vertebrados. Los elementos LI se han replicado y evolucionado en mamíferos al menos durante los 100 millones de años pasados y ahora constituyen el 20% o más de algunos genomas de mamíferos. Por tanto, los elementos LI han tenido, presumiblemente, un profundo, tal vez determinante, efecto en la evolución, estructura y función de los genomas de los mamíferos.* (sic) (Furano, 2000). Efectivamente, sus funciones son tan variadas como fundamentales: disrupción génica (Han et al., 2004), regulación transcripcional (Kazazian Jr. Et al., 1998), control de *splicing* alternativo (Kondo-Iida et al., 1999), creación de exones

(Nekrutenko, A. y Li, W. H. 2001) amplificación de pseudogenes y de la familia de elementos repetidos ALU (Kazazian Jr. 2000; Esnault et al., 2000; Dewannieux et al., 2003). En cuanto a estos últimos, específicos de primates, están implicados en la expresión génica en distintos tejidos mediante la edición de ARN (Athanasiadis et al., 2004) pero muy especialmente en tejido neural (Eisemberg et al., 2005).

Parece necesario insistir (aunque no debería serlo, por lo obvio) en que la cuestión clave en todos estos fenómenos, porque aportaría a la Biología una base real, material, de la que partir, que permitiría obtener una explicación unificadora coherente, es el origen de las innovaciones: La información genética de **la inmensa mayoría** de las características distintivas de eucariotas con respecto a procariotas, de organismos multicelulares con respecto a unicelulares, de vertebrados con respecto a invertebrados, de mamíferos con respecto a vivíparos... está contenida en secuencias repetidas, elementos móviles y virus endógenos (y las propiedades de las duplicaciones deben provenir, por fuerza, de las de la nueva secuencia original capaz de duplicarse): está claro que éste es el origen de los telómeros (las telomerasas son transcriptasas inversas) (Schawalder et al., 2003), centrómeros y microsátélites (Reinhart y Bartel, 2002; Topp, 2004) esenciales para la estabilidad de los cromosomas y para la mitosis, formados por repeticiones de ADN ricas en GC, y en algunos casos se ha comprobado que contienen transposones. También son componentes del nucleolo (Schawalder et al., 2003). Otro carácter distintivo de eucariotas son los intrones; tanto los “autocatalíticos” (clase I y clase II) de los genomas de mitocondrias y cloroplastos como los de los genes nucleares (pre-mRNA) asociados al *spliceosoma* e implicados en el *splicing* alternativo y muy específicos en los distintos taxones, están constituidos respectivamente por retroelementos (Moran et al., 1995; Haugen et al., 2005), y secuencias repetidas en tandem o en palíndromos (Coghlan y Wolfe, 2004; Fedorov et al., 2003). En cuanto a su origen, *una proporción de intrones “antiguos” parece haberse diseminado en los genomas por retrotransposición, pero entre el 60 y el 80% de los intrones de animales contemporáneos fueron adquiridos por inserción después de la divergencia evolutiva de animales y plantas* (Fedorov et al., 2003) y están “altamente conservados” (Matthew y Palumbi, 2003; Qiu et al., 2004). Las repeticiones de ADN son constitutivas de los genes *Hox* (García Bellido, 1999; Kmita et al., 2002) y de los cromosomas sexuales (Rozen et al., 2003; Skaletsky et al., 2003; Khil et al., 2004). Los genes *RAG1* y *RAG2*, responsables de la inmunidad en vertebrados son elementos móviles (Agrawal, 2000; Zhou et al., 2004; van der Berg et al., 2004) y su iniciación de la recombinación *tiene similitudes con la integración retroviral* (van Gent et al., 1996)...

Todo esto debería llevar a los biólogos a alguna conclusión que no fuera la de “insultar” a los elementos móviles o acusar a los virus de “secuestradores”, “saboteadores” y “falsificadores”, especialmente, si tenemos en cuenta que los virus en estado libre son **absolutamente inertes**, con lo que el único insulto posible sería el de “vagos” (o, en terminología del pensamiento único, “no competitivos”), y que sólo se activan cuando entran en interacción con el sistema celular (es decir, que éste participa en su actividad). Pero dado que a los biólogos nos han enseñado a pensar partiendo de la base de que ya se sabe “cómo son las cosas”, quizás hayamos de recurrir a personas que tengan costumbre de pensar de otra forma. Porque tal vez si, por ejemplo, Plinio, el agudo y socarrón policía municipal de Tomelloso (García Pavón, 1969) se enfrentase con este “enigma” rezongase: “*Aquí hay virus encerrado*”.

La “selección purificadora” del lenguaje científico

Si nuestro cerebro fuera tan sencillo como para poder entenderlo, seríamos tan tontos que, de todos modos, no lo podríamos entender. Jostein Gaarder (Noruega, 1952) “*El misterio del solitario*”.

Cabe suponer que si alguna conclusión puede ser consensuada hasta con los más radicales defensores de la ortodoxia dominante, esta es que los datos nos están mostrando que los procesos y fenómenos biológicos son extraordinariamente complejos. Incommensurablemente más complejos que lo que se podría suponer hasta hace poco. Lo que tal vez resulte más difícil de “consensuar” es que la complejidad no se puede explicar mediante argumentos simples. El tan celebrado aforismo biológico de que *la explicación más sencilla será, probablemente, la mejor*, no parece tener un lugar entre la realidad de los sofisticados e intrincados procesos que subyacen a la más simple manifestación de la vida. Pero el grave problema de fondo al que nos enfrentamos los biólogos y que debemos solventar si queremos salir de la situación de incompreensión y de alejamiento de la Naturaleza a la que nos ha llevado la vieja doctrina, es reflexionar sobre el origen y el verdadero significado de sus términos y conceptos que han pasado a formar parte lenguaje biológico y que son los responsables de muchas interpretaciones distorsionadas cuando no incompatibles con la lógica más elemental. A pesar de la grandeza y la increíble belleza de la Naturaleza, quizás no haya otra disciplina que refleje, en sus conceptos y argumentos, un mayor desprecio por su objeto de estudio (ni la criminología, ni el marketing siquiera...) y una concepción más sórdida de su esencia que la vieja Biología. En “su” Naturaleza prima la competencia. Los “genes” son egoístas, los virus y las bacterias son patógenos, “enemigos” que acechan esperando su oportunidad para destruirnos (y también hay proteínas “patógenas”) las moléculas, las células, los animales y las plantas compiten permanentemente y, si aparece algo que se pueda interpretar como cooperación, la explicación es “porque les resulta rentable”... Sería bueno detenernos un momento en la “explicación universal” de todas estas “cualidades” y comportamientos malsanos, la responsable final de la construcción de este truculento mundo: la selección natural. Un ente todopoderoso que ha ido creciendo e impregnando hasta los últimos recovecos de la vida de forma que, de ser en su nacimiento un fenómeno contingente limitado a la supervivencia de unos animales o plantas (los más “aptos” ?) sobre otros, se ha convertido en un poder creativo (y parece que tranquilizador) capaz de explicar todo lo que no comprendamos: Por ejemplo, la existencia de cualquier función ejercida por un elemento o una molécula sin los cuales esa función no existiría, se explica por selección positiva o selección purificadora, pero si desaparece es por selección negativa. Si la realización de una función compleja tiene lugar mediante la coordinación de varios componentes, se ha producido por selección cooptiva (que quiere decir que si no están todos, y exactamente esos, no hay proceso), pero también hay (al parecer, “muy frecuentemente”) una selección estabilizadora (es decir, selección “des-seleccionadora”) que explica el mantenimiento de los individuos normales y una selección diversificadora y una selección disruptiva... En definitiva, de su actuación original consistente en “elegir” la más adecuada entre varias características previamente existentes (y, recordemos: variables “al azar”) ha pasado a ser capaz de agregar, disgregar, mantener, eliminar, igualar, diferenciar e incluso de crear procesos complejos, previamente inexistentes. Si los adjetivos añadidos a un sustantivo hacen que éste cambie totalmente de significado, el conjunto de los añadidos al sustantivo

“selección” la convierten en un poder sobrenatural. Es una teoría “creacionista”, simplemente, su fuerza creadora, su deidad, es la selección natural y su doctrina es la competencia (algo así como: *Competid unos con otros, hasta destruir a los menos aptos*).

