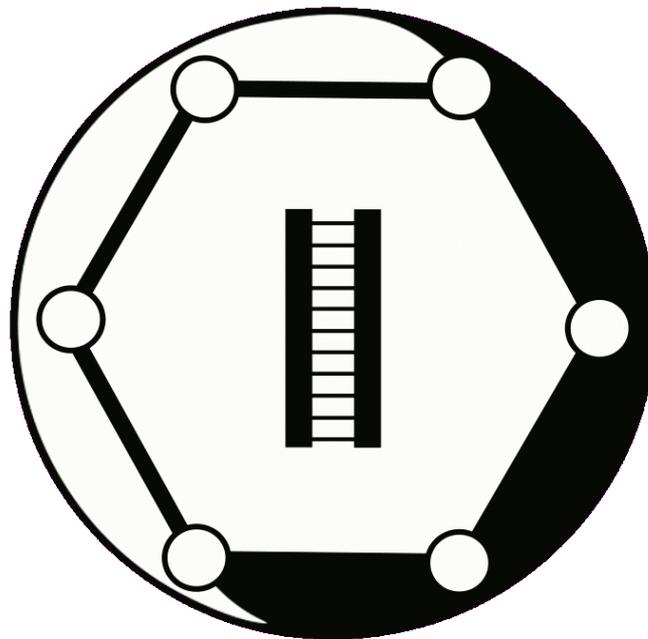


BIOLOGÍA EVOLUTIVA EN EL PUNTO DE INFLEXIÓN



Daniel Heredia Doval
Universidad Autónoma de Madrid

BIOLOGÍA EVOLUTIVA EN EL PUNTO DE INFLEXIÓN

Índice de Contenidos

INTRODUCCIÓN : MARCO EVOLUTIVO GENERAL.....	1
I. GENOMAS Y EVOLUCIÓN: FENÓMENOS DE CAMBIO INTERNO DE LOS ORGANISMOS.....	3
▪ Control y expresión variable de la información.....	4
▪ Elementos móviles como motor interno de la evolución	6
II. ASOCIACIÓN E INTEGRACIÓN: INTERACCIONES ECOLÓGICAS EN LA EVOLUCIÓN.....	10
▪ Representación general de los procesos asociativos.....	11
▪ Evidencias e inferencias evolutivas.....	15
III. DISCUSIÓN: COMPLEJIDAD, EMERGENCIA Y SISTEMAS RETICULADOS.....	19
IV. CONCLUSIONES: EL PUNTO DE INFLEXIÓN.....	24
AGRADECIMIENTOS.....	27
REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA.....	27

BIOLOGÍA EVOLUTIVA EN EL PUNTO DE INFLEXIÓN

Daniel Heredia Doval
Universidad Autónoma de Madrid

La Biología Evolutiva es una disciplina central dentro de la Biología, dando coherencia y conexión a las ramas del estudio de la vida. Asociada casi invariablemente a la teoría sintética o síntesis neodarwinista, el estudio de la evolución se centra en fenómenos competitivos y procesos de variación poblacional de secuencias génicas bajo la influencia constante de la selección natural. No obstante, la importancia creciente, en representación y transcendencia, de fenómenos considerados tradicionalmente excepcionales (como la simbiosis, la transferencia horizontal y la actividad de elementos móviles), pueden ser de gran relevancia para la concepción general de la biología evolutiva, siendo necesario un enfoque que los sitúe como elementos centrales de la evolución y no como meras excepciones, en torno a un modelo más holístico de la naturaleza.

Palabras clave: Evolución, genoma, elementos móviles, integración, redes complejas.

INTRODUCCIÓN : MARCO EVOLUTIVO GENERAL

La evolución es el pilar central de las ciencias biológicas. Este concepto representa una base unificadora de las ramas del estudio de la vida, interconectándolas y dando un contexto global y temporal a las mismas. Además, su alcance traspasa el mero aspecto teórico, estando implicada profundamente en la forma de comprender el mundo y de producir tecnología.

Concebido como el fenómeno natural del cambio de las especies en el tiempo, en la actualidad, el término es asociado casi invariablemente a la teoría sintética (o síntesis neodarwinista)

derivada de las premisas de Charles Darwin y la genética de poblaciones, superponiendo de esta forma, los conceptos no equivalentes de evolución (como proceso histórico) y de biología evolutiva (estudio de la evolución por medio de teorías). Este matiz es importante, dado que implica que ambas cuestiones pueden falsarse o evidenciarse de manera independiente.

Así, asumiendo la evolución como proceso factual, nos centraremos en la biología evolutiva como método de análisis de la misma. La citada teoría sintética, como punto de partida de mayor representación, recurre a una serie de asunciones generales, así como a la introducción de otros fenómenos tradicionalmente más excepcionales, para dar sentido al fenómeno evolutivo. Estas asunciones serían: (1) el origen primario de la diversidad por **mutación génica** y recombinación, (2) la **selección natural** (a priori del individuo) como elemento clave basado en la **competición** (como relación natural primaria) por los recursos, (3) la **reproducción diferencial** y el cambio de frecuencias génicas, generando un (4) cambio **gradual** por sustitución en el tiempo, siendo (5) la **población** en última instancia la que evoluciona. Además, son asumidos procesos de deriva genética y migración como fenómenos implicados en el cambio de las poblaciones, siendo esta variación un proceso lineal y continuo que garantiza la adaptación al medio hasta la generación de nuevas especies, derivando en la evolución de las mismas (concatenación de sucesos).

Aunque a este esqueleto conceptual se han superpuesto otras evidencias de alcance histórico (saltacionismo, simbiogénesis, transferencia horizontal, etc.) que implican cierta contradicción con alguno de sus principios, estos son comúnmente considerados como excepcionales (anexos a las premisas básicas y/o de menor importancia), incluyéndose finalmente bajo la piedra angular de la selección natural y los procesos evolutivos “generales”. Además, en vistas al registro fósil, se establece distinción conceptual (pero con funcionamiento extrapolable) entre la macroevolución (aparición de clados mayores) y la microevolución (poblacional), quedando irresoluto si el incremento de complejidad, bastante aparente a nivel macroevolutivo pero mal explicado y bastante cuestionado a vistas microevolutivas, es inherente a la evolución.

Sin embargo, a día de hoy, con el desarrollo de disciplinas como la ecología microbiana o la genómica, y la aparición de nuevas tendencias en la modelización de los sistemas biológicos, estos sucesos considerados como excepcionales se tornan cada vez más prolíficos y evidentes, e incluso el propio carácter eminentemente competitivo de la vida, indispensable para establecer la selección natural, podría ser desplazado por distintas evidencias. El alcance de estos fenómenos puede modificar sustancialmente la concepción general de la evolución, por lo que el objetivo de este proyecto teórico es revisar algunas de estas evidencias potencialmente revolucionarias para la modelización de esta teoría, e intentar integrarlas de forma central en un contexto evolutivo. Para ello el texto se dividirá en dos bloques mayores (argumentación) correspondientes con el análisis de la naturaleza interna (genética) y externa de los organismos como elementos sujetos al cambio evolutivo, así como un apartado interpretaciones de carácter más personal y conclusiones.

I. GENOMAS Y EVOLUCIÓN: FENÓMENOS DE CAMBIO INTERNO DE LOS ORGANISMOS

Los genomas representan el total de la información del DNA nuclear de un organismo. Tradicionalmente, basándose en modelos bacterianos de concepción lineal, esta información se consideraba propia de los genes como elementos capaces de codificar proteínas y, en última instancia, dar lugar a caracteres de manera más o menos determinista. Bajo esta concepción (simple, independiente y concisa) la información genética pasa a ser la fuente primordial de variación por medio de los fenómenos de mutación (cambio en la secuencia del gen) que pueden modificar la estructura proteica (si bien, generalmente invalidándola o sin efecto) y producir un carácter diferenciado susceptible de ser seleccionado y transmitido de forma fiable.

Actualmente, gracias al desarrollo reciente de las técnicas de análisis genómico y otros métodos moleculares, la organización interna de los organismos puede ser estudiada en relativa profundidad. Este tipo de análisis ha revelado interesantes aspectos de carácter no sólo estructural-funcional de la información genética, sino también evolutiva, que contrastan de

forma general con la concepción previa de ambos modelos (genético y evolutivo), centrados sobre todo en los genes como elementos codificadores de proteínas y en su mutación como mecanismo de cambio evolutivo (post-selección).

