

## Elementos móviles y la evolución de los genomas

Walter Cantero Morales

*“Dada la suficiente falta de comprensión, cualquier cosa (y esto incluye un cuarteto de Mozart) puede ser declarada basura”.* (Zuckerlandl y Hennig, 1995).

### Sobre el origen de los sistemas complejos vivos

El origen de la vida no es un problema de base científica sino un préstamo que la metafísica ha cedido a la ciencia para que ésta lo analice. Preguntarse sobre el origen de la vida es remontarse al inicio del ser humano y su búsqueda de respuestas y conocimientos. Desde que entonces fuese planteada esta búsqueda de conocimiento muchas han sido las respuestas aportadas, y ahora el relevo ha sido cedido a la ciencia. A día de hoy, son aportadas interesantes hipótesis pero ninguna respuesta final. Y es que probablemente aún estemos muy lejos de alcanzar la verdad si ésta es alcanzable alguna vez. Para conocer cómo se originó la vida quizás debamos llegar a entender primero lo que ésta es y cómo funciona, y quizás a día de hoy también estemos lejos de dicho conocimiento. Primeramente deberíamos plantear si es realmente posible en la actualidad conocer cómo fue el origen de la vida, sin haber comprendido su funcionamiento y que ésta es una propiedad emergente de los sistemas complejos vivos, o si es esta idea tan solo el reflejo que obtenemos al analizar la vida desde un quehacer científico regido por el reduccionismo.

Si bien ya hemos dado el primer paso, uno de los más importantes, las hipótesis aportadas no dan más que una vaga imagen de los procesos que pudieron tener lugar en el fenómeno del origen de la vida. Sabemos con certeza que en nuestro planeta, único lugar del cual podemos afirmar con seguridad que se encuentra poblado por vida, la vida siempre viene de la vida, una célula siempre proviene de otra anterior, cualquier entidad biológica procede de otra parental que es ontológicamente semejante. La biogénesis, moderna designación del proceso de creación de vida, no se encuentra tan alejada del significado de la vieja expresión de creación de vida espontánea, ya que ambas se refieren al surgimiento de vida no proveniente de vida anterior, lo cual es hasta hoy completamente desconocido. El estar, o más bien ser, vivos es una propiedad común de todo sistema complejo vivo, y como sistema complejo la suma de las partes no es igual al total, ya que al verse interrelacionadas se crean una serie de propiedades emergentes, por ello la vida no es explicable como sistema complicado. Y es que, aunque pueda llegar a resultar descabellado, son precisamente este tipo de explicaciones las que ven la luz tras el análisis científico, y así se intenta dar explicación a la biogénesis por simple asociación al azar y gradual de las partes que conforman los seres vivos, como si de un coche u ordenador se trataran. Llega a resultar desconcertante la situación cuando un científico afirma que una entidad biológica es un sistema complejo y prosigue explicándolo y razonando su origen como si de un sistema complicado se tratase.

Los sistemas complejos vivos tienen la propiedad de evolucionar o sufrir transformaciones a lo largo del tiempo, obteniéndose así como resultado entidades biológicas diferentes a las formas parentales semejantes de las que son procedentes. Ello es observable a diferentes niveles, tanto en las partes que se ven integradas para constituir un ser vivo, como en lo que es con seguridad más importante, las relaciones mantenidas entre dichas partes. Un elemento común a toda entidad biológica es ser poseedor de un genoma, y resulta de extremo interés su estudio, así como la interpretación de su historia evolutiva. Es ahora cuando empezamos a darnos cuenta de

que el genoma es una estructura sumamente plástica, y que toda la información no viene aportada por las secuencias de ADN que forman los genes, sino que lo realmente importante es la compleja red de regulación de la expresión génica a la que se ven sujetos.