Nada más lejos de lo que nos están mostrando los conocimientos científicos: que en los procesos de la vida están implicadas complejas redes de información que interrelacionan e integran los componentes abióticos y bióticos de la Naturaleza, desde los más ínfimos representantes de los sistemas vivientes hasta organismos, especies y ecosistemas, y en la que todos sus componentes no sólo son necesarios, sino imprescindibles. Que las bacterias y virus, extraordinariamente abundantes, diversos y participativos en los procesos naturales (Fuhrman, 1999; Curtis et al., 2002) no son esencialmente patógenos, sino que “se malignizan” (al igual que los *priones*) como respuesta a agresiones ambientales (Hood, D. W. et al., 1996; Baba, T. et al., 2002; Fouts, D. E. et al., 2005; Cenador, 2003), entre las que muchas de ellas son el resultado de actividades humanas desestabilizadoras del equilibrio natural (Gauntt y Tracy, 1995; Ter-Grigоров et al., 1997). Los datos reales nos están mostrando que los antes considerados “nuestros peores competidores” son, en realidad, los componentes fundamentales y originarios de la vida (Sandin, 1995) y que sus actividades y capacidades nos permiten comprender los *hechos fundamentales de la evolución* nunca explicados por “la supervivencia de los más aptos”. *Según la teoría de Darwin, la evolución tiene lugar exclusivamente por la vía de pequeña y continua formación y modificación de especies /.../ Nuestra experiencia, obtenida de la observación del material fósil, contradice directamente esta interpretación. Nosotros encontramos que la estructura organizadora de una Familia o un Orden no surge como resultado de modificaciones continuas en una larga cadena de especies, sino mas bien por medio de una repentina y discontinua remodelación del complejo tipo de Familia a Familia, de Orden a Orden, de Clase a Clase. Los caracteres que cuentan para las distinciones entre especies son completamente diferentes de los que distinguen un tipo de otro. Lo que nos describe el prestigioso paleontólogo alemán Otto Schindewolf (1993) es la realidad de lo que se observa en el registro fósil (el secreto profesional de los paleontólogos de Gould). Y es así porque la transición entre un tipo de organización y otro, embriológicamente, **no puede ser de otra manera** (Goodman y Coughlin, 2000; Hall, 2003). Las diferencias entre las organizaciones de distintos taxones se producen en etapas del desarrollo embrionario que son tanto más tempranas cuanto más diferentes sean los resultados finales, y en un fenómeno de tal complejidad, jerarquización e integración como es la embriogénesis no existe una variabilidad en sus sucesivas fases sobre la que pueda actuar una selección: en un cambio de estas características y de esta magnitud la alternativa es un organismo viable o no viable, es decir, lo que se ve en el registro fósil es la realidad, por lo que el término para denominar estos cambios de organización habría de ser **Transformación**. No es evolución porque no es la *acción de pasar gradualmente de un estado a otro* (Dicc. R.A.E.). Es comprensible que esto resulte difícil de asumir, pero tenemos ejemplos de procesos semejantes delante de nuestros ojos en las metamorfosis de insectos y anfibios, posiblemente un relictos de procesos semejantes a gran escala. Y existen los fenómenos y los datos que nos pueden explicar esos procesos: Las grandes y súbitas “radiaciones” de diversidad animal (Schindewolf, 1993; Rohde y Muller, 2005) y vegetal (Graham et al., 2000) (para una magnífica revisión en plantas ver Moreno, 2002) surgen después de grandes extinciones provocadas por grandes disturbios ambientales (Kerr, 2002; Grice et al., 2005) que producen lo que se conoce como estrés genómico. Tenemos información sobre los*

efectos de estas desestabilizaciones en los genomas: activación de elementos móviles (Wesler, 1996; Capy et al., 2000; Mattick y Gagen, 2001) remodelaciones genómicas (Wendel y Wesler, 2000; Shapiro, 2002; Pevzner y Tesler, 2003; Lönning y Saedler, 2003), duplicaciones parciales o extensivas (Gu et al., 2002; McLisaght et al., 2002; Bennetsen et al., 2005) y extinciones selectivas (Schindewolf; 1993). También sabemos que las inserciones de elementos móviles y virus se caracterizan por tener sitios “preferenciales” (los llamados *hot spots*) que indican *una variabilidad predeterminada* (Pevzner y Tesler, 2003; Lönning y Saedler, 2003; Nikaido et al., 2003; Engelman, 2005; Maxfield et al., 2005). (Aquí conviene recapacitar sobre el significado de términos como *hot spots* y *constraints* que quieren indicar “un azar restringido”, porque un azar restringido no es azar, es decir, que será científicamente posible encontrar las reglas que lo rigen). También tenemos datos que nos informan de que las especiaciones no son “el paso inicial del cambio evolutivo”, sino un aumento de diversidad dentro de un patrón morfológico básico y que está mediado por inserciones virales y reorganizaciones de elementos móviles (Hughes, J. F. y Coffin, J.M., 2001; Sverdlov, E. D., 2000; Dyatkov et al., 2002; Mamedov et al., 2002; Ryan, F., 2004; Baburlescu et al., 2001), por lo que, como nos revela el registro fósil (Eldredge, 1997; Schindewolf, 1993, etc.) se producen de forma repentina y también simultánea (Williamson, 1983; Kerr, 1995).