Organización, control y expresión variable de la información

La composición y organización general de los genomas^{1-4,6} (en este bloque, eucariotas salvo citación explícita) revela, no sólo una muy evidente variación estructural por reordenamientos cromosómicos, duplicaciones y poliploidías (especialmente en plantas⁷⁴), sino también una heterogénea composición interna en la que los genes codificantes son minoritarios frente a una enorme batería de elementos de carácter espaciador, repetido y/o no codificante. Además, las propias secuencias génicas (codificantes) parecen ser sorprendentemente homogéneas, siendo, en su mayor parte, homologables no sólo entre especies relativamente próximas¹⁻³, sino incluso entre organismos filogenéticamente distantes^{7,8}, siendo los eventos de duplicación, delección y combinación los fenómenos más remarcables a nivel evolutivo de estas secuencias. Esto, ya desde un primer momento, implica que la innovación evolutiva no depende estrictamente de los genes (ni de su mutación), sino que deben existir otros elementos y fenómenos implicados.

Continuando con los genes codificantes encontramos que, ya en primera instancia, no obedecen a las premisas lineales iniciales, al estar sujetas a fenómenos físicos de superposición de loci y fusión de genes⁹, ligamiento a otros genes y frecuentes procesos de modificación post-transcripcional (ver más adelante). Estas secuencias, así como las proteínas que codifican, están además sometidas a complejos patrones de interacción en una intensiva red de relaciones de regulación y coexpresión, a expensas de otros elementos de diversa naturaleza (lo que se ha denominado interactoma), que junto con la importante interacción con el ambiente, pueden desembocar muy frecuentemente en efectos fenotípicos no deterministas (pleiotropía, multifactorialidad, penetrancia y expresividad variable), desligando en gran medida a los genes (como unidades discretas) de los caracteres. Además de estas circunstancias, es relevante la

existencia de una importante variación génica estructural¹⁰⁻¹² que, en contraposición a la variación alélica tradicional, está relacionada con la expresión de concentraciones límite, y originada por eventos de duplicación.

Diferentes mecanismos pueden modular los patrones de expresión génica. Además de los mecanismos de *splicing* alternativo (generación de diferentes mRNAs a partir de un mismo gen) que están presentes en el 35-50% de los genes humanos¹⁵, así como otras modificaciones post-transcripcionales (como son el *editing* y el *trans-splicing*), encontramos una gran cantidad de promotores alternativos implicados en la diferenciación de especificidad de tejido, actividad de desarrollo y nivel de expresión¹⁴ de los genes. Los promotores alternativos proporcionan nuevas pautas de expresión diferencial, generan isoformas alternativas y pueden estar ligados a *splicing* alternativo, de forma que su presencia, así como la de los mecanismos citados, implica una compleja regulación en tiempo y espacio que dirige las funcionalidades de la secuencia e incorpora nuevas propiedades.

Por otra parte, no toda la información genética reside en los genes codificantes. De hecho, análisis de elementos funcionales en el genoma humano (proyecto ENCODE), parecen indicar que éste es **transcrito de forma profusa**, donde la mayoría de las bases están asociadas a, al menos, un transcrito primario⁹, con resultados similares para ratón y otros eucariotas¹³, indicando que debe existir un gran reservorio de secuencias transcribibles funcionales que podría superar enormemente a la pequeña fracción génica (~1,2% en *Homo*¹). Así, múltiples secuencias de transcripción a RNA no codificantes de proteínas (ncRNA) están inmersas en esta mayoritaria fracción tradicionalmente obviada (intrones y secuencias repetidas) adquiriendo gran protagonismo, no sólo por su ubicuidad y su posibilidad de expresión, sino fundamentalmente por sus potenciales capacidades regulatorias. Dentro de este grupo de ncRNA destacan las secuencias de microRNA (miRNA), capaces de regular un gran rango de procesos animales y vegetales, generalmente mediante mecanismos de represión, aunque también promoviendo la activación facultativa bajo condiciones de estrés¹³, o el *splicing*

alternativo específico¹⁶. Dado su papel y ubicuidad, los ncRNAs representan un componente genómico muy interesante desde el punto de vista evolutivo, al estar implicados en la ontogenia de muchos organismos, desde las vías de desarrollo de protozoos al control de reguladores clado-específicos de animales¹³, e incluso estudios recientes indican que la adquisición de 41 familias de miRNA (entre otros ncRNAs) en la base evolutiva de los vertebrados, pudo ser la causa subyacente del aumento de complejidad de los mismos, más que un incremento en el número de genes codificantes por eventos de duplicación del genoma¹⁴.

Por encima de los elementos con información de secuencia nucleotídica expuestos existen una serie de códigos superpuestos que incrementan la complejidad del sistema. Además de los relevantes patrones de herencia materna o citoplasmática (mitocondrial, citosólica, etc.), el marcaje genético (*imprinting*), la heterocromatización facultativa y el código de histonas están implícitos en los patrones de expresión epigenéticos, modulando el acceso de las enzimas a las secuencias. En consecuencia a toda esta complicada red de información, según Strohman (2002), podemos establecer cuatro niveles de regulación¹⁷: (1) del genoma al transcriptoma, (2) del transcriptoma al proteoma, (3) del proteoma a los sistemas dinámicos, (4) de los sistemas dinámicos al fenotipo. Los partícipes de estos procesos podrían ser, a día de hoy, (1) los fenómenos epigenéticos y de regulación directa (incluyendo la promoción alternativa), (2) las modificaciones post-traduccionales, post-transcripcionales y regulación por ncRNAs, (3) las interacciones en red de los productos y (4) la interacción global de estas redes entre sí y con el ambiente. Evidentemente, esto implica una compleja modelización en red que trasciende las premisas de la genética clásica (en la que se asienta la biología evolutiva) y puede modificar profundamente la interpretación de los procesos evolutivos (ver discusión).

Elementos móviles como motor interno de la evolución

Los elementos móviles o transponibles (TE) son secuencias capaces de moverse directamente o mediante copias en los genomas. Considerados tradicionalmente como DNA “basura” (es decir,

carente de función) e incluso “egoísta” (dada sus capacidades expansivas), los TE constituyen en verdad cerca del 50% del DNA nuclear de los genomas animales¹⁻⁴ y hasta el 90% en plantas⁶⁻¹⁸. Dentro de estos, los más abundantes y mejor caracterizados en eucariotas son los retrotransposones, es decir, elementos que se transponen por medio de copias de RNA gracias a la acción de una transcriptasa inversa (RT). Los retrotransposones se dividen en tres grandes categorías. (1) Los **retrotransposones con LTR** son secuencias autónomas de tipo retroviral (incluyendo retrovirus endógenos), que poseen los genes necesarios para la transposición así como secuencias características flanqueantes denominadas LTR (*Long Terminal Repeats*). Los retroelementos sin LTR carecen de estas secuencias y pueden ser (2) de tipo autónomo (LINE, *Long interspersed nuclear elements*) al portar la maquinaria necesaria para la transposición o (3) no autónomo (SINE, *Short interspersed nuclear elements*) que requieren de las enzimas de otros TE, principalmente LINEs, para su movilidad.

Además de su capacidad mutagénica por inserción dentro de genes³¹, debido a la homología de estas secuencias, así como su extremada abundancia, los TE están implicados en fenómenos de reordenación del material genético tanto a nivel de secuencia como a escala cromosómica. Así, los procesos de recombinación homóloga entre TE de diferente localización pueden generar potencialmente eventos de delección, duplicación, inversión y transposición de genes y fragmentos cromosómicos^{19,20,31}. Por otra parte, la transposición de los TE esta implicada en fenómenos de mezcla de exones²¹ (*exon shuffling*), transducción génica³¹, disrupción génica¹⁹ y eventos de transferencia horizontal de material genético (HGT) por medio de retrovirus endógenos^{22,51}, siendo por lo tanto no sólo una importante fuente para la reestructuración general de los genomas, sino también un potente mecanismo de innovación de secuencias funcionales por barajamiento, integración y quimerismo³¹.

Resulta interesante la sensibilidad de estos TE a las condiciones del medio, siendo probada la respuesta específica de los mismos a factores de estrés ambiental como *shocks* de calor e infecciones víricas²¹, así como a genotóxicos²⁰, aumentando de forma exponencial su tasa de

actividad de transcripción, e incluso promoviendo su encapsulación y salida al exterior en el caso de los retrovirus endógenos²². Además, parece que los TE obedecen patrones de inserción preferencial dentro de los genomas^{20,60}, transponiéndose a puntos específicos de forma reiterada y dando un cierto carácter de predisposición a este tipo de cambios.

Además de este papel de modulación estructural dentro de los genomas, los TE desempeñan otras funciones más directas en la gestión del material genético. Sorprendentemente, encontramos que los TE no sólo están presentes dentro de todos los genomas animales y vegetales¹⁹, sino que éstos han sido conservados en algunos casos a lo largo de la historia evolutiva²⁵ y, en contraparte, su disposición diferencial a lo largo de organismos próximos revelan una evidente importancia funcional^{4,25}, contrastando con la inesperada homogeneidad de las secuencias codificantes²⁵, supuestamente, responsables del cambio evolutivo por mutación y selección gradual.