**Acerca de: ‘Mobile elements and mammalian genome evolution’ (Prescott L Deininger, John V Morany, Mark A Batzerz and Haig H Kazazian Jr, 2003), y los elementos móviles en los genomas: retrovirus endógenos y otros elementos móviles.**

Los elementos móviles constituyen gran parte de los genomas eucariotas y han desarrollado un papel esencial en su evolución dándoles la forma estructural que a día de hoy presentan y al dotarlos de una enorme variabilidad potencial para la regulación de sus genes. Transposones de ADN, retrotransposones con LTRs, LINEs, SINEs forman el conjunto de estos elementos móviles. Hasta aquí hace mención el artículo omitiendo el término de virus endógenos en la lista presentada al inicio del artículo, los cuales, según los conocimientos actuales, no deberían padecer dicha omisión, a no ser que a un singular descuido se le achaque el suceso. Si bien es verdad, en los párrafos siguientes se hace mención del gran parecido entre retrovirus exógenos y retrotransposones con LTRs distinguiendo a estos últimos de los primeros debido a la ausencia del gen *env* que codifica para sus complejas cápsidas, pero nada se aclara sobre las bases de su parecido. A continuación se realiza la siguiente afirmación: “*Esencialmente todos los transposones humanos con LTRs son inmóviles, pese a que pocos retrovirus endógenos humanos (HERVs) quizás puedan permanecer activos*”, esto implica no citar de forma previa que los HERVs y los retrovirus endógenos en sentido estricto de no solo humanos, poseen gen *env* y forman partículas virales normales e infectivas. Aunque quizás lo más extraño es que se reafirme la inmovilidad de elementos que deberían ser considerados potencialmente dispuestos a sufrir algún tipo de proceso de retrotransposición, aunque fuese mediado por la acción en *trans* de las proteínas de elementos retrotransponibles no defectivos, además, pese a que la mayoría de HERVs son defectivos, los términos “pocos” y “quizás” hacen dudar sobre su importancia vital y movilidad que han sido claramente constatados por otros autores.

Y la pregunta es, sin que esta venga impuesta debido a la lectura del artículo en cuestión, que al fin y al cabo nos aporta una amplia visión del funcionamiento de los elementos móviles, centrándose en particular en los elementos retrotransponibles sin secuencias LTRs autónomos, como las secuencias LINEs, en especial se hace referencia a L1, y no autónomos, como es el caso de las SINEs, y su imprescindible implicación evolutiva, sino a la gran cantidad de material escrito que trata este tipo de secuencias como moléculas egoístas o basura, y en muchos casos achacan la realidad ontológica de los virus a la fuga de partículas altamente egoístas de los genomas celulares tras la invención más o menos azarosa de complejas cápsidas, razonamiento que por supuesto ofrece una interpretación contraria al posible significado de los virus y de gran parte del material genético de los genomas eucariotas, y niega así que estos elementos móviles sean causa de posibles inserciones virales, presentando a los virus como consecuencia del escape de material genómico egoísta. El problema no sería grave, ya que solo se tratarían de dos propuestas debatibles si no fuese porque esa línea del pensamiento científico puede concluir en trágicas consecuencias para la vida. ¿Nos encontramos ante simples despistes que no han sido debidamente corregidos antes de su publicación, o es debida la omisión a un preconceito anclado en algunas mentes científicas que tratan de desterrar o no encuentran lugar en el cual dar uso a el término de virus endógenos? Lo cierto y sorprendente es que en un artículo titulado “*elementos móviles y evolución de los genomas de mamíferos*” no tengan cabida y no se explique su funcionamiento e

implicaciones fisiológicas y evolutivas, al menos de un modo más amplio al que extraemos tras la lectura del texto.

Y es que en los genomas abundan las inserciones víricas de pasadas infecciones que han pasado a formar parte constitutiva de éstos. Muchos de estos retrovirus endógenos son capaces de formar partículas completas y participan en diversos procesos fisiológicos complejos y de vital importancia para la supervivencia y desarrollo del organismo. Y, hablando de mamíferos, quizás se debería haber citado la interesantísima implicación de virus endógenos indispensables para que el proceso de la placentación sea llevado a cabo. Los denominados como retrotransposones con LTRs han sido clasificados de forma clásica fuera de los retrovirus endógenos, siendo éstos últimos asignados únicamente a los vertebrados, pero es en realidad más plausible que los denominados retrovirus endógenos sean parte constitutiva de todo genoma eucarionte, y que en ellos puedan ser localizados tanto retrovirus endógenos clásicos con capacidad infectiva y obvia posesión del gen *env*, como retrovirus endógenos que hayan perdido esta capacidad al perder su gen *env*, los cuales se corresponderían con los denominados retrotransposones con LTRs; y que además todos ellos, junto a los retrovirus exógenos formaran un grupo monofilético (Capy et al., 1997).