Un aspecto sobre el que puede ser especialmente conveniente detenerse, es el concepto de adaptación, considerado como el mecanismo responsable de la evolución mediante un proceso de adaptación gradual (y al azar) a distintos medios mediante la “adquisición de caracteres ventajosos”: En cuanto a los **ajustes** a diferentes condiciones ambientales (un fenómeno diferente a los cambios de organización), los sistemas de control y regulación de la información genética han mostrado una variada gama de mecanismos de respuesta al ambiente, tanto epigenéticos: metilación, imprinting, ARN de interferencia, silenciamiento transgénico (Mattick y Gagen, 2001; Elgin y Grewal, 2003; True et al., 2004)... como genéticos: *splicing* alternativo, retrogenes y retropseudogenes (Vitali, p. et al., 2003), transposiciones e inserciones de elementos móviles (Schramke y Allshire, 2003). Incluso el desarrollo embrionario responde de una forma constatada a las condiciones ambientales (Rutherford y Lindquist, 1998; Hall, 2003). En estas adaptaciones, que son, en realidad, coadaptaciones porque afectan a los ecosistemas en su totalidad (Madsen et al., 2001; Murphy et al., 2001; Yang et al., 2003) y que conducen a *remodelaciones radicales de la biota* (Beard, 2002), están implicados, además, fenómenos de *transferencia genética horizontal* (por cierto, de genes no “de origen bacteriano”, sino viral) (Syvanen, 1994; Krishnapillai, 1996; Wegrzyn, G., 1999; Wegrzyn y Wegrzyn, 2002; Beres, S. B. et al., 2002; Wagner, P. L. y Waldor, M. K., 2002; Omelchenko et al., 2003; Pierce et al., 2003; Bergthorsson et al., 2004; Broothaerts et al., 2005)) que no son al azar, ni en su desencadenamiento, porque responden a estímulos ambientales (Wessler, 1996), ni en sus consecuencias, porque también se han observado *hot spots* (inserciones preferenciales) en estos procesos (Timakov et al., 2002; Medrano-Soto, et al., 2004).

Y con esto hemos llegado al concepto estelar de la *doctrina prevalente*: el término “más apto” (o, en su versión “poblacional”, la “eficacia biológica”). Los conocimientos actuales sobre el control de la información genética (Herbert, 2004) nos informan de un modo irrefutable de que es un concepto espurio. No existen individuos genéticamente “más aptos” que otros o que tengan una “ventaja genética” sobre sus congéneres. Y no es algo que sea susceptible de distintas interpretaciones: el *pool*

genético de una especie es esencialmente el mismo (Mattick, 2004) y el significado de la variabilidad poblacional es adaptativo (en el sentido de respuesta al ambiente) pero no evolutivo. De igual forma, la variabilidad existente en los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) es irrelevante desde el punto de vista de la evolución (Pennisi, 1998; Nadeau, 2002; Göring, 2002) y su significación es, en todo caso, demográfica: Las diferencias en vigor, salud, capacidad reproductiva, etc., de los miembros de una especie viene determinada fundamentalmente por las condiciones ambientales en que se desarrollan (Hall, 2003). Los individuos normales, sanos, no son genéticamente más o menos aptos y las mutaciones (en el caso de que no resulten inocuas) no conceden ventajas heredables, sino patologías heredables porque son desorganizaciones producidas por algún factor ambiental lo suficientemente grave para superar los eficaces mecanismos de reparación de los genomas (Kafri et al., 2005; Hirano, 2005).

Es necesario tener en consideración el origen histórico, cultural y, especialmente, social (Lewontin, 1993; Goodwin, 1999, etc.) de estas extrapolaciones que han llevado a una interpretación antropocéntrica de la Naturaleza. En el estado actual de los conocimientos resulta absurdo leer en revistas científicas prestigiosas, en los mismos ejemplares donde se publican datos como los antes expuestos y bajo el epígrafe “Evolución”, complejas disquisiciones sobre si el egoísmo en los animales es “rentable”, sobre los engaños de unos para aprovecharse de otros o que “todos los seres vivos somos parásitos”, cuando es evidente que estos “problemas científicos” no son objeto de estudio de la evolución, sino más bien de estudios psicológicos (especialmente sobre los autores de tales ideas). El argumento “demostrativo” de que “es evidente que en la Naturaleza existe la competencia” carece de relación con lo que se pretende demostrar, porque el resultado “evolutivo” de una pelea ritual entre dos ciervos siguen siendo los ciervos que ya existían antes. Las extrapolaciones antropocéntricas también podrían llevarnos a decir que cuando unos lobos pelean por los restos de una presa, lo que son es “maleducados”, o que el comportamiento de un león en su manada es “machista”, o que el comportamiento “postcoito” de determinadas hembras de arácnidos o de insectos es “feminista radical” (y lamentaría dar ideas), pero no son descripciones científicas, sino extrapolaciones de una forma, culturalmente determinada, de ver la realidad. Y la forma de ver la realidad basada en la competencia de todos contra todos y el egoísmo como condición inherente a los seres vivos es la que ha conducido a una concepción deformada de los fenómenos biológicos que se puede observar en la inmensa mayoría de los artículos citados anteriormente: “los elementos móviles son esencialmente parásitos”(Kidwell y Lish, 1997) pero, en ocasiones “son beneficiosos”; los virus endógenos “producen enfermedades” y “son saboteadores, secuestradores”, etc., (Markine-Goriaynoff et al., 2004) pero en ocasiones “son explotados por su hospedador” (Stoye y Coffin, 2000), las mutaciones son perjudiciales, pero en ocasiones “pueden producir características beneficiosas” (?) (Ayala, 1999).

Si no conseguimos depurar el lenguaje científico de la Biología de estos preconceptos deformadores que en la mayoría de los casos conducen a interpretaciones que son exactamente las contrarias de lo que indican los datos, no será posible construir una verdadera teoría científica elaborada a partir de hechos reales (no hipótesis) y explicada mediante procesos y términos científicos (no mediante metáforas). La enorme complejidad y plasticidad de los fenómenos biológicos descubiertos demanda una forma nueva (tanto metodológica como conceptual) de acceder a ellos, pero hay que asumir que esto requiere un cambio en los “hábitos de la mente” que han de comenzar por cuestionar nuestras más arraigadas convicciones y por tomar conciencia de que las cosas

que más damos por supuestas son, casi siempre, aquellas sobre las que menos reflexionamos.

Es perfectamente comprensible que, para muchos biólogos que han desarrollado una actividad científica brillante, no resulte fácil de asimilar la idea de tener que renunciar a las concepciones que han dirigido toda una trayectoria profesional, pero los nuevos descubrimientos han derrumbado todo un cuerpo de doctrina elaborado sobre lo que se tenía por conocido, lo que se asumía mayoritariamente y del que no tienen por qué sentirse responsables ni, mucho menos, obligados a defender en contra de las evidencias. Es cierto que la enorme complejidad de los procesos que se están descubriendo y las nuevas metodologías y conceptos necesarios para su estudio pueden resultarnos a los biólogos de formación tradicional “llegados demasiado tarde” para cambiar de ideas, pero también hay que considerar que para un científico no hay una forma mejor de acabar su carrera profesional que hacerlo sin dejar de admirarse, sin dejar de aprender. Ha comenzado una nueva Era para la Biología que ha de ser afrontada por nuevos biólogos, con mentes “nuevas”, en la que los “viejos biólogos” tendremos que acostumbrarnos a aprender de nuestros alumnos.

Bibliografía

ADAMS, J.M. & CORY, S. 1998. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*, **28**: 1322-1326.

AGRAWAL, A. 2000. Transposition and Evolution of Antigen-Specific Immunity. *Science*, **290** (5497): 1715-1716.

ATHANASIADIS, A., RICH, A. & MAAS, S. 2004. Widespread A-to-I RNA Editing of ALU-Containing mRNAs in the Human Transcriptome. *PLoS Biology* **2** (12): e391.

AYALA, F.J. 1999. *La teoría de la evolución. De Darwin a los últimos avances de la genética*. Temas de hoy. Madrid.

BABA, T., TAKEUCHI, F., KURODA, M., YUZAWA, H., AOKI, K., OGUCHI, A., NAGAI, Y., IWAMA, N., ASANO, K., NAIMI, T., KURODA, H., CUI, L., YAMAMOTO, K. & HIRAMATSU, K. 2002. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*, **359**: 1819-1827.