Y es que los TE pueden actuar, y actúan, como secuencias funcionales de carácter regulador o como parte estructural de los genes expresados. De hecho, el 75% de los genes humanos contiene al menos un LINE de la familia L1¹⁹, normalmente como parte de intrones y secuencias UTR 3' y 5', fragmentos no codificantes pero que están implicados en la regulación del transcrito. Puesto que los L1 poseen promotores propios, ORFs y secuencias de poli-A, la inserción en un gen puede originar cambios en la regulación del mismo por diversos fenómenos¹⁹: poliadenización prematura, *splicing* alternativo, defectos de elongación y promoción alternativa. Además, debido a las características de estos elementos y su tendencia a heterocromatizarse, su inserción puede originar fenómenos de regulación epigenética por represión transcripcional, como ocurre con la nucleación de la formación heterocromática en levadura y maíz²⁴, la inactivación del cromosoma X¹³ o con la expresión del fenotipo agutí de ratón¹⁹. Este tipo de fenómenos no son exclusivos de la familia L1, sino que elementos no autónomos de la familia Alu de primates, por ejemplo, también desarrollan papeles similares en la recombinación, metilación y el *splicing* alternativo de secuencias codificantes²⁰. Por otra

parte, los retrovirus endógenos y secuencias afines incluyen las abundantes y dispersas LTR que se generan durante la transposición y son necesarias para su inserción, conteniendo los elementos necesarios para la regulación de sus genes, incluyendo secuencias de unión a factores de transcripción y hormonas, así como señales de poli-A, pudiendo actuar como *enhancers*, promotores alternativos, generar variantes de *splicing* alternativo²², y en definitiva, neorregulando a los genes a que se asocian, ya sean de copia única, duplicados o pseudogenes.

Por su parte, los pseudogenes procesados son secuencias originadas por la retrotranscripción de un mRNA celular por medio de una RT de un retroelemento autónomo, generando copias de DNA de dicho transcrito con diferencias esenciales en componentes regulatorios (ausencia de promotores e intrones), dando como origen a las familias de SINE (derivadas de tRNAs y rRNAs), pero también a otros genes celulares. Estos elementos suelen tenerse como inactivos, sin embargo, pueden estar acoplados a promotores de LTRs y funcionar²² dando productos proteicos alternativos o de RNA no codificante (ncRNA) con capacidad regulatoria⁹⁻²⁹.

Además de sus capacidades como elementos de regulación en *cis*, los TE pueden derivar en secuencias de transcripción no codificante de tipo ncRNA^{13,27,32}, habiendo sido identificados varios tipos derivados de LINEs, SINEs y retrotransposones con LTR, verificando la implicación de los TE en la adquisición de estas secuencias de creciente importancia. Así mismo, recientemente se ha documentado que también los virus de vida libre contienen información para estos ncRNAs²⁸, con una elevada capacidad de innovación de secuencia capaz de actuar sobre sus productos, así como sobre la célula que lo contiene.

A efectos visibles, podemos comprobar las importantes funciones que desempeñan los TE en el desarrollo embrionario. Uno de los primeros TE identificados en el proceso reproductivo fue el papel del retrovirus humano HERVW-1, cuya proteína de cápsida (sincitina) participa activamente en la formación del sincitio trofoblasto durante la placentación y la represión del sistema inmune durante el embarazo²². Por otra parte, en ratón, el 13% de todos los transcritos

procesados en los oocitos maduros contienen secuencias retrovirales (familia MT), donde pueden estar desempeñando un rol regulatorio durante el desarrollo de los mismos y la preimplantación de los embriones²⁴, siendo su detección específica de este estadio celular y, tanto en ovario como en testículo, son expresados varios RNAs de tipo regulador derivados de TE²⁷. Ya en estadios más avanzados, los TE participan en el desarrollo general del sistema nervioso de ratón²⁵, y aún más concretamente, secuencias tipo SINE parecen estar involucradas en la formación de áreas del cerebro específicas de mamífero³⁰, siendo este un dato claramente relevante en cuanto a la adquisición de novedades evolutivas. Ya en estadio adulto, los retrovirus endógenos humanos pueden estar también implicados en la expresión de regiones de asimetría cerebral y del lenguaje²². Además de estos casos específicos del linaje mamífero, en cuanto a las propiedades evolutivas de los TE, éstos han sido cruciales para el desarrollo de variados caracteres fundamentales²² como son la adquisición de las enzimas RAG1 y RAG2 del sistema inmune, o la diversidad alélica del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, así como la enzima telomerasa, etc.

En resumen, además de sus efectos sobre la reordenación física de los genomas y la combinación, duplicación, fusión y exonización de genes, los TE están implicados directamente en la creación de los elementos reguladores anteriormente expuestos, siendo responsables de un incremento en las interacciones globales de la información genética, actuando como promotores alternativos^{19,24} (derivados muy frecuentemente de LTRs¹⁵), secuencias ncRNA^{13,27,32} y como mediadores de regulación epigenética^{13,19,24,27}. De esta forma, además de la propia ganancia de secuencias vía transposición y HGT, el material genético puede experimentar profundos cambios en su expresión, gracias a los TE, sin que se vea comprometida gravemente su codificación interna, a diferencia de los procesos mutacionales, y generar innovaciones.

II. ASOCIACIÓN E INTEGRACIÓN: INTERACCIONES ECOLÓGICAS EN LA EVOLUCIÓN

Los seres vivos no son entes autónomos ni independientes como frecuentemente los

visualizamos. Todo organismo está sujeto a una serie de relaciones que marcan su identidad como individuo y como especie, estableciendo no sólo su nicho ecológico actual, sino también moldeando sus características, así como su historia biológica.

Las relaciones ecológicas se estudian habitualmente bajo un criterio fuertemente lineal y economicista, en función del beneficio-coste del individuo en consecuencia a la interacción con otro organismo de otra especie o de la suya misma (relaciones inter e intraespecíficas). Aunque el abanico de posibilidades es amplio, los estudios evolutivos, y la interpretación general de la importancia evolutiva de los mismos, se centran muy especialmente en las relaciones de tipo negativo, fundamentalmente, competición, depredación y parasitismo. Este no es un detalle trivial ni arbitrario, este tipo de relaciones son las que mejor se adecúan al eje teórico de la biología evolutiva actual y las que ofrecen un contexto acorde con sus premisas.

En contraparte, los fenómenos de tipo positivo (a partir de aquí asociativos) han sido históricamente rodeados de un halo de escepticismo, contrariedad y excepcionalidad, que en última instancia se revisten de intereses competitivos individuales capaces de integrarse en el eje neodarwinista. El estudio claramente sesgado del mundo biológico, en favor de los seres macroscópicos y en especial animales, con la centralización en las relaciones competitivas, han fortalecido una visión de la naturaleza roja “de garras y sangre”, en las que los procesos asociativos parecen extraños. En el mundo microscópico este sesgo también es evidente, pero en este caso por ser los microorganismos patógenos los que marcaron el inicio del estudio microbiano, y siendo todavía éste un enfoque ampliamente representado.

Representación general de los procesos asociativos

Pese al desfase histórico frente a los procesos competitivos y segregativos, en la actualidad parece patente la **ubicuidad, funcionalidad y necesidad** de las relaciones asociativas. El estudio del mundo microbiano fuera del laboratorio y de las cepas aisladas de microorganismos

modelo/patógenos ha abierto una ventana a la naturaleza microscópica de los ecosistemas.

Los microorganismos (eubacterias, arqueas, hongos y eucariotas unicelulares o protistas) son en verdad el componente mayoritario de los ecosistemas. El número de bacterias en un litro de agua marina³⁵ asciende típicamente a 10^9 , mientras que su estimación para suelos es aparentemente superior en cantidad y variabilidad³⁶, con hasta 10^6 “especies” por gramo⁷⁰. No sólo su número, sus funciones establecen mayoritariamente la funcionalidad de los ciclos de materia y del flujo de energía como productores primarios principales de ecosistemas acuáticos, no fotosintéticos o de tipo extremófilo. Respecto a su ubicuidad, éstos se encuentran en todos los ambientes estudiados, desde las fumarolas volcánicas y los reactores nucleares⁴³, hasta las altas capas de la atmósfera donde participan en la formación de la nieve⁴⁴.

La importancia de este hecho es crucial a nivel de estudio de las relaciones inter e intraespecíficas en un análisis global y evolutivo, pues los organismos más abundantes del planeta, los que sustentan la base de los ecosistemas y su funcionalidad cíclica, son los más representativos en cuanto a las relaciones asociativas. Veamos algunos casos.