Es conveniente proseguir con la aclaración del proceso histórico de la aparición de estos tipos de elementos móviles en el genoma. Una vez que son parte integral y constitutiva del genoma las secuencias víricas pueden ser heredadas mediante transmisión vertical clásica, pero para que esto suceda se ha de aceptar una transmisión horizontal previa de éstos que les llevaría a su inserción en células de la línea germinal, lo cual les convertiría en virus endógenos (Löwer et al., 1996). Es imprescindible hacer cita de la potencialidad de transmitir genes de forma horizontal a los organismos que infectan, lo cual sería un mecanismo evolutivo de gran importancia por sí mismo y sin tener en cuenta la potencialidad para producir remodelaciones en los genomas y dotarlos de nuevos procesos de regulación génica una vez se integren estas entidades biológicas en ellos.

En el genoma celular del organismo, estos virus serán capaces de crear gran multitud de copias parciales o completas dispersas por la extensión del genoma. Estas copias parciales pueden ser interpretadas como elementos móviles diferentes al no poder generar la cápsida y la consecuente capacidad infectiva debido a una pérdida de su gen *env*, esto nos explicaría la ontología de los denominados retrotransposones con LTRs. No conviene olvidar aquí la particularidad de crear secuencias defectivas durante la retrotransposición, así por pérdidas en sus genes son explicables la aparición de secuencias defectivas incapacitadas para el desplazamiento por sí mismas y la enorme presencia de secuencias solitarias de LTRs dispersas por el genoma. Estos elementos disponen de su “capacidad motriz” gracias a la presencia de: un gen *pol*, el cual codifica para las enzimas proteasa, integrasa, y la retrotranscriptasa o transcriptasa inversa, gracias a la cual es capaz de copiar una secuencia de ARN en una complementaria de ADN; y las secuencias LTRs necesarias para el proceso de inserción y generadas durante la retrotranscripción, además éstas son imprescindibles en su papel de estructuras reguladoras de la función génica de los propios genes virales. A razón de esto, habría que destacar el importante papel evolutivo que estas secuencias LTRs, a menudo solitarias y dispersas, adquieren y sobre cuya lectura se hecha de menos al analizar el artículo. Es ahora cuando observamos las tremendas implicaciones de estos elementos al darnos cuenta de cómo secuencias, que pese a ser defectivas, sus productos génicos pueden sufrir fenómenos de coopción al adquirir nuevas funciones según y dependiendo del entorno celular y del momento del desarrollo en el que sean

expresados, y son capaces además, debido a la presencia de LTRs, de la regulación de la expresión de los genes que se encuentren en sus proximidades (Sentis).

El artículo en cuestión no deja de ser interesante al comparar los fenómenos de retrotransposición ocurridos en humano y ratón, así como la variabilidad de los elementos móviles existente entre ambos. También es destacable que expliquen el *modus operandi* de la retrotransposición de estos elementos, el cual muchas veces solo se ve reflejado en libros de texto o artículos especializados en algún proceso implicado en el desplazamiento de elementos móviles, y si bien deja de lado ciertos aspectos como los ya citados en relación a los virus endógenos, hace especial hincapié en los procesos de recombinación que se desprenden de la acción de los elementos móviles, susceptibles de suceder tras su retrotransposición, y que también poseen gran relevancia evolutiva. Estos fenómenos de recombinación pueden resultar en procesos de duplicación, tanto de genes concretos como de segmentos cromosómicos al completo, y en otros fenómenos de reorganización genómica. A su vez el artículo incluye un interesante apartado sobre los métodos actuales para el estudio de elementos móviles y los procesos de los que son desencadenantes, contrastando pros y contras de dichos métodos de estudio, y aporta evidencias sobre la retrotransposición tanto en células somáticas como en células germinales.