BABURLESCU M., TURNER, G., SU, M., KIM, R., JENSEN-SEAMAN, M.I., DEINARD, A.S., KIDD, K.K. & LENZ, J. 2001. A HRV-K provirus in chimpanzees, bonobos, and gorillas, but not in humans. *Current Biology* **11**: 779-783.

BALL, P. 2001a. Ideas for a new biology. *Nature News* 15 Feb.

BALL, P. 2001b. Hot flush over in a flash. *Nature News* 4 Apr.

- BANNERT, N. & KURT, R. 2004. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101** (2): 14572-14578.
- BARTEL, D.P. 2004. MicroRNAs: genomic, biogenesis, mechanism and function. *Cell* **116** (2): 281-297.
- BARTEL, D.P. & CHEN, Ch-Z. 2004. Micromanagers of Gene Expression: The Potentially Widespread Influence of Metazoan microRNAs. *Nature Reviews Genetics* **5**: 396-400.
- BARRY, M. & MCFADDEN, G. 1998. Apoptosis regulators from DNA viruses. *Current Opinion Immunology* **10**: 422-430.
- BEARD, C. 2002. East of Eden at the Paleocene/Eocene Boundary. *Science* **295**(5562): 2028-2029.
- BEJERANO, G., PHEASANT, M. & MAKUNIN, I. 2004. Ultraconserved Elements in the Human Genome. *Science* **304** (5675): 1321-2325.
- BEKENSTEIN, J.D. 2003. La información en el universo holográfico. *Investigación y Ciencia* **325**: 36-43.
- BELL, P.J. 2001. Viral eukaryogenesis: was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus?. *Journal of Molecular Evolution* **53**(3): 251-256.
- BELSHAW, R., PEREIRA, V., KATZOURAKIS, A., TALBOT, G., PAES, J., BURT, A. & TRISTEM, M. 2004. Long-term reinfection of the human genome by endogenous retroviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101** (14): 4894-4899.
- BENNETZEN, J.L., MA, J. & DEVOS, K.M. 2005. Mechanisms of Recent Genome Size Variation in Flowering Plants. *Annals of Botany* **95**(1): 127-132.
- BERES, S.B., SYLVA, G.L., BARBIAN K.D., LEI B., HOFF J.S., MAMMARELLA N.D., LIU M.Y., SMOOT J.C., PORCELLA S.F., PARKINS L.D., CAMPBELL D.S., SMITH T.M., MCCORMICK J.K., LEUNG D.Y.M., SCHLIEVERT P.M. & MUSSER J.M. 2002. Genome sequence of a serotype M3 strain of group A *Streptococcus*: Phage-encoded toxins, the high-virulence phenotype and clone emergence. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **99**: 10078-10083.
- BERGTHORSSON, U., RICHARDSON, A.O., YOUNG, G.J., GOERTZEN, L.R. & PALMER, J.D. 2004. Massive horizontal transfer of mitochondrial genes from diverse land plants donors to the basal angiosperm *Amborella*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101** (51): 17747-17752.

- BERKHOUT, B., VERHOEF, K., VANWAMEL, J.L. B., BACK, N.K.T. 1999. Identification of an Active Reverse Transcriptase Enzyme Encoded by a Human Endogenous HERV-K Retrovirus. *Journal of Virology*, **73** (3): 2365-2375.
- BOEKE, J.D. 2003. The Unusual Phylogenetic Distribution of Retrotransposons: A Hypothesis. *Genetics Research* **13**:1975-1983.
- BROSIUS, J. 1999. Genomes were forged by massive bombardments with retroelements and retrosequences. *Genetica* **107** (1-3): 209-238.
- BROSIUS, J. 2003. The contribution of RNAs and retroposition to evolutionary novelties. *Genetica* **118**: 99-116.
- BROOHAERTS, W., MITCHELL, H.J., WEIR, B., KAINES, S., SMITH, L.M.A., YANG, W., MAYER, J.E., ROA-RODRÍGUEZ, C. & JEFFERSON, R.A. 2005. Gene transfer to plants by diverse species of bacteria. *Nature* **433**: 629-633.
- CABRERA, J. & CAMACHO, J.P.M. 2002. Fundamentos de genética de poblaciones. En M. SOLER (coord.) *Evolución. La Base de la Biología*. Proyecto sur de ediciones. Granada.
- CAPY, P., GASPERI, G., BIEMONT, C. & BAZIN, C. 2000. Stress and transposable elements: co-evolution or useful parasites?. *Heredity* **85**:101-106.
- CARROLL, R.L. 2000. Towards a new evolutionary synthesis. *Trends in Ecology and Evolution* **15** (1): 27-32.
- CENADOR, S. 2003. Los priones en la evolución. <http://www.uam.es/gebuam>
- COGHLAN, A. & WOLFE, K.H. 2004. Origins of recently gained introns in *Caenorhabditis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101** (31): 11362-11367.
- CRAIG, N.L. 1997. Target site selection in transposition. *Annual Review of Biochemistry* **66**: 437-474.
- CRICK, F. 1981. *Life itself*. Oxford University Press. Oxford.
- CURTIS, T.P., SLOAN, W.T. & SCANNELL, J.W. 2002. Estimating prokaryotic diversity and its limits. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **99**(16): 10494-10499.
- DAWKINS, R. 1976. *The selfish gene*. Oxford University Press. Oxford.
- DE DUVE, C. 2005. The onset of selection. *Nature* **433**: 581-582.
- DELCHER, A.L., KASIF, S., FLEISCHMANN, R.D., PETERSON, J., WHITE, O. & SALZBERG, S.L. 2002. Fast algorithms for large-scale genome alignment and comparison. *Nucleic Acids Research* **30**: 2478-2483.

- DEWANNIEUX, M., ESNAULT, C. & HEIDMANN, T. 2003. LINE-mediated retrotransposition of marked ALU sequences. *Nature Genetics* **35**: 41-48.
- DOOLITTLE, W. F. 2000. Nuevo árbol de la vida. *Investigación y Ciencia*. **283**: 26-32.
- EISEMBERG, E., NEMZER, S., KINAR, Y., SOREK, R. & RECHAVI, G. 2005. Is abundant A-to-I RNA editing primate-specific?. *Trends in Genetics* **21** (2): 77-81.
- ENGELMAN, A. 2005. The ups and downs of gene expression and retroviral DNA integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **102** (5): 1275-1276.
- ELDREDGE, N. 1985. *Unfinished Synthesis*. Oxford University Press. Versión española: *Síntesis inacabada*. 1997. Ed. Fondo de cultura económica. México.
- ELGIN, S.C.R. & GREWAL, S. I. S. 2003. Heterochromatin: Silence is golden. *Current Biology* **13** (23): 895-898.
- ESNAULT, C., MAESTRE, J. & HEIDMANN, T. 2000. Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. *Nature Genetics* **24**: 363-367.
- FEDOROV, A., ROY, S., FEDOROVA, L. & GILBERT, W. 2003. Mystery of Intron Gain. *Genetics Research* **13**: 2236-2241.
- FIVAZ, R. 1991. Thermodynamics of Complexity. *System Research* **8** (1): 19-32.
- FLAWELL, A. J. 1999. Long terminal repeat retrotransposons jump between species. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **91** (22): 12211-12212.
- FOUTS, D. E., MONGODIN E. F., MANDRELL R.E., MILLER W.G., RASKO D.A., RAVEL J., BRINKAC L.M., DEBOY R.T., PARKER C.T., DAUGHERTY S.C., DODSON R.J., DURKIN A.S., MADUPU R., SULLIVAN S.A., SHETTY J.U., AYODEJI M.A., SHVARTSBEYN A., SCHATZ M.C., BADGER J.H., FRASER C.M. & NELSON K.E. 2005. Major Structure Differences and Novel Potential Virulence Mechanisms from the Genomes of Multiple *Campylobacter* Species. *PLoS Biology* **3** (1): e40.
- FURANO, A. V. 2000. The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* **64**: 255-294.
- FUHRMAN, J. A. 1999. Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects. *Nature* **399**: 415-417.
- GABUS, C., AUXILIEN, S., PECHOUX, C., DORMONT, D., SWIETNICKI, W., MORILLAS, M., SUREWICZ, W., NANDI, P. & DARLIX, J.L. 2001. The prion protein has DNA strand transfer properties similar to retroviral nucleocapsid protein. *Journal of Molecular Biology* **307** (4): 1011-1021.
- GARCÍA BELLIDO, A. 1999. Los genes del Cámbrico. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales (España)* **94** (4): 511-528.