A un nivel estrecho, simbiótico, encontramos los talos liquénicos. Estos, producto de la asociación no intracelular de algas y hongos, dan lugar a un organismo con identidad propia capaz de colonizar los ecosistemas más inmaduros, creciendo en condiciones muy diversas a base de la consumición química de elementos minerales y de la fotosíntesis, así como dispersándose de forma conjunta a través de apotecios fúngicos. La interacción estrecha entre ambos organismos da lugar a propiedades únicas, **emergentes** de esta asociación, tanto desde un punto de vista morfológico como funcional. Pero los líquenes no son una excepción a la regla. Varias relaciones de tipo simbiótico/mutualista son bien conocidas. Las micorrizas y nódulos radiculares, fundamentales para el crecimiento normal de los vegetales, o la flora de los tractos digestivos de los animales son ejemplos típicos, pero no únicos. Sólo en un ser humano adulto encontramos del orden de 3×10^8 bacterias en la piel, 10^8 en la cavidad oral y 7×10^{13} en el

tracto intestinal³⁷. Es evidente que un organismo está en contacto directo con enormes poblaciones microbianas que no sólo forman parte de sí hasta el punto de ser necesarias para la digestión, sino que incluso participan en el desarrollo de sus funciones internas como el sistema inmune³⁸ o la formación de vasos sanguíneos en el intestino⁶⁴. Es por ello que investigadores como Lynn Margulis³⁹ han defendido la inespecificidad del individuo fuera del contexto de sus organismos íntimamente asociados.

Además, los microorganismos se encuentran predominantemente asociados en estructuras complejas no individuales, de forma laminar en superficies de interfase, como son los biofilms y los tapetes microbianos (expuestos con más detalle al hablar de los estromatolitos). Estas estructuras consisten en la agrupación ordenada de miles de células que permiten a las bacterias adaptarse a condiciones del medio de forma eficaz por medio de acoplamiento nutricional y de comunicación química, hasta el punto de gestionar el crecimiento y diferenciación del biofilm, generar patrones **complejos y dinámicos**, y hasta mantener memoria a agentes antibióticos⁴⁰, con propiedades propias superpuestas a las manifestadas por los individuos de forma aislada e incluso comparables en algunos aspectos a las organizaciones pluricelulares eucariotas^{40,77}. Estos fenómenos de agrupación facultativa también se dan en organismos fúngicos, como el género *Dyctiostelium*, que en este caso, permanecen de manera individual (de forma ameboide) mientras las condiciones son favorables, hasta que un desencadenante ambiental promueve secreción de AMPc de forma coordinada y la agregación de individuos en un pseudoplasmodio que se comporta desplazándose como una babosa, e incluso algunas amebas se diferencian en roles inmunológicos de tipo fagocito⁴¹. El resultado final es la formación de una estructura reproductiva o cuerpo fructífero que permite una mayor dispersión de sus esporas, producida por la coordinación de múltiples individuos.

Pero fuera del contexto de contacto físico directo las asociaciones cooperativas incluso se multiplican. Por ejemplo, a nivel ecosistémico, los suelos de los bosques están inmersos en una amplia y compleja red fúngica que distribuye y confecciona la captación de nutrientes

esenciales de los vegetales de una forma global (no individual) interconectando a los individuos en un conjunto total⁴², siendo estas asociaciones ubicuas y necesarias para el crecimiento de las plantas. Así en los ecosistemas naturales encontramos que incluso los antibióticos, paradigma de la competición bacteriana, parecen desarrollar papeles no antagonistas sino de comunicación química y regulación del crecimiento, secretándose en pequeñas dosis que modulan activamente (por represión y promoción) el metabolismo de otros microorganismos cercanos⁶³, siendo su anormal concentración en laboratorio lo que produce efectos nocivos por sobreexposición de dosis.

Ya en un plano más amplio, los ecosistemas se sustentan gracias a la acción coordinada de sus componentes bióticos en los procesos de reciclaje de la materia a través de los ciclos biogeoquímicos, en los que organismos oxidan y reducen los compuestos fundamentales para la vida en procesos cíclicos e inversos, por medio de una alta variedad de complejos metabólicos. Los microorganismos toman aquellos papeles centrales y mayoritarios en los principales niveles ecosistémicos, así como en el establecimiento de loops microbianos⁴⁸ capaces de reciclar nutrientes disueltos y reintroducirlos al sistema de forma dinámica y autogestionada. Estas asociaciones, metabólicas o sintróficas, son ubicuas, y pueden ocurrir en consorcios, como es el caso de las arqueas metanogénicas con organismos fermentadores, las bacterias fotótroficas asociadas a otras flageladas o las relaciones entre arqueas y eubacterias que asocia la oxidación del metano a la desnitrificación⁴⁷

Dada la limitación de la materia dentro del sistema terrestre, la vida fuera de un contexto coordinado en cuanto a su aprovechamiento y ciclado es, simplemente, inconcebible. Esta propiedad establece un concepto de ecosistema en torno a los modelos en forma de **redes complejas**, que se alejan de la modelización clásica y eminentemente competitiva (también reduccionista) de las cadenas tróficas. La concepción de una biología en red de relaciones retroalimentadas (en consecuencia al estudio de estos y otros procesos) puede modificar esencialmente el contexto de nuestro entendimiento de los procesos biológicos, ecológicos y

evolutivos, lo que se discutirá más adelante.

Evidencias e Inferencias evolutivas

Una vez aproximados a la representación actual de los procesos asociativos en los sistemas biológicos en la actualidad y su importancia general, cabe entrar en un análisis de índole evolutiva respecto a la importancia de estas asociaciones en el cambio de las especies en el tiempo.

Es de obligado cumplimiento comenzar por el caso mejor documentado y estudiado de esta índole. La teoría de la endosimbiosis serial de Lynn Margulis, establece que las células de organización eucariota que conforman los animales, las plantas, los hongos y los protistas, son resultado de la integración (fusión) de varios organismos procariotas, dando lugar de forma bastante evidente a los orgánulos de tipo membranoso (en esencia, mitocondrias y plastos), y, de forma más discutida, a la misma organización general eucariota (citoesqueleto, núcleo y organización celular)^{34,45}. En la actualidad existen varias hipótesis alternativas para la formación de la célula eucariota, como la del sintrofismo, si bien dadas las evidencias todas ellas admiten una implicación de cierto carácter simbiótico³⁴.

Evidentemente, la aparición de la organización eucariota es uno de los mayores hitos de la evolución, precediendo en lógica ontogénica a la pluricelularidad y su organización interna compleja. Sin embargo, la endosimbiosis (intracelular) como mecanismo de cambio no es un hecho aislado, sino que parece haber ocurrido en múltiples ocasiones en la evolución de los organismos. Este es el caso de los linajes de las algas eucariotas, en los cuales se han identificado simbiosis secundarias en las que incluso aparecen tres membranas rodeando al orgánulo, generando una gran diversidad morfológica y funcional⁴⁶.

A nivel pluricelular, la endosimbiosis sigue siendo un proceso activo en algunos grupos, como

es el caso de muchos insectos asociados a simbioses, como áfidos, psílidos, moscas tse-tse, hormigas y cucarachas⁴⁷. En varios de estos insectos, como ocurre con el género *Cuerna* (orden Hemiptera), los simbioses son heredados de forma matrilineal y difieren entre las distintas poblaciones⁴⁷. La asociación con organismos endosimbioses no sólo implican la adquisición de innovaciones fenotípicas “adaptativas” (fundamentalmente implicadas en la nutrición) sino que además pueden ser las causantes de procesos de especiación por incompatibilidad citoplasmática, como el caso de *Wolbachia* en ortópteros⁴⁷, creando barreras reproductivas de forma abrupta (no gradual) y permitiendo la aparición de especies hermanas de carácter simpátrido.

Sin embargo, la simbiosis no es el único proceso de integración de información, ni probablemente el más frecuente. La HGT, la movilización de secuencias genéticas entre individuos de forma no vertical, ha resultado ser un mecanismo de importancia creciente en los últimos años tanto en frecuencia como en trascendencia. Estudiado y conocido fundamentalmente en el mundo procariota, este mecanismo da lugar al intercambio de secuencias de información genética como medio de adaptación rápido y efectivo a nivel poblacional. Esto es conseguido a través de tres procesos: conjugación, transformación y transducción. La conjugación se produce por la transferencia de DNA plasmídico entre bacterias compatibles a través de un puente citoplasmático o “pili”, lo cual implica un contacto inmediato entre las células. La transformación se da cuando DNA libre en el medio (producto de la lisis de otra célula) es captada e implementada por una bacteria competente. No obstante, dado su alcance territorial y temporal⁴⁹, quizá la transducción sea el mecanismo más remarcable a nivel adaptativo y evolutivo.

La transducción se produce por la adquisición de secuencias genéticas útiles a través de virus libres y su compartimento durante sus ciclos infecciosos. Así pues, los virus no sólo son 5-25 veces más abundantes que las bacterias en ambientes marinos comunes³⁵, sino que contribuyen fuertemente a la regulación de las poblaciones microbianas, suministrando nutrientes y

secuencias al medio por medio de la lisis, así como intervienen en los procesos biogeoquímicos del carbono y de nucleación de las nubes³⁵. Pero además, los virus representan un potente y estable acervo de información genética funcional integrable, siendo portadores de secuencias que son fundamentales para la fotosíntesis, la producción del ácido hialurónico o la quitina⁴⁹, hasta el punto de considerarse que toda la diversa información genética bacteriana está contenida y representada en el *pool* de los viomas⁶⁵ como secuencias transferibles, además de su propia información, altamente variable, innovable, e integrable para procesos celulares⁴⁷.