Varios procesos son además destacables en cuanto a la retrotransposición de estos elementos. Aunque muchos elementos móviles sean defectivos, se ha de tener en cuenta la posibilidad de que sean retrotranspuestos por el funcionamiento en *trans* de las proteínas empleadas para este proceso provenientes de elementos no defectivos y autónomos. Quizás lo más interesante sea destacar que este proceso de amplificación y dispersión de secuencias puede afectar además a ARN celulares. Recapitulando se puede entonces afirmar que estos elementos además de disponerse en nuevas posiciones genómicas durante su proceso de desplazamiento, pueden promover que esto le ocurra al resto de genes celulares inmóviles situándoles en una nueva posición donde pueden adquirir nuevas funciones, y además al desplazarse en *cis* pueden favorecer nuevas pautas de expresión génica al situar secuencias con carácter regulador cercanas a los genes que ocupan las localizaciones en las cual el elemento móvil se ha visto inserto. Así debemos resaltar la plasticidad de los genomas, cuyos genes pueden verse sometidos a fenómenos de desplazamiento, con las implicación de que estos genes puedan sufrir procesos de: adquisición de nuevas funciones en las nuevas posiciones, de amplificación, y de cambio en la regulación de su expresión.

La creación de diversidad y variabilidad en los genomas por parte de los elementos móviles no acaba aquí, haciendo referencia a lo que para ciertos autores es el proceso de creación de secuencias basura por parte de secuencias egoístas. Se trata de la formación de retrogenes y retropseudogenes por parte de elementos móviles, retrogenes que bien podrían ser considerados como una fuente de variabilidad de importancia evolutiva. La actividad de la transcriptasa inversa de los elementos móviles es capaz de fabricar copias de los ARN de genes celulares a ADN, los cuales podrán integrarse o insertarse en nuevas localizaciones genómicas donde pueden adquirir nuevas propiedades. Podemos entonces afirmar que a este proceso debemos la existencia de los elementos móviles no autónomos conocidos como SINEs, cuyo desplazamiento se debe a la retrotransposición en *trans* mediada por las proteínas producidas por elementos con capacidad de retrotransposición autónoma como las LINEs. La creación de SINEs se debe al procesamiento de ARN pequeños nucleares (7SL RNA) y tARNs por el método previamente descrito para dar a SINEs del tipo B1 y ALU, o B2 y la gran mayoría de elementos SINE respectivamente. Conociendo las capacidades enzimáticas de estos ARNs no es de extrañar las potencialidad reguladora que las SINEs poseen.

Evidentemente también pueden ser procesados ARNs mensajeros maduros, estos retrogenes al situarse bajo la influencia de secuencias reguladoras nuevas como las LTRs pueden adquirir nuevas facultades. Si bien muchos retrogenes reciben el nombre de retropseudogenes al ser tachados de no ser operativos por sus cualidades defectivas, y pese a no ser conocida la función de sus productos, no deberían ser considerados como tales ya que muchos de ellos son transcritos y pueden llegar a ser traducidos (Sentis).

En contra de lo que se pueda pensar los elementos móviles no forman únicamente parte de secuencias no codificadoras de proteínas, y ya han sido descritos exones nuevos originados por la inserción de elementos móviles en diferentes genes (Nekrutenko y Li, 2001). A su vez es destacable la capacidad enzimática de secuencias intrónicas para producir *splicing* alternativo autocortandose y ensamblándose durante la transcripción, y es que ya fue constatado que los intrones pueden ser en realidad retroelementos como el I2 de *Saccaromyces cerevisiae* (Moran et al., 95).