- GARCÍA PAVÓN, A. 1969. *El reinado de Witiza*. Ed. Destino. Barcelona.
- GAUNTT, CH. & TRACY, S. 1995. Deficient diet evokes nasty heart virus. *Nature Medicine* **1** (5): 405-406.
- GOFFEAU, A. 2004. Evolutionary genomics: Seeing double. *Nature* **430**: 25-26.
- GOODMAN, L. S. & COUGHLIN, B. C. 2000. The evolution of evo-devo biology. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **97** (9): 4424-4425.
- GOODWIN, B. 1999. *Las manchas del leopardo: la evolución de la complejidad*. Tusquets, Barcelona.
- GÖRING, H.H. 2002. A bias-ed assesment of the use of SNPs in human complex traits *Current Opinion in Genetics & Development* **12**: 726-734.
- GRAHAM, L. E. & WILCOX, L.W. 2000. The origin of plants: Body plan changes contributing to a major evolutionary radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **97** (9): 4535-4540.
- GRASSÉ, P. 1977. *La evolución de lo viviente*. H. Blume Ediciones, Madrid.
- GRICE, K., CAO, C., LOVE, M.E.G.D., BOTTCHE, R.J., TWITCHETT, E., GROSJEAN, R.E., SUMMONS, S.C., TURGEON, DUNNING, W. & JIN, Y. 2005. Photic Zone Euxinia During the Permian-Triassic Superanoxic Event. *Science* **307**: 706-709.
- GU, X., WANG, Y. & GU, J. 2002. Age distribution of human gene families shows significant roles of both large and small-scale duplications in vertebrate evolution. *Nature Genetics* **32** (2): 205-209.
- GUPTA, R.S. 2000. The natural evolutionary relationships among prokaryotes. *Critical Reviews in Microbiology* **26**: 111-131.
- HAKEN, H. 1988. *Information and Self-organization*. Spinger-Verlag, Berlín.
- HALL, B.K. 2003. Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms. *International Journal of Developmental Biology* **47**: 491-495.
- HAN, J.S., SZAK, S.T. & BOEKE, J.D. 2004. Transcriptional disruption by the L1 retrotransposon and implications for mammalian transcriptomes. *Nature* **429**: 268-274.
- HARRIS, J.R. 1998. Placental endogenous retrovirus (ERV): Structural, functional and evolutionary significance. *BioEssays* **20**: 307-316.
- HAUGEN, P., SIMON, D.M. & BHATTACHARYA, D. 2005. The natural history of group I introns. *Trends in Genetics* **21** (2): 111-119.
- HENDRIX, R.W. 2004. Hot new virus, deep connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101** (20): 7495-7496.

- HERBERT, A. & RICH, A. 1999. RNA processing and the evolution of eukaryotes. *Nature Genetics* **21**: 265-269.
- HERBERT, A. 2004. The four Rs of RNA-directed evolution. *Nature Genetics* **36**: 19-25.
- HIRANO, T. 2005. Cell biology: Holding sisters for repair. *Nature* **433**: 467-468.
- HO, K.M. & LIM, B.L. 2003. Co-expression of a prophage system and a plasmid system in *Bacillus subtilis*. *Protein Expression and Purification* **32** (2): 293-301.
- HOOD, D.W., DEADMAN, M.E., JENNINGS, M.P., BISERCIC, M., FLEISCHMANN, R.D., VENTER, J.C. & MOXON, E.R. 1996. DNA repeats identify novel virulence genes in *Haemophilus influenzae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **93**: 11121-11125.
- HOUBAVIY, H.B., MURRAY, M.F., & SHARP, P.A. 2003. Embryonic stem cell-specific microRNAs. *Developmental Cell* **5**: 351-358.
- HUGHES, J.F. & COFFIN, J.M. 2001. Evidence of genomic rearrangements mediated by human endogenous retroviruses during primate evolution. *Nature Genetics* **29**: 487-489.
- HUGHES, A.L. & FRIEDMAN, R. 2003. Genome-Wide Survey for Genes Horizontally Transferred from Cellular Organisms to Baculoviruses. *Molecular Biology and Evolution* **20** (6): 979-987.
- IWAMA, H. & GOJOBORI, T. 2004. Highly conserved upstream sequences for transcription factor genes and implications for the regulatory network. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101**: 16983-16984
- JAMAIN, S., GIRONDOT, M., LEROY, P., CLERGUE, M., QUACH, H., FELLOUS, M. & BOURGERON, T. 2001. Transduction of the human gene FAM8A1 by endogenous retrovirus during primate evolution. *Genomics* **78**: 38-45.
- JOHN, B., ENRIGHT, A.J., ARAVIN, A., TUSCHL, T., SANDER, C. & MARKS, D.S. 2004. Human MicroRNA Targets. *PLoS Biology* **2** (11): e363.
- JOHNSON, W.E. & COFFIN, J.M. 1999. Constructing primate phylogenies from ancient retrovirus sequences: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **96** (18): 10254-10260.
- JORDAN, I.K. 2003. Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements. *Trends in Genetics* **19** (2): 68-72.
- Kafri, R., BAR-EVEN, A. & PILPEL, Y. 2005. Transcription control reprogramming in genetic backup circuits. *Nature Genetics* **37**: 295-299.