Además, sus implicaciones trascienden el mundo procariota y unicelular. La HGT ha sido documentada en diversas ocasiones entre grupos de organismos pluricelulares como vegetales⁵⁰, animales⁵¹ y hongos⁵³. Mucho más frecuentes y evidentes han sido las integraciones de genomas víricos completos en los organismos eucariotas (retrovirus endógenos, TE con LTR), configurando de forma directa un porcentaje que asciende hasta el 8% en el caso del genoma humano. Si bien no existe un consenso al respecto, dada las propiedades generales de ambos y los análisis de comparación de secuencia de la RT⁶⁶, todos los elementos móviles de los genomas podrían estar relacionados con virus libres⁵². Sin embargo, estas relaciones son aún difíciles de esclarecer (excepto en el caso evidente de los retrovirus endógenos) dado que podría tratarse de una relación bidireccional en la que sucesivos tipos de elementos dan lugar nuevos tipos de virus (y otros TE) y viceversa, por medio de eventos de quimerismo⁶⁷.

Pero la HGT en los seres vivos no sólo es un mecanismo activo en la actualidad. Estudios comparativos de varios sistemas celulares comunes entre organismos procariotas, establecen una distribución no coherente filogenéticamente con los patrones de herencia vertical, y parece corresponderse, más bien, con procesos de HGT durante el Arcáico⁴⁸, lo que debió haber sido crucial para la dispersión y el establecimiento de los múltiples sistemas de obtención de energía de las bacterias, confeccionando su versatilidad y adaptabilidad actual, así como para la organización general de los ecosistemas. Además, los virus han podido ser un componente esencial en la formación de la célula eucariota, bien por su aportación a la estructura

nuclear^{33,34}, o como elemento desencadenante de la fusión de las membranas²² de los presimbiontes, e incluso en la adquisición de su maquinaria de replicación⁶⁹, la mitosis, meiosis o el sexo⁷¹, además de ser posibles artífices de la transición del RNA al DNA como material genético celular⁶⁸.

Volviendo a las asociaciones no integrativas entre organismos en el ámbito evolutivo, si bien la conservación de rastros fósiles de relaciones asociativas son a priori difíciles de conservar, lo cierto es que la existencia de estromatolitos desde tiempos muy cercanos al establecimiento de la vida en la Tierra es un documento de gran relevancia, siendo este sistema biosedimentario complejo la forma de organización macroscópica dominante durante 1.500 millones de años, y por lo tanto responsable de la organización primigenia de los ecosistemas. Un estromatolito es el resultado de la actividad de un tapete microbiano, es decir, una comunidad heterogénea y coordinada de microorganismos que funcionan asociando sus funciones energéticas, metabólicas y fisiológicas para constituir una capa viva con propiedades emergentes, alternado con eventos cíclicos de sedimentación geológica, lo que da lugar a una estructura estratificada. La organización estromatolítica genera un modelo de ecosistema en miniatura⁷⁶, en el que los nutrientes se reciclan y optimizan, se favorece la HGT y la captación de N₂, así como la protección frente a la radiación UV y a otros factores de estrés ambiental.

Remontándonos más aún en el tiempo, la idea de un único ancestro común en el origen de la vida en nuestro planeta (LUCA), acorde con las premisas establecidas por Darwin, parece ir cediendo terreno a otras hipótesis como el origen astrobiológico, y más importante en el tema que nos ocupa, la necesidad de existencia de una comunidad biológica ancestral (en vez de un ancestro común), para explicar la vida actual. Esta idea, propuesta por Carl Woese⁵⁴, implica la existencia de una comunidad mínima heterogénea original que, por medio de altas tasas de HGT, unificaría los genomas, incrementando su complejidad. Así, este modelo implicaría la integración/asociación como fenómeno primario en la evolución de la vida, así como la necesidad de una población variada en interacción para el establecimiento de la misma.

III. DISCUSIÓN: COMPLEJIDAD, EMERGENCIA Y SISTEMAS RETICULADOS

En vistas al apartado anterior, como primera resolución, es evidente que el nuestro ha sido y es un mundo eminentemente microbiano, no sólo como consecuencia de la abundancia y diversidad de estos organismos, sino fundamentalmente por su papel central en los ecosistemas (así como en importantes eventos evolutivos), donde establecen interacciones ubicuas con todos los tipos de organismos. Estas relaciones, siendo las más elementales, son de carácter marcadamente asociativo, actuando como una **trama básica** que une a los seres vivos en una naturaleza compleja y autoorganizada. De la misma manera, la estructura interna de los organismos (a nivel de genoma) se torna más como un sistema de información multifactorial donde elementos de distintos niveles se superponen de forma compleja para establecer una base relativamente estable que, no obstante, es flexible a las condiciones del **entorno ambiental** y el contexto **genómico global** (que a diferencia de los genes "deterministas" se **mezcla y diluye** con cada generación). Distintos aspectos ya comentados parecen indicar que los cambios en la estructuración y regulación de estos niveles, y sus componentes, han sido cruciales para la evolución de los organismos pluricelulares, más que cambios puntuales en las secuencias génicas. Teniendo en cuenta esta representación y organización general de los sistemas biológicos, basados en primera instancia en patrones complejos y reticulados, así como la prevalencia de las relaciones de carácter asociativo en su estructuración ecosistémica, parece necesario realizar un análisis evolutivo que incluya estos aspectos, no como meras excepciones, sino como un eje central del mismo.

Así, cualquier modelo de evolución debería hacer frente a dos elementos clave: los fenómenos de **generación de las novedades evolutivas** y su **integración y persistencia en el tiempo**. A la hora de atender a ambas premisas, la teoría sintética establece un análisis marcadamente lineal de carácter gradualista, en el que la mutación génica aparece como mecanismo de innovación primario, siendo la selección natural (derivada de la naturaleza competitiva de la vida) la responsable de fijar y extender estas innovaciones. Dada la argumentación seguida hasta ahora,

y su aparente contraste con el análisis neodarwinista, puede ser necesario abarcar un prisma alternativo en concordancia a las relevantes premisas expuestas con anterioridad.

Respecto a la generación de innovaciones, de forma general, parece que los fenómenos más evidentes (a nivel genómico) en la evolución de los organismos se corresponden con eventos vinculados a la integración, barajamiento, fusión y neorregulación de elementos funcionales, generando nuevas combinaciones, pero sobre todo dando lugar a nuevas redes de interacción (que pueden actuar sobre las vías de desarrollo). Esta variación se produce a través de la ganancia o modificación de promotores y otros reguladores en *cis*, patrones de *splicing*, reguladores de ncRNA, número de copias de los elementos, mezcla y redistribución de los mismos, y adquisición de nueva información por pseudogenes o secuencias externas. Los genes están expuestos fundamentalmente a procesos de variación estructural (duplicación, delección, fusión y exonización) siendo levemente modificados a nivel de secuencia, lo que implica que, dada su conservación en el tiempo en contraposición a la aparición de otros fenómenos, estos son el equivalente a los ladrillos de un edificio (atendiendo a propiedades enzimáticas o proteicas universales), es decir, son fundamentales para su existencia pero carentes de sentido sin una serie de instrucciones que los organicen (de forma diferente) en cada organismo. Es en estas instrucciones y su variación (elementos reguladores) dónde la evolución puede incidir de forma evidente. Sin duda, hablar de la implementación de todos estos procesos implica hablar de TE, dado que estos, pese a su descalificación original, parecen estar implicados en la adquisición de los mismos de forma directa, en mayor o menor medida. A esto se deben sumar otras fuentes nada desdeñables de innovación por integración de paquetes genéticos y de genomas completos por procesos de asociación, endosimbiosis y HGT, siendo extremadamente importantes en procariotas (aunque presentes en todos los dominios); así como la aparición de nuevos niveles de información como los códigos epigenéticos o la regulación por ncRNAs.

Por otra parte, en lo que se refiere a la estructuración biológica (y evolutiva), como ya se ha anticipado, los sistemas biológicos atienden a organizaciones de carácter marcadamente

reticulado, tanto a nivel externo⁵⁶⁻⁵⁸ (ecosistémico) como interno⁵⁵ (genómico, entre otros), si bien la aproximación de estudio por modelos en red es relativamente reciente, en contraste con las modelizaciones lineales clásicas de carácter cartesiano. Así, los modelos en red son extremadamente interesantes porque, primero, asumen la existencia de múltiples nodos y, segundo, las cuerdas que unen estos nodos pueden aumentar la complejidad del sistema de forma exponencial. Esto supone un ejercicio analítico complicado, pero mucho más potente y cercano a la realidad que los modelos en cadena propios de la biología del siglo pasado (depredador-presa o gen-proteína), y que parece ser patente en las relaciones que se dan en los distintos niveles de la vida (ecosistema, organismo, fisiología, desarrollo, genoma, etc.).