En palabras de Antonio García Bellido: “*Se puede afirmar que a lo largo de la evolución lo que ha aumentado asociado a la complejidad, son las regiones reguladoras de los genes. Esto conlleva a un aumento proporcional de genes reguladores sobre genes con funciones celulares básicas. Estos últimos son más del 90% en bacterias y menos del 40% del total en Drosophila o en el ratón*” (Bellido). Se resalta así la esencial labor de los elementos móviles y su capacidad de generación de estructuras reguladoras en la evolución de la vida. Puede resultar interesante también un análisis de los planteamientos propuestos por dos científicos: W. Ford Doolittle y Radhey Gupta. Doolittle afirma que los genes celulares eucariotas encargados de realizar las funciones básicas celulares son una mezcla de genes de eubacterias y arqueobacterias, y Gupta especifica que los implicados en metabolismo se encuentran relacionados con eubacterias y los relacionados con la transferencia de información génica con arqueobacterias. Para el resto de genes y secuencia eucariotas, en la mayoría de los casos encargados de procesos de regulación, como pueden ser los encargados del control del desarrollo embrionario, Doolittle afirma que se ignora de donde pueden provenir y propone la existencia de un cuarto dominio celular extinguido en la actualidad. Gupta por su parte expone la presencia de lo que denomina “*firmas*” que en realidad se corresponden con inserciones y deleciones genómicas conservadas y compartidas por grupos de organismos filogenéticamente emparentados, lo cual permite estudiar este tipo de relaciones para poder recapitular la historia evolutiva de la vida en nuestro planeta, y que además debería permitirnos pensar en la posible implicación de esas inserciones y deleciones en la creación de dichas relaciones (Doolittle, 00), (Gupta, 00). En respuesta al cuarto dominio propuesto por Doolittle no sería necio plantear, en base a la información de la que disponemos, que ese extinto dominio se tratara en realidad de los virus, y que de éstos de forma directa o bien debido a su actividad, y a la retrotransposición y a el procesamiento génico, hayan surgido la diversidad de elementos móviles de los genomas, así como la mayor parte del contenido de los genomas. Aquí, se abre el diálogo de la biología para dar paso a un interesante debate para tratar de dar respuesta a preguntas que el decir de la vida ha sido incapaz de contestar hasta el día de hoy. Esta propuesta alternativa quizás pudiese ayudar a resolver el enigma de la presencia del gen codificador de la retrotranscriptasa en intrones, y su presencia en general desconcertantemente abundante en todo el genoma.

La dispersión de retroelementos es asociable a cambios bruscos ambientales, debido a los cuales se producirían cambios bruscos genómicos al producirse la transposición de diferentes elementos móviles. Esta activación sería parte de la respuesta ante fenómenos de stress orgánico o celular dándose así cambios

genómicos extensos en momentos evolutivos puntuales que se traducirán en nueva diversidad de fenotipos. Así podrían recibir respuesta al menos parte de las discontinuidades evolutivas, y sería asignado a los elementos móviles su bien merecida importancia en los procesos de cambios macroevolutivos (Sentis). Recurdese que ya en su día fue postulado este mecanismo de acción de elementos móviles como causa de las grandes radiaciones adaptativas, las cuales entonces podrían ser más bien consideradas en vez de radiaciones adaptativas, como radiaciones en los patrones de desarrollo de morfologías o fenotipos finales (Travis, 1992).

Debe realizarse el fenómeno de transposición y retrotransposición de elementos móviles frente, a las que cada vez se muestran menos factibles para tener en cuenta en los procesos de carácter evolutivo, mutaciones clásicas puntuales y azarosas. Una conclusión lógica tras el análisis de los datos es radicar la importancia evolutiva de los elementos móviles, no en sus propiedades deletéreas que por supuesto pueden surgir debido a sus inserciones, como en muchos artículos se les achaca en el apartado de efectos poblacionales, sino en todos los fenómenos, hasta hace no mucho tiempo impensables, que resultan de su acción, como los previamente citados y relacionados con procesos de coopción, de neo-regulación de la expresión génica, de la formación de secuencias repetidas, de procesos que pueden participar en evolución intercalar, de procesos de recombinación y reorganización genómica, etc. Algunos preciados ejemplos que citar son: la participación de virus endógenos que hacen posible la placentación (Villarreal, 97), la presencia de amilasa en saliva y no solo páncreas debido a la neo-regulación del gen por la presencia de una secuencia LTR inserta (Ting, 1992), y su participación en la formación de los telómeros (en algunos casos las secuencias teloméricas no solo se han formado gracias a la presencia de secuencias repetidas, sino que son retrotransposones como ocurre en *Drosophila*) que permiten la existencia de cromosomas lineales, así como su participación en la formación de genes esenciales del desarrollo.