- KAUFFMAN, S.A. 1993. *The Origins of Order: Self-organization and Selection in Evolution*. Oxford University Press. Oxford.
- KAZAZIAN, H.H., JR., WONG, C., YOUSSEFIAN, H., SCOTT, A.F., PHILLIPS, D.G., ANTONARAKIS, S.E. 1988. Haemophilia A resulting from de novo insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man. *Nature* **332**(6160): 164-166.
- KAZAZIAN, H.H. Jr. 2000. L-1 Retrotransposons Shape the Mammalian Genome. *Science* **289** (5842): 1152-1153.
- KERR, R. 1995. Did Darwin get it All Right?. *Science* **267**: 1421.
- KERR, R. 2002. A Trigger for the Cambrian Explosion?. *Science* **298** (5598): 1547.
- KHIL, P.P., OLIVER, B., CAMERINI-OTERO, R.D. 2005. X for intersection: retrotransposition both on and off the X chromosome is more frequent. *Trends in Genetics* **21**: 3-7.
- KIDWELL, M. & LISCH, P. 1997. Transposable elements as source of variation in animals and plants. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **94**: 7704-7711.
- KIDWELL, M.G. & LISCH, D.R. 2000. Transposable elements, parasitic DNA and genome evolution. *Evolution* **55**: 1-24.
- KIM, A., TERZIAN, C., SANTAMARIA, P., PELISSON, A., PRUD'HOMME, N. & BUCHETON, A. 1994. Retroviruses in invertebrates. The Gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **91** (4): 1285-1289.
- KJELLMAN, C., SJOGREN, H.O., SALFORD, L.C. & WIDEGREN, B. 1999. HERV-F(XA34) is a full-length human endogenous retrovirus expressed in placental and fetal tissues. *Gene* **239** (1): 99-107.
- KLOCKGETHER, J., REVA, O., LARBIG, K. & TUMMLER, B. 2004. Sequence analysis of the mobile genome island Pklc102 of *Pseudomonas aeruginosa* C. *Journal of Bacteriology* **186** (2): 518-534.
- KMITA, M. & al. 2002. Serial deletions and duplications suggest a mechanism for the colinearity of *Hox* genes in limbs. *Nature* **420**: 145-180.
- KONDO-IIDA, E., KOBAYASHI, K & WATANABE, M. 1999. Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Human Molecular Genetics* **8**: 2303-2309.
- KRISHNAPILLAI, V. 1996. Horizontal gene transfer. *Journal of Genetics* **75** (2): 219-232

- LANDER, E.S., LINTON, L.M. & BIRREN, B. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**:860-921.
- LANDRY, J.R., ROUHI, A., MEDSTRAND, P. & MAGE, D.L. 2002. The Opitz Syndrome Gene *Mid1* Is Transcribed from a Human Endogenous Retrovirus Promoter. *Molecular Biology and Evolution* **19**: 1934-1942.
- LEWONTIN, R.C. 1993. *The doctrine of DNA. Biology as ideology*. Penguin Books. London, New York.
- LÖNNIG, W.W. & SAEDLER, H. 2003. Chromosome Rearrangements and Transposable Elements. *Annual Reviews of Genetics* **36** (1): 389-416.
- LÖWER, R., LOWER, J. & KURTH, R. 1996. The viruses in all of us: Characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **93**: 5177-5184.
- LIU, S. & ALTMAN, R.B. 2003. Large scale study of protein domains distribution in the context of alternative splicing. *Nucleic Acids Research* **31** (16): 4828-4835.
- MADSEN, O., SCALLY, M., DOUADY, C.J., KAO, D.J., DEBRY, R.W., ADKINS R., AMRINE, H.M., STANHOPE, M.J., DE JONG, W.W. & SPRINGER, M.S. 2001. Parallel adaptative radiations in two major clades of placental mammals. *Nature* **409**: 610-614.
- MAKALOWSKY, W. 2003. Not Junk After All. *Science* **300**: 1246-1247.
- MAMEDOV, I., BATRAK, A., BUZDIN, A., ARZUMANYAN, E., LEBEDEV, Y. & SVERDLOV, E.D. 2002. Genome-wide comparison of differences in the integration sites of interspersed repeats between closely related genomes. *Nucleic Acids Research* **30** (14): e71.
- MARGULIS, L. & SAGAN, D. 1995. *Wat is life?*. Simon & Schuster. New York, London.
- MARJORI, A. & BIRCHLER, J.A. 2005. RNAi-Mediated Pathways in the Nucleus. *Nature Reviews Genetics* **6**: 24-35.
- MARKINE-GORAYNOFF, N. & al. 2004. Glycosyltransferases encoded by viruses. *Journal of General Virology* **85**: 2741-2754.
- MATTHEW, P.H. & PALUMBI, S.R. 2003. High Intron Sequence Conservation Across Three Mammalian Orders Suggests Functional Constraints. *Moleculat Biology and Evolution* **20** (6): 969-978.
- MATTICK, J.S. 2001. Non-coding RNAs: the architects of eukariotic complexity. *EMBO Reports* **2** (11): 986-991.
- MATTICK, J.S. & GAGEN, M.J. 2001. The Evolution of Controlled Multitasked Gene Networks: The Role of Introns and Other Noncoding RNAs in the Development of Complex Organisms. *Moleculat Biology and Evolution* **18**: 1611-1630.

- MATTICK, J.S. 2003. Challenging the Dogma: the hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms. *Bio Essays* **25**: 930-935.
- MATTICK, J.S. 2004. DNA regulation: A new Genetics?. *Nature Reviews Genetics* **5**: 316-323.
- MATURANA, H. & VARELA, F. 1999. *El árbol del conocimiento. Las bases biológicas del conocimiento humano*. (3ª Ed.) Debate, Madrid.
- MAXFIELD, L.F., FRAIZE, C.D. & COFFIN, J.M. 2005. Relationship between retroviral DNA-integration-site selection and host cell transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **102** (5): 1436-1441.
- MCLYSAGHT, A. & al. 2002. Extensive genomic duplication during early chordate evolution. *Nature Genetics* **31** (2): 200-204.
- MEDRANO-SOTO, A., MORENO-HAGELSIEB, G., VINUESA, P., CHRISTEN, J. A. & COLLADO-VIDES, J. 2004. Successful Lateral Transfer Requires Codon Usage Compatibility Between Foreign Genes and Recipient Genomes. *Molecular Biology and Evolution* **21**(10): 1884-1899.
- MEDSTRAND, P. & MAG, D.L. 1998. Human-Specific Integrations of the HERV-K Endogenous Retrovirus Family. *Journal of Virology* **72** (12): 9782-9787.
- MI, S., XINHUA LEE, XIANG-PING LI, GEERTRUIDA M. VELDMAN, HEATHER FINNERTY, LISA RACIE, EDWARD LAVALLIE, XIANG-YANG TANG, PHILIPPE EDOUARD, STEVE HOWES, JAMES C. KEITH & JOHN M. MCCOY 2000. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* **403**: 785-789.
- MORAN, J.V., ZIMMERLY, S., ESKES, R., KENNEL, J.C. & LAMBOWITZ, A.M. 1995. Mobil group II introns of yeast mitochondrial DNA are novel site-specific retroelements. *Molecular and Cellular Biology* **15** (5):2828-2838.
- MORENO, M. 2002. Botánica y evolución. *Arbor* **677**: 59-99.
- MOUSE GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. 2002. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* **420**: 520-562.
- MUIR, A., LEVER, A. & MOFFETT, A. 2004. "Expression and functions of human endogenous retrovirus in the placenta: an update. *Placenta* **25** (A): 16-25.
- MURPHY, W.J. , EIZIRIK, E., JOHNSON, W.E., ZHANG, Y.P., RYDER, O.A. & O'BRIEN, S.J. 2001. Molecular phylogenetics and the origin of placental mammals. *Nature* **409**: 614-618.
- NADEAU, J.H. 2002. Single nucleotide polymorphisms: Tackling complexity. *Nature* **420**: 517-518.