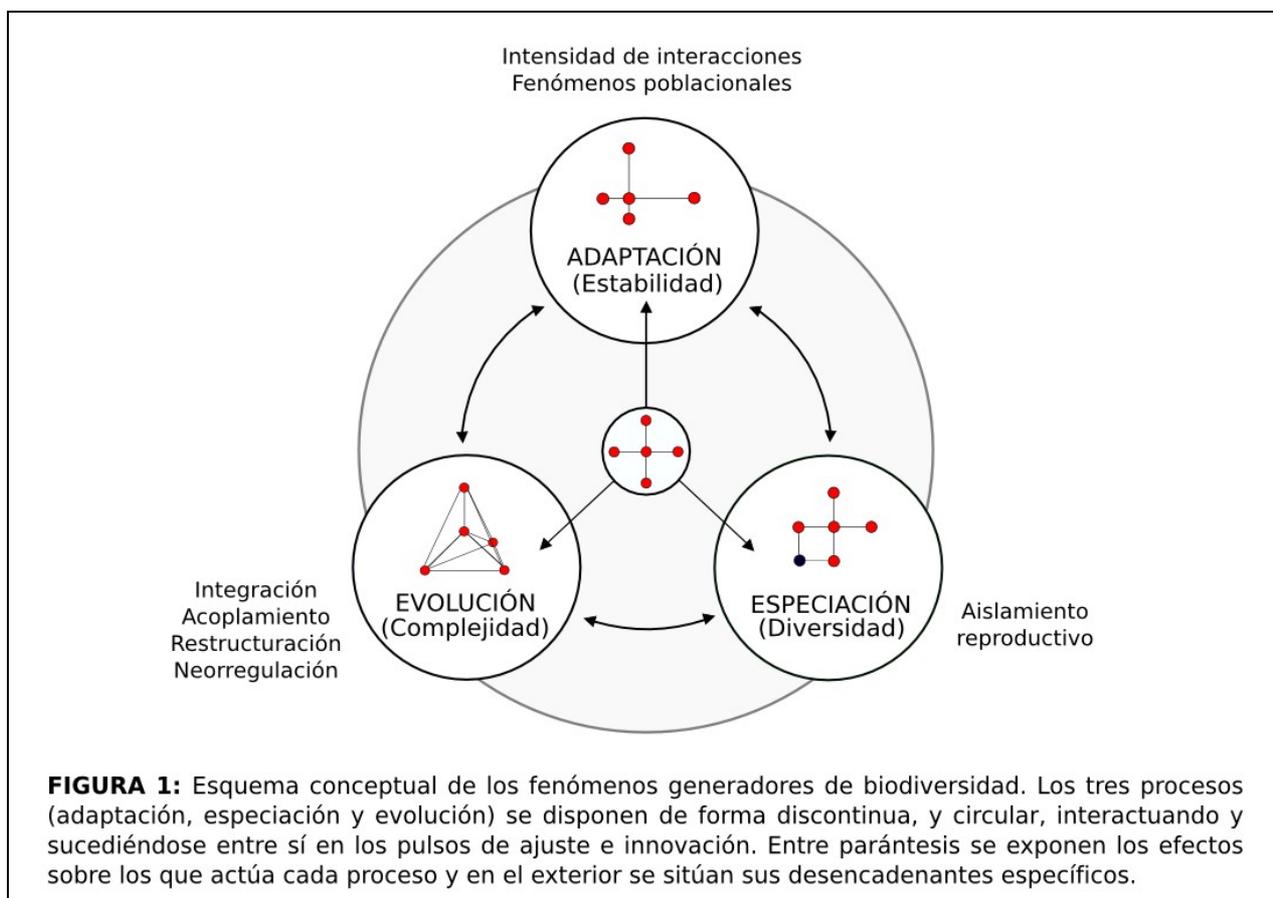
Esta modelización reticulada implica inmediatamente una concepción mucho más holística y retroalimentada de la naturaleza y los seres vivos. En un complejo en red, cualquier cambio en sus componentes afecta en mayor o menor medida al resto del sistema, que ha de acoplarse de nuevo para mantenerse funcional. Esto sería el carácter de **estabilidad dinámica de los sistemas reticulados**, es decir, una red sería un sistema muy estable en cuanto a su organización general capaz de asumir cambios internos por medio de la modificación general de las relaciones entre sus componentes, ajustando la intensidad de las mismas, hasta sobrepasar un punto de resistencia en el cual la red se desorganizaría de forma completa teniendo que ser remplazada por una nueva organización. Esto se aplicaría a la dinámica externa e interna de los organismos. De esta manera, la propia organización de la red se autogestiona, de forma que todo cambio estructural dentro del sistema tiene que poder integrarse en el mismo de manera funcional, estableciendo un filtro probabilístico que favorece la aparición de ciertos sucesos (como la inserción preferencial de elementos móviles, la probabilidad de una secuencia de ser transferida por HGT⁶², la pérdida y recuperación recurrente de estructuras²³ e incluso la aparición de vías de desarrollo independientes con efectos virtualmente idénticos⁷²) y desecha otros incompatibles con dicha organización, así como dando lugar a propiedades emergentes producto de la interacción de los componentes (endosimbiontes, líquenes, biofilms, etc.). En consecuencia, las redes actúan como elementos

flexibles en cuanto a la fuerza de las relaciones, y es esta flexibilidad (en concordancia con la búsqueda constante de la homeostasis, es decir, tratando de mantener la estructura básica) lo que garantiza la adaptación de los seres vivos y los ecosistemas. La importancia de las relaciones asociativas en este modelo es enorme, dado que establecerían las cuerdas de interacciones multidireccionales básicas que organizan la estructura interna de las redes ecosistémicas, destinadas al reciclaje de la materia y el flujo de la energía, así como sirviendo de sustrato evolutivo para innovaciones por procesos de integración y asociación.

Aunando ambas aproximaciones (innovación y estructuración), la evolución aparece bajo este prisma como un fenómeno multifactorial producto de procesos de integración, remodelación y neorregulación de sistemas de información, que se organizan de forma reticulada, y que se mantiene estable de forma autogestionada por medio de modificaciones pasivas en la fuerza de las interacciones, siendo los momentos de desorganización general los puntos claves para la renovación de la estructura. Serían estos cambios de organización, producto de la reacción interna (por respuesta al estrés de los TE y otros fenómenos) y externa (establecimiento de nuevas interacciones) del sistema, generando de forma inherente propiedades emergentes y un aumento en la complejidad, lo que podemos llamar evolución.

En consecuencia directa, se produce una disrupción del continuo darwinista de adaptación-especiación-evolución, algo ya evidenciado de forma consistente con la aparición de múltiples fenómenos de cladogénesis abruptos en animales⁴⁷ y, muy especialmente, en vegetales⁷⁴. En esencia, la adaptación se correspondería a la capacidad de ajuste de los sistemas a los cambios sin modificar la estructura general del mismo, en consecuencia a las propiedades de la red, por medio de procesos de variación en la intensidad de las relaciones y dinámicas poblacionales, implicando un aumento en la disparidad y el ajuste del sistema. Por otra parte, los procesos de especiación, implican la aparición de nuevos elementos por el establecimiento de barreras reproductivas mediante eventos de poliploidía, hibridación, endosimbiosis y reordenamientos cromosómicos (fuerte presencia en organismos próximos), además de otras barreras de

carácter precigótico, disgregando poblaciones y permitiendo la adquisición y especialización de adaptaciones al restringir los cruzamientos, dando en primer lugar a un aumento de diversidad. La evolución, como fenómeno de aparición de nuevas organizaciones, llevaría implícito aumento de complejidad de los sistemas (general o discreto), lo que no ocurriría con los procesos anteriores. Siguiendo el criterio de Sean B. Carroll, esta complejidad sería consecuente a cuatro propiedades⁷³: (1) el número de elementos diferentes que lo componen, (2) el número de interacciones entre esas partes, (3) el número de niveles jerárquicos, y (4) el número de partes o interacciones que se dan en una escala temporal o espacial (diferenciación). Basta revisar los apartados anteriores para corroborar un incremento de estas propiedades por medio de los fenómenos propuestos a nivel interno (desarrollo y regulación) y externo (pluricelularidad y asociación) al considerar la evolución como un aspecto discontinuo. Éstos aumentos en la complejidad podrían ser más profundos cuanto más simple fuese el estado inicial, dada la dificultad de modificar de forma viable un patrón previamente complejo (como son los estadios tempranos de desarrollo). En todo caso, los tres procesos, si bien no consecutivos, estarían interrelacionados entre sí de forma circular, obedeciendo en última instancia a la estabilidad dinámica y las propiedades de los sistemas reticulados (Figura 1).