En el artículo se da cita a un nuevo grupo de retrotransposones no autónomos, los SVA, y al consultar la referencia bibliográfica leemos el rotundo título del trabajo en cuestión: “*Los elementos SVA son retrotransposones no autónomos que causan enfermedad en humano*”, pero no nos dejemos engañar, porque cualquier gen desregulado puede resultar patógeno. Así los elementos móviles pasan a formar parte de lo que me gusta denominar como “*amigos de la vida, enemigos de la ciencia*”, ya que sin ellos nosotros no seríamos iguales ni posiblemente pudiésemos existir tal cual lo hacemos, ni siquiera la vida tal cual la conocemos sería la misma porque son imprescindibles y de vital importancia al ser los autores de algunas de las principales relaciones dentro de los sistemas complejos vivos, y que en cambio la ciencia se encarga de tachar vehemente sin dudarlo de patógenos, malignos, basura, egoístas, etc...Y es que desgraciadamente, gracias al duro trabajo de algunos científicos, ya no hay entidad biológica que se salve de estar englobada bajo la terminación previamente citada, desde el ser humano, violento y egoísta por naturaleza, pasando por hongos, protozoos, bacterias y virus, hasta alcanzar ya lo que tan solo es bioquímico como secuencias de material genético y proteínas, como los temidos priones. Quizás la ciencia no sea capaz de ver que un elemento con un potencial creador de diversidad y de regulación de tal magnitud o un elemento que ocupa un lugar particular en una red de relaciones, al ser alterado y desplazado de su equilibrio pueda adquirir un potencial destructor y desestabilizador proporcional, y así cualquier gen esencial para el desarrollo de un ser vivo pluricelular, si su expresión se ve desregulada, pueda dar un proceso de carcinogénesis; y si este hecho ya es tan simplistamente crucificado por la

ciencia, es fácilmente imaginable los adjetivos con los que serán descritos elementos móviles 'egoístas', bacterias y virus.

Desgraciadamente la postura de afirmar que los elementos móviles son secuencias parásitas egoístas (así como el quehacer científico en general bajo la racionalidad actual), y no, parte constitutiva y de vital importancia de nuestro genoma y nuestro organismo, no trae un simple debate científico sino graves consecuencias sobre las que la ciencia deberá, quizás, lamentablemente rendir cuentas y disculparse:

-Uso de tratamientos con antirretrovirales en pacientes de SIDA, y consecuente alteración de funciones normales e imprescindibles de los HERVs en diversos órganos, pudiéndose producir la muerte del paciente.

-Xenotransplantes y actividades que den lugar a una posible hibridación entre HERVs y virus endógenos de otros animales produciéndose así nuevos virus capaces de infectar al Hombre y causar una implacable y devastadora pandemia a nivel global. El mismo origen del SIDA podría ser defendible bajo esta hipótesis y estar relacionado con el proceso de fabricación de la vacuna para la póleo.

- Uso de vectores retrovirales durante terapia génica. Con consecuencias similares a las del caso anterior. La activación de HERVs se ve relacionada con la infección por parte de otros virus, así se podrían originar procesos celulares indeseados relacionados con los HERVs que podrían tener igualmente graves consecuencias. A su vez este proceso de supuesta terapia génica somática podría degenerar en uno de tipo germinal.

### **Bibliografía**

-CAPY, P., LANGIN, Y., HIGUET, D. MAURER, P. y BAZIN, C. (1997). *Do the integrases of LTR-retrotransposons and class II element transposases have a common ancestor?* Genetica 100, 63-72.

-DOOLITTLE, W.F. (2000). *Nuevo árbol de la vida*. Investigación y Ciencia. Abril. 26-32.

-GUPTA, R.S. (2000). *The natural evolutionary relationships among prokaryotes*. Crit. Rev. Microbiol. 26: 111-131.

-LÖWER, R., LÖWER, J. y KURTH, R. (1996). *The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 5177-5184.

-NEKRUTENKO, A. Y LI, W.H. (2001). *Transposable elements are found in a large number of human protein-coding genes*. Trends in Genetics 17, 619-621.