- NEKRUTENKO, A. & LI, W.H. 2001. Transposable elements are found in a large number of human protein-coding genes. *Trends in Genetics* **17**: 619-621.
- NIKAIDO, M., NISHIHARA, H., HUKUMOTO, Y. & OKADA, N. 2003. Ancient SINEs from African Endemic Mammals. *Molecular Biology and Evolution* **20** (4): 522-527.
- OLTVAI, Z.N. & BARABASI, A.L. 2002: Life's Complexity Pyramid. *Science* **298** (5549): 763-764.
- OMELCHENKO, M.V., MAKAROVA, K.S., WOLF, Y.I., ROGOZIN, I.B. & KOONIN, E.V. 2003. Evolution of mosaic operons by horizontal gene transfer and gene displacement *in situ*. *Genome Biology* **4**(9): R55.
- OTTO, S. P. & YOUNG, P. 2002. The evolution of genes duplicates. *Advances in Genetics*, **46**: 451-483.
- PEARSON, H. 2003. DNA: Beyond the double helix. *Nature* **421**: 310-312.
- PEASTON, A.E., EVSIKOV, A.V., GRABER, J.H., DE VRIES, W.N., HOLBROOK, A.E., SOLTER, D. & KNOWLES, B.B. 2004. Retrotransposons regulate Host Genes in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos. *Developmental Cell* **7**: 597-606.
- PENNISI, E. 1998. A Closer Look at SNPs Suggests Difficulties. *Science* **281** (5384): 1787-1789.
- PENNISI, E. 2004. Searching for the Genome's Second Code. *Science* **306**: (5696) 632-635.
- PERINCHERI, S., DINGLE, R.W.C., PETERSON, M.L. & SPEAR, B.T. 2005. Hereditary persistence of α -fetoprotein and H19 expression in liver of BALB/c5 mice is due to a retrovirus insertion in the *Zhx2* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **103**: 396-401.
- PEVZNER, P. & TESLER, G. 2003. Human and mouse genomic sequences reveal extensive breakpoint reuse in mammalian evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **100**(13): 7672-7677.
- PEVZNER, P. & TESLER, G. 2003. Genome Rearrangements in Mammalian Evolution: Lessons from Human and Mouse Genomes. *Genome Research* **13**: 37-45.
- PFEFFER, S., ZAVOLAN, M., GRASSER, F.A., CHIEN, M., RUSSO, J.J., JU, J., JOHN, B., ENRIGHT, A.J., MARKS, D., SANDER, C. & TUSCHL, T. 2004. Identification of virus-encoded microRNAs. *Science* **304** (5671): 734-736.
- PYATKOV, K.I., SHOSTAK, N.G., ZELENTOVA, E.S., LYOZIN, G.T., MELEKHIN, M.I., FINNEGAN, D.J., KIDWELL, M.G. & EVGEN'EV, M.B. 2002. *Penelope* retroelements from *Drosophila virilis* are active after transformation of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **99** (25): 16150-16155.

- PAPP, B., PÁL, C. & HURST, L.D. 2003. Dosage sensitivity and the evolution of gene family in yeast. *Nature* **424**: 194-197.
- PIERCE, S.K., MASSEY, S.E., HANTEN, J.J. & CURTIS, N.E. 2003. Horizontal Transfer of Functional Nuclear Genes Between Multicellular Organisms. *Biological Bulletin* **204**: 237-240.
- PRIGOGINE, I. 1980. *From Being to Becoming: Time and Complexity in the Physical Sciences*. W. H. Freeman, San Francisco.
- QIU, W-G., SCHISLER, N. & STOLTZFUS, A. 2004. The Evolutionary Gain of Spliceosomal Introns: Sequence and Phase Preferences *Molecular Biology and Evolution* **21** (7): 1252-1263.
- REINHART, B.J. & BARTEL, D.P. 2002. Small RNAs Correspond to Centromere Heterochromatic Repeats. *Science* **297**: 1831.
- REINHART, B.J., WEINSTEIN, E., RHOADES, M., BARTEL, B., BARTEL, D. 2002. MicroRNAs in plants. *Genes & Development* **16**(13): 1616-1626.
- RICE, G. & al., 2004. The structure of a thermophilic archaeal virus shows a double-stranded DNA viral capsid type that spans all domains of life” *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101**: 7716-7720.
- ROHDE, R. & MULLER, R.A. 2005. Cycles in fossil diversity. *Nature* **434**: 208-210.
- RONEMUS, M. & MARTIENSSEN, R. 2005. RNA INTERFERENCE: METHYLATION MYSTERY. *NATURE* **433**: 472-473.
- ROZEN, S., SKALETSKY, H., MARSZALEK, J.D., MINX, P.J., CORDUM, H.S., WATERSTON, R.H., WILSON, R.K., PAGE, D.C. 2003. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes. *Nature* **423**: 873-876.
- RUTHERFORD, S.L. & LINDQUIST, S. 1998. *HSp 90* as a capacitor for morphological evolution. *Nature* **396**: 336-342.
- RYAN, F. 2004. Human endogenous retroviruses in health and disease: a symbiotic perspective. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **97**: 560-565.
- SANDÍN, M. 1995. *Lamarck y los mensajeros. La función de los virus en la evolución*. Editorial Istmo. Madrid.
- SCHAWALDER, J., PARIC, E. & NEFF, N.F. 2003. Telomere and ribosomal DNA repeats are chromosomal target of the bloom syndrome DNA helicase. *BioMed Central Cell Biology* **4**: 11.
- SCHINDEWOLF, O. 1993. *Basic Questions in Paleontology: Geologic Time, Organic Evolution and Biological Systematics*. The University of Chicago Press. Chicago.

- SCHRAMKE, V. & ALLSHIRE, R. 2003. Hairpin RNAs and retrotransposon LTRs effect RNAi and chromatin based gene silencing. *Science* **301**: 1069-1074.
- SEGRÉ, D., DELUNA, A., CHURCH, G.M. & KISHONY, R. 2004. Modular epistasis in yeast metabolism. *Nature Genetics*, **37**: 77-83.
- SEMPERE, L.F., FREEMANTLE, S., PITHA-ROWE, I., MOSS, E., DMITROVSKY, E. & AMBROS, V. 2004. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome Biology* **5**: R13.
- SEN, CH-H. & STEINER, L.A. 2004. Genome Structure and Thymic Expression of an Endogenous Retrovirus in Zebrafish. *Journal of Virology* **78** (2): 899-911.
- SHAPIRO, J.A. 2002. Genome Organization and Reorganization in Evolution. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **981**: 111-134.
- SKALETSKY, H., KURODA-KAWAGUCHI, T., MINX, P.J., CORDUM, H.S., HILLIER, L., BROWN, L.G., REPPING, S., PYNTIKOVA, T., ALI, T.J., BIERI, T., CHINWALLA, A., DELEHAUNTY, A., DELEHAUNTY, K., DU, H., FEWELL, G., FULTON, L., FULTON, R., GRAVES, T., HOU, S.-F., LATRIELLE, P., LEONARD, S., MARDIS, E., MAUPIN, R., MCPHERSON, J., MINER, T., NASH, W., NGUYEN, C., OZERSKY, P., PEPIN, K., ROCK, S., ROHLFING, T., SCOTT, K., SCHULTZ, B., STRONG, C., TIN-WOLLAM, A., YANG, S.-P., WATERSTON, R.H., WILSON, R.K., ROZEN, S. & PAGE, D.C. 2003. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* **423**: 825-837.
- SMIT, A.F.A. & RIGGS, A.D. 1995. Ancestral, Mammalian-wide Subfamilies of LINE-1 Repetitive Sequences *Journal of Molecular Biology*, **246** (3): 401-417.
- SMIT, A. 1999. Interspersed repeats and other mementos of transposable elements in mammalian genomes *Current Opinion in Genetics & Development*, **9** (6): 657-663.
- SMITH, D.E., TANS, S.J., SMITH, S.B., GRIMES, S., ANDERSON, D.L. & BUSTAMANTE, C. 2001. The bacteriophage portal motor can package DNA against a large internal force. *Nature* **413**: 748-751.
- SPECTOR, L. & ROBINSON, A. 2002. Genetic Programming and Autoconstructive Evolution with the Push Programming Language. *Genetic Programming and Evolvable Machines* **3** (1): 7-40.
- STEIN, L.D. 2004. Human genome: end of the beginning. *Nature* **431**: 915-916.
- STOYE, J. & COFFIN, J.M. 2000. Reproductive Biology : A provirus put to work. *Nature* **403**: 715-717.
- SVERDLOV, E.D. 2000. Retroviruses and Human evolution. *BioEssays* **22**: 161-171.