IV.CONCLUSIONES: EL PUNTO DE INFLEXIÓN

En conclusión, y en vista a todo lo expuesto previamente, en cuanto a su estructuración, la evolución aparece como un fenómeno multifactorial que produce, en general, un **aumento en la complejidad** de los sistemas biológicos, como conjuntos holísticos, a través de diversos procesos de carácter marcadamente integrativo, asociativo y remodelador, como consecuencia de la variación sustancial de las redes complejas que se establecen dentro y fuera de los organismos, siendo la desconfiguración profunda de estas redes (durante procesos de alto estrés ambiental, integración de elementos nuevos o extinción de los mismos) los momentos cruciales en la innovación estructural de los sistemas biológicos, dando lugar a la aparición de nuevas formas de organización (evolución). Los procesos de especiación y adaptación serían discontinuos. El azar, por su parte, quedaría restringido a parámetros y sesgos probabilísticos dentro de las redes complejas y de la viabilidad del sistema, así como de su resistencia a los cambios.

Esto sería consecuente con interpretaciones más acordes con la organización en los sistemas biológicos y ecológicos, donde parecen preponderar, como se ha expuesto anteriormente, las complejas interacciones de tipo asociativo e integrativo, desplazando a la competencia y a la selección natural de su omnipresente papel central en la evolución. No obstante, incluso las relaciones más (aparentemente) concordantes con la concepción más clásica y belicista de la naturaleza (competencia, depredación, parasitismo), pueden ser abarcadas desde un panorama más amplio y funcional, como integrantes necesarios dentro de un modelo reticulado y coordinado, en el que participan en la distribución de la materia y energía, los ciclos biogeoquímicos y la regulación de los ecosistemas. Así, elementos asociados inevitablemente al parasitismo, como son los virus, revelan una funcionalidad no sólo dentro de los ecosistemas, sino una gran importancia evolutiva aún por cuantificar.

Por otra parte, respecto a los elementos que actúan como moduladores de la evolución en los

organismos, son especialmente remarcables los procesos derivados de la actividad de los TE, estando asociados a roles de una gran relevancia evolutiva en cuanto a la reordenación, barajamiento, aportación y neorregulación de información genética funcional. Dada la relevante importancia de los TE en los procesos de desarrollo, y en especial a aquellos ligados a novedades evolutivas específicas como la placentación y el sistema nervioso, parece que estos elementos son capaces de modular la evolución morfo-funcional de los organismos, originando nuevos patrones por medio de la regulación de genes, dando una expresión diferencial alternativa en cuanto al tejido o el tiempo ontogénico²², o proveyendo de secuencias codificantes, propias o de HGT, capaces de integrarse. Estas propiedades no sólo implican el aumento y combinación de las secuencias génicas en los genomas, sino también en las relaciones entre los distintos niveles de información celular (interactoma), incrementando la complejidad del sistema mediante la expresión alternativa y la diferenciación de funciones en el tiempo y tejido, algo especialmente importante (desde un punto de vista evolutivo) en el desarrollo embrionario de los organismos. Por otra parte, la alta capacidad de innovación de secuencias, tanto codificantes como reguladoras, por parte de las partículas víricas libres (gracias a las propiedades de la RT, su tasa de replicación y su ingente número de copias), de modo independiente de los genomas complejos (más expuestos a las mutaciones deletereas) pueden ser una interesante fuente de innovación para organismos pluricelulares con su posterior integración como información funcional (independiente de procesos de mutación, fundamentalmente desorganizadores del organismo). La importancia del papel de los virus en la evolución orgánica parece creciente, estando implicados directamente en los fenómenos de HGT y la regulación de poblaciones y nutrientes, pero además pudiendo haber sido clave en otros eventos históricos de gran importancia y en su profunda relación con los TE.

Además, puesto que estas acciones están condicionadas, e incluso producidas, por las interacciones de los organismos con su entorno y la biota que les rodea, es imposible establecer un límite real entre los procesos internos y externos, como son las integraciones víricas, la HGT, la simbiosis y las relaciones de asociación y gestión del equilibrio poblacional; así como las

respuestas específicas a los cambios ambientales llevadas a cabo por los TE, dado que su tasa de movilidad, así como la inducción de fenómenos de hipermutación adaptativa⁶¹ (en bacterias), se ven potenciados por la aparición de situaciones de estrés ambiental, hecho que, curiosamente, se complementa con el equilibrio puntuado²⁶ y el binomio paleontológico de extinción-explosión de las formas de vida⁵². La evolución sería, por lo tanto, un fenómeno a pulsos de innovación entre periodos de ajuste, producto de fuerzas internas y externas en respuesta a los factores de alto estrés ambiental que superan la capacidad homeostática del sistema.

Todo este prisma, aunque arriesgado, es consecuente con aspectos que son difícilmente abarcables desde el marco teórico de la síntesis, como el aumento de complejidad sólo al nivel “macroevolutivo”, la ausencia de determinación estricta de la información genética polimórfica (dificultad de selección competitiva), la integración como frecuente método de innovación o la preponderancia de relaciones asociativas e interconexas, donde la competencia parece ser un recurso ligado más bien a la estabilidad de los sistemas. Estas y otras evidencias, en aumento, parecen extender un velo de duda acerca de la capacidad explicativa de un modelo planteado antes del descubrimiento de la estructura del material hereditario, centrado en procesos de variación poblacional (interpretados desde el punto de vista del organismo individual y bajo un prisma competitivo y economicista), en el que son incluidos por extrapolación temporal la mayoría de eventos de la historia evolutiva, en ocasiones de forma aparentemente forzada, como puede ser el caso de las relaciones asociativas, la simbiosis o la HGT.

Es por todo esto, que, independientemente de la viabilidad propia de las propuestas personales argumentadas, dada la trascendencia teórica y práctica que implica la teoría de la evolución, podemos encontrarnos en un momento fascinante y crucial de las ciencias biológicas, donde el surgimiento de nuevas evidencias, teorías y propuestas superen las concepciones más clásicas y lineales de nuestra ciencia (como ya lo hizo la física relativista) a favor de una comprensión más amplia de la naturaleza, implicando no sólo un mero avance en el saber científico, sino quizá más bien, un verdadero punto de inflexión.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, muy especialmente, al Dr. Máximo Sandín el acceder a dirigir este proyecto sin condición, así como su inestimable ayuda y apoyo durante la larga gestación del mismo, en un alarde de paciencia y dedicación. Además, estoy en deuda con la profesora M^a Carmen Guerrero, así como con mi colega licenciado Arturo Sastre, por su colaboración en tiempo y material. Fuera del ámbito profesional, debo finalmente agradecer su apoyo a todos aquellos familiares y amigos que me han ayudado y aconsejado pese a la profundidad del tema, en un esfuerzo digno de mención. A todos ellos, mis más sinceras gracias.

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

1. International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409:860-921.
2. The chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium (2005). Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, 437:69-87.
3. Mouse Genome Sequencing Consortium (2002). Initial sequencing and analysis of the mouse genome. *Nature*, 420:520-562
4. Mikkelsen T *et al.* (2007). Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences. *Nature*, 447:277-288.
5. Padian K (2008). Darwin enduring legacy. *Nature*, 451:632-634.
6. International Rice Genome Sequencing Project (2005). The map-based sequence of the rice genome. *Nature*, 436:793-800.
7. Warren WC *et al.* (2008). Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution. *Nature*, 453:175-184
8. Putnam NH *et al.* (2007). Sea Anemone Genome Reveals Ancestral Eumetazoan gene repertoire and genomic organization. *Science*, 317:86-94.
9. The ENCODE Project Consortium (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 447:799-813.
10. Check, E (2005). Patchwork people. *Nature*, 437:1084-1086
11. Khaja R *et al.* (2006). Genome assembly comparison identifies structural variants in the human genome. *Nature Genetics*, 38:1413-1416.
12. Conrad DF, Hurler ME (2007). The population genetics of structural variation. *Nature Genetics*, 39:530-536.
13. Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mattick JS (2008). The eukaryotic Genome as an RNA