- SYVANEN, M. 1994. Horizontal Gene Transfer: Evidence and Possible Consequences. *Annual Review of Genetics*, **28**, 237-261.
- TAFT, R.J. & MATTICK, J.S. 2003. Increasing biological complexity is positively correlated with the relative genome-wide expansion of non-protein-coding DNA sequences. *Genome Biology* **5**: P1.
- TER-GRIGOROV, S.V., KRIFUKS, O., LIUBASHEVSKY, E., NYSKA, A., TRAININ, Z. & TODER, V. 1997. A new transmissible AIDS-like disease in mice induced by alloimmune stimuli. *Nature Medicine* **3** (1): 37-41.
- THE ARABIDOPSIS GENOME INITIATIVE. 2000. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* **488**: 796-815.
- THE HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860-921.
- TIMAKOV, B., LIU, X., TURGUT, I. & ZHANG, P. 2002. Timing and Targeting of P-Element Local Transposition in the Male Germline Cells of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **160**: 1011-1022.
- TOPP, L.N. 2004. Centromere-encoded RNAs are integral components of the maize kinetocore. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101** (45): 15986-15991.
- TRISTEM, M., MYLES, T. & HILL, T. 1995. A highly divergent retroviral sequence in the tuatara (*Sphenodon*). *Virology* **210**: 1.
- TRUE, H.L., BERLIN, I. & LINDQUIST, S.L. 2004. Epigenetic regulation of translation reveals hidden genetic variation to produce complex traits. *Nature* **431**: 184-187.
- VAN DE LAGEMAAT, L.N., LANDRY, J.R., MAGER, D.L. & MEDSTRAND, P. 2003. Transposable elements in mammals promote regulatory variation and diversification of genes with specialized functions. *Trends in Genetics* **19** (10): 530-536.
- VAN DER BERG, T.K., YODER, J.A. & LITMAN, G.W. 2004. On the origins of adaptive immunity: innate immune receptors join the tale. *Trends in Immunology* **25** (1): 11-16.
- VAN GENT, D.C., MIZUUCHI, K. & GELLERT, M. 1996. Similarities Between Initiation of V(D)J Recombination and Retroviral Integration. *Science* **271** (5255): 1592-1594.
- VEITIA, R.A. 2004. Gene dosage balance: deletions, duplications and dominance. *Trends in Genetics* **21** (1): 33-35.
- VENABLES, P. J. 1995. Abundance of an endogenous retroviral envelope protein in placental trophoblast suggests a biological function. *Virology* **211**: 589-592.

- VILLAREAL, L.P. & DE FILIPPIS, V.R. 2000. A Hypothesis for DNA Viruses as the Origin of Eukaryotic Replication Proteins. *Journal of Virology* **74** (15): 7079-7084.
- VITALI, P., ROYO, H., SEITZ, H., BACHELLERIE, J.P., HÜTTENHOFER, A. & CAVAILLÉ, J. 2003. Identification of 13 Novel Human Modification Guide RNAs. *Nucleic Acids Research* **31** (22): 6543.
- VON BERTALANFFY, L. 1950. The theory of open systems in physics and biology. *Science* **11**: 23-29.
- VON STERNBERG, R. 2002. On the Roles of Repetitive DNA Elements in the context of a Unified Genomic-Epigenetic System. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **981**: 154-188.
- WAGNER, P.L. & WALDOR, M.H. 2002. Bacteriophage control of bacterial virulence. ”. *Infection and Immunity*, **70**: 6242-6250.
- WASHIETL, S., HOFACKER, I.L. & STADLER, P.F. 2005. Fast and reliable prediction of noncoding RNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **102** (7): 2454-2459.
- WEGRZYN, G. 1999. Replication of Plasmids during Bacterial Response to Amino Acid Starvation. *Plasmid* **41** (1): 1-16.
- WEGRZYN, G. & WEGRZYN, A. 2002. Stress responses and replication of plasmids in bacterial cells. *Microbial Cell Factories*, **13**, 1 (1): 2.
- WENDEL, J.F. & WESSLER, S.R. 2000. Retrotransposon-mediated genome evolution on a local ecological scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **97**: 6250-6252.
- WESSLER, S.R. 1996. Plants retrotransposons: Turned on by stress. *Current Biology* **6** (8): 959-961.
- WILLIAMSON, P.G. 1983. Speciation in molluscs from Turkana Basin. *Nature* **302**: 659-663.
- WOOLFE, A., GOODSON, M., GOODE, D.K., SNELL, P., MCEWEN, G.K., VAVOURI, T., SMITH, S.F., NORTH, P., CALLAWAY, H., KELLY, K., WALTER, K., ABNIZOVA, I., GILKS, W. & YVONNE, J.K. 2005. Highly Conserved Non-Coding Sequences Are Associated with Vertebrate Development. *PLoS Biology* **3** (1): e7.
- XU, Q., MODREK, B. & LEE, C. 2002. Genome-wide detection of tissue-specific alternative splicing in the human transcriptome. *Nucleic Acid Research* **30** (17): 3754-3766.
- YANG, F., ALKALAEVA, E.Z., PERELMAN, P.L., PARDINI, A.T., HARRISON, W.R., O'BRIEN, P.C.M., FU, B., GRAPHODATSKY, A.S., FERGUSON-SMITH, M.A. & ROBINSON, T.J. 2003. Reciprocal chromosome painting among human, aardvark

and elephant (Superorder Afrotheria) reveals the likely eutherian ancestral karyotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **100** (3): 1062-1066.

YEKTA, S., LIM, L.P., BARTEL, D.P. & BURGE, C.B. 2004. MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* **304** (5670): 594-596.

ZHOU, L., MITRA, R., ATKINSON, P.W., HICKMAN, A.B., DYDA, F., & CRAIG, N.L. (2004). Transposition of *hAT* elements links transposable elements and V(D)J recombination. *Nature* **432**: 995-1001.