- Machine. *Science*, 319:1787-1788.
14. Heimberg AM, Sempere LF, Moy VN, Donoghe PCJ, Peterson KJ (2008). MicroRNA and the advent of vertebrate morphological complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:2946-2950.
 15. Landry J, Mager DL, Wilhem BT (2003). Complex controls: the role of alternative promoters in mammalian genomes. *Trends in genetics*, 10:640-647.
 16. Makeyev EV, Maniatis T (2008). Multilevel Regulation of Gene Expression by MicroRNAs. *Science*, 38:1789-1790.
 17. Piqueras JF (2002). Interacciones génicas. Piqueras JF, Fernández AM, Santos J, Aguilera JJG (2002). En *Genética* (pág 77-87). Editorial Ariel Ciencia.
 18. Kazazian HH (2004). Mobile Elements: Drivers of Genome Evolution. *Science*, 303: 2726-2732.
 19. Han JS, Boeke JD (2005). LINE-1 retrotransposons: modulators of quantity and quality of mammalian gene expression? *BioEssays*, 27:775-784.
 20. Jurka J (2004). Evolutionary impact of human Alu repetitive elements. *Current Opinion in Genetics and Development*, 14:603-608.
 21. Hedges D, Batzer MA (2005). From the margins of the genome: mobile elements shape primate evolution. *BioEssays*, 27:785-794.
 22. Sentís C (2002). Retrovirus endógenos humanos: significado biológico e implicaciones evolutivas. *Arbor*, 677:136-276.
 23. Whiting MF, Bradler S, Maxwell T (2003). Loss and recovery of wings in stick insects. *Nature*, 421:264-267.
 24. Shapiro J (2005). Retrotransposons and regulatory suites. *BioEssays*, 27:252-255.
 25. Pennisi E (2007). Jumping genes hop into the evolutionary limelight. *Science*, 328:894-895.
 26. Shapiro JA (2004). A 21th Century view of evolution: genome system architecture, repetitive DNA, and natural genetic engineering. *Gene*, 345:91-100.
 27. Watanabe T *et al.* (2008). Identification and characterization of two novel classes of small RNAs in the mouse germline: retrotransposon-derived siRNAs in oocytes and germline small RNAs in testes. *Genes and Development*, 20:2832-2843.
 28. Nair V and Zavolan M (2006). Virus-encoded microRNAs: novel regulators of gene expression. *Trends in Microbiology*, doi:10.1027/j.tim.2006.02.007
 29. Zhang Z and Gerstein M (2004). Large-scale analysis of pseudogenes in human genome. *Current Opinion in Genetics and Development*, 14:328-335.
 30. Sasaki T *et al.* (2008). Possible involvement of SINES in mammalian-specific brain formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:4220-4225.
 31. Deininger PL, Moran JV, Batzer MA and Kazazian HH (2003). Mobile elements and mammalian evolution. *Current Opinion in Genetics and Development* 1003, 13:651-658.
 32. Nishihara H, Smit AFA, Okada N (2007). Functional noncoding sequences derived from SINEs in the mammalian genome. *Genome Research*, 16:864-874.
 33. Claverie J (2006). Viruses take center stage in cellular evolution. *Genome Biology*, 7:110
 34. López-García P *et al* (2006). Ancient Fossil Record and Early Evolution (ca. 3.8 to 0.5 Ga). *Earth, Moon and planets* (2006). Editorial Springer.

35. Fuhrman JA (1999). Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects. *Nature*, 399:541-548.
36. Gewin V (2006). Discovery in the dirt. *Nature*, 439:384-386.
37. Gleich M, Maxeiner D, Miersch M, Nicolay F (2000). *Las cuentas de la vida, un balance global de la naturaleza*. Editorial Galaxia Gutenberg.
38. Umesaki Y, Setoyama H, Matsumoto S, Imaoka A, Itoh K (1998). Differential Roles of Segmented Filamentous Bacteria and Clostridia in Development of the Intestinal Immune System. *Infection and Immunity*, 67:3504-3511.
39. Margulis L, Sagan D (2003). *Captando Genomas*. Editorial Kairós.
40. Ben-Jacob E, Aharonov Y, Shapira Y (2004). Bacteria Harnessing Complexity. *Biofilms*, 1:239-263.
41. Chen G *et al.* (2007). Immune-like Phagocyte Activity in the Social Amoeba. *Science*, 317: 678-681.
42. Whitfield J (2007). Underground networking. *Nature*, 449:136-138.
43. Mattimore, V, Battista JR (1996). Radioresistance of *Deinococcus radiodurans*: functions necessary to survive ionizing radiation are also necessary to survive prolonged desiccation. *Journal of Bacteriology*, 178:633-637.
44. Christner BC, Morris CE, Foreman CM, Cai R, Sads DC (2008). Ubiquity of Biological Ice nucleotors in snowfall. *Science*, 319:1214.
45. Sampedro J (2002). *Deconstruyendo a Darwin*. Editorial Drakontos.
46. Carrión JS (2006). Origen, diversificación y tendencias evolutivas en algas y organismos relacionados. En *Evolución Vegetal* (pág 201-230). Editorial Diego Martín Librero Editor.
47. Moran NA (2007). Simbiosis as an adaptative process and source of phenotype complexity *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:8627-8633.
48. Boucher Y *et al.* (2003). Lateral Gene Transfer and the Origins of Prokariotic Groups. *Ann Rev Genet*, 37:283-328.
49. Hamilton R (2006). The gene weavers. *Nature*, 441:683-685.
50. Won H, Renner S (2003). Horizontal gene transfer from flowering plants to Gnetum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:10824-10829.
51. Piskurek O, Okada O (2007). Poxviruses as possible vectors for horizontal transfer of retroposons from reptiles to mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:12046-12051.
52. Sandín M (2007). *Pensando la Evolución, Pensando la vida*. Editorial Crimentales.
53. Khaldi N, Collemare J, Lebrun M, Wolfe KH (2008). Evidence for horizontal transfer of a secondary metabolite gene cluster between fungi. *Genome Biology*, 9:R18.
54. Woese C (1998). The universal ancestor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:6854-6859.
55. Ciliberti S, Martin OC, Wagner A (2005). Innovation and robustness in complex regulatory gene networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:13591-13596.
56. Brown JH, Witham TG, Ernest SKM, Gehring CA (2001). Complex Species Interactions and the Dynamics of Ecological Systems: Long-Term Experiments. *Science*, 293:643-649.
57. Grimm V *et al.* (2005). Pattern-Oriented Modeling of Agent-based Complex Systems: Lessons from Ecology. *Science*, 310:987-991.

58. Pennisi E (2007). Variable Evolution. *Science*, 316:686-687.
59. Saphiro J (2007). Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology. *Stud Hist Phil Biol & Biomed Sci*, 38: 807–819.
60. Lönnig W, Saedler H (2002). Chromosome rearrangements and transposable elements. *Ann Rev Genet*, 36(1):389.
61. Tenaillon O, Denamur E, Matic I (2004). Evolutionary significance of stress-induced mutagenesis in bacteria. *Trends in Microbiology*, 12(6):264-270.
62. Shi T, Falkowski PG (2008). Genome evolution in cyanobacteria: The stable core and the variable shell. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:2510-2515.
63. Davies J (2006). Are antibiotics naturally antibiotics? *J Ind Microbiol Biotechnol*, 33:496-499.
64. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI (2002). Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 24:15451-15455.
65. Dinsdale E *et al.* (2008). Functional metagenomic profiling of nine biomes. *Nature*, 452:629-633.
66. Xiong Y, Eickbush TH (1990). Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. *The EMBO Journal*, 9: 3353-3362.
67. Malik HS, Eickbush TH (2001). Phylogenetic Analysis of Ribonuclease H Domains Suggests a Late, Chimeric Origin of LTR Retrotransposable Elements and Retroviruses. *Genome Research*, 11:1187-1197.
68. Zimmer C (2006) Did DNA come from Viruses? *Science*, 312:870-872.
69. Villareal LP, DeFilippis VR (2000). A Hypothesis for DNA Viruses as the Origin of Eukaryotic Replication Proteins. *Journal of virology*, 74: 7079–7084.
70. Fierer N, Bradford MA, Jackson RB (2007). Toward an ecological classification of soil bacteria. *Ecology*, 88:1354–1364.
71. Livingstone Bell PJ (2006). Sex and the eukaryotic cell cycle is consistent with a viral ancestry for the eukaryotic nucleus. *Journal of Theoretical Biology*, 243:54–63.
72. Kiontke K *et al.* (2007). Trends, Stasis, and Drift in the Evolution of Nematode Vulva Development. *Current Biology*, 17:1925-1937.
73. Carroll SB (2001). Chance and necessity: the evolution of morphological complexity and diversity. *Nature*, 409:1102-1109.
74. Rieseberg LH, Willis JH (2007). Plant Speciation. *Science*, 317:910-914.
75. Fontdevila A, Moya A (2003). *Evolución. Origen, adaptación y divergencia de las especies*. Editorial Síntesis.
76. Guerrero R, Piqueras M, Berlanga M (2002). Microbial mats and the search of the minimal ecosystems. *Int Microbiol*, 5:177-188.
77. Webb J, Givskov M, Kjelleberg S (2003). Bacterial biofilms: prokaryotic adventures in multicellularity. *Current opinion in Microbiology*, 6:578-585.
78. Darwin C (1959). Recapitulación y conclusión. En *El Origen de las Especies* (pag. 173-211). Editorial Debate (Primera edición 1998).