

הֲילכו דרווין ולמארק יחדיו?

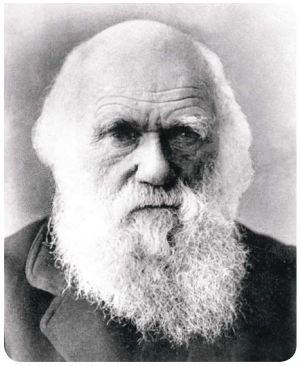
בשנים האחרונות התגלו מערכות ביולוגיות המתפתחות ומשתנות על פי עקרונות דומים לתאוריית ההתפתחות של למארק. האם ייתכן שאבולוציה היא דרוויניסטית ולמארקיסטית?

מעובד[1] על פי המאמר:

Eugene V. Koonin and Yuri I Wolf: Is evolution Darwinian or/and Lamarckian? Biology Direct 2009, 4: 42.

עיבוד: גילת בריל

החגיגות בשנת 2009 לציון 200 שנה להולדת צ'ארלס דרווין ו-150 שנה לפרסום ספרו מוצא המינים העמידו בצל את ציון 200 השנים להוצאת ספרו של ז'אן-בפטיסט דה למארק, פילוסופיה זואולוגית, אשר התפרסם ב-1809, השנה שבה נולד דרווין.



צ'ארלס דרווין
1882-1809



ז'אן-בפטיסט דה למארק
1829-1744

תפישת התפתחות המינים של למארק התבססה על אמונתו בנטייה המולדת של אורגניזמים להתפתח עד כדי שלמות במשך הדורות. הוא לא האמין בהיכחדותם של מינים, אלא האמין כי הם משתנים בהדרגה למינים אחרים. בהתאם לכך הציע למארק מנגנון ישיר ופשוט, יחסית, של התפתחות המינים, שלפיו שינוי באופן השימוש באיבר מסוים, כמו בדוגמה הידועה של התארכות צוואר הג'ירפות, גורם בהדרגה לשיפור במבנה האיבר ובתפקודו, ושיפור זה עובר בתורשה לדורות הבאים. מאוחר יותר, המנגנון ההיפותטי שהציע למארק נקרא באופן כללי, "תורשה של תכונות נרכשות". חשוב לזכור שביטוי זה אינו מדויק, משום שלמארק וממשיכי דרכו הדגישו שמדובר רק על תכונות המקנות יתרון לאורגניזם, ולא על תכונות באופן כללי.

דרווין הכיר את עבודתו של למארק, ובמובנים מסוימים אף קיבל אותה כמנגנון נוסף למנגנון הברירה הטבעית, אם כי משני בחשיבותו. ואולם, במרוצת השנים הצטברו יותר ויותר ניסויים שהוכיחו כי המנגנון של למארק אינו מתקיים במציאות. דוגמה לכך היא קיצור זנבות החולדה של וייסמן ב-1889 (Weismann, 1889). וייסמן הראה כי בדורות הבאים החולדות נולדות עם זנב ארוך, ללא קשר לקיצור זנבות הוריהן. בתוך כך נדחק המנגנון של למארק, ותאוריית האבולוציה של דרווין הפכה למנגנון המקובל יותר בקרב הקהילה המדעית.

מהם המאפיינים של מנגנון התפתחות המינים שהציג למארק?

לפי הבנתו של למארק, תורשה מבוססת על שרשרת של שלושה גורמים: סביבה - הרגל - צורה. לטענתו, הסביבה אינה משפיעה ישירות על הצורה, והחוליה המקשרת ביניהן היא השינוי בהרגלים של האורגניזם: שינויים גדולים בתנאי הסביבה גורמים לשינויים גדולים בצרכים של האורגניזמים, שגורמים לשינויים בפעילות. אם הצרכים החדשים הופכים לקבועים, האורגניזם מאמץ הרגלים חדשים, כמו שימוש או חוסר שימוש באיבר מסוים. הרגלים אלה נמשכים כל זמן שהצרכים שגרמו להם מוסיפים להתקיים. למארק קישר ישירות בין שינויים בהרגליו של האורגניזם, לבין שינויים בצורתם ובטבעם של איבריו, וייחס לשינויי צורה אלה יכולת לעבור בתורשה.

יחד עם הורשה של תכונות נרכשות, האמין למארק שלאורגניזמים יש נטייה מולדת להגביר את מורכבות הארגון שלהם, או במילים אחרות: להתפתח. הוא תיאר תהליכים של שינוי והתפתחות בתוך גופם של אורגניזמים, באמצעות נוזלים החוצבים תעלות ויוצרים קשרים חדשים. ההסבר שלו לכך שיש אורגניזמים פשוטים, יחסית, הקיימים במקביל לאורגניזמים מורכבים יותר - היה שקיימת בריאה ספונטנית. השאלה אם יש נטייה כללית לעלייה במורכבות של אורגניזמים היא נושא שנתון גם כיום לוויכוח מדעי (Lynch, 2007), אולם נטייה מולדת, שינוי

[1] הגרסה המובאת כאן היא סקירה של תכני המאמר המקורי שנועדה להנגיש את המידע לציבור המורים לביולוגיה ולמדעי הסביבה. גרסה זו היא עיבוד שכלל הוספת הסברים ואיורים לתכנים מורכבים, סינון של מידע שאינו מתקשר ישירות לרעיון המרכזי של הגרסה המעובדת, הגדרת מונחים מקצועיים, ובמידת האפשר קישור לתהליכי למידה והוראה. המעוניינים לקרוא את המאמר המקורי מוזמנים לפנות למקור המובא בראש הגרסה המעובדת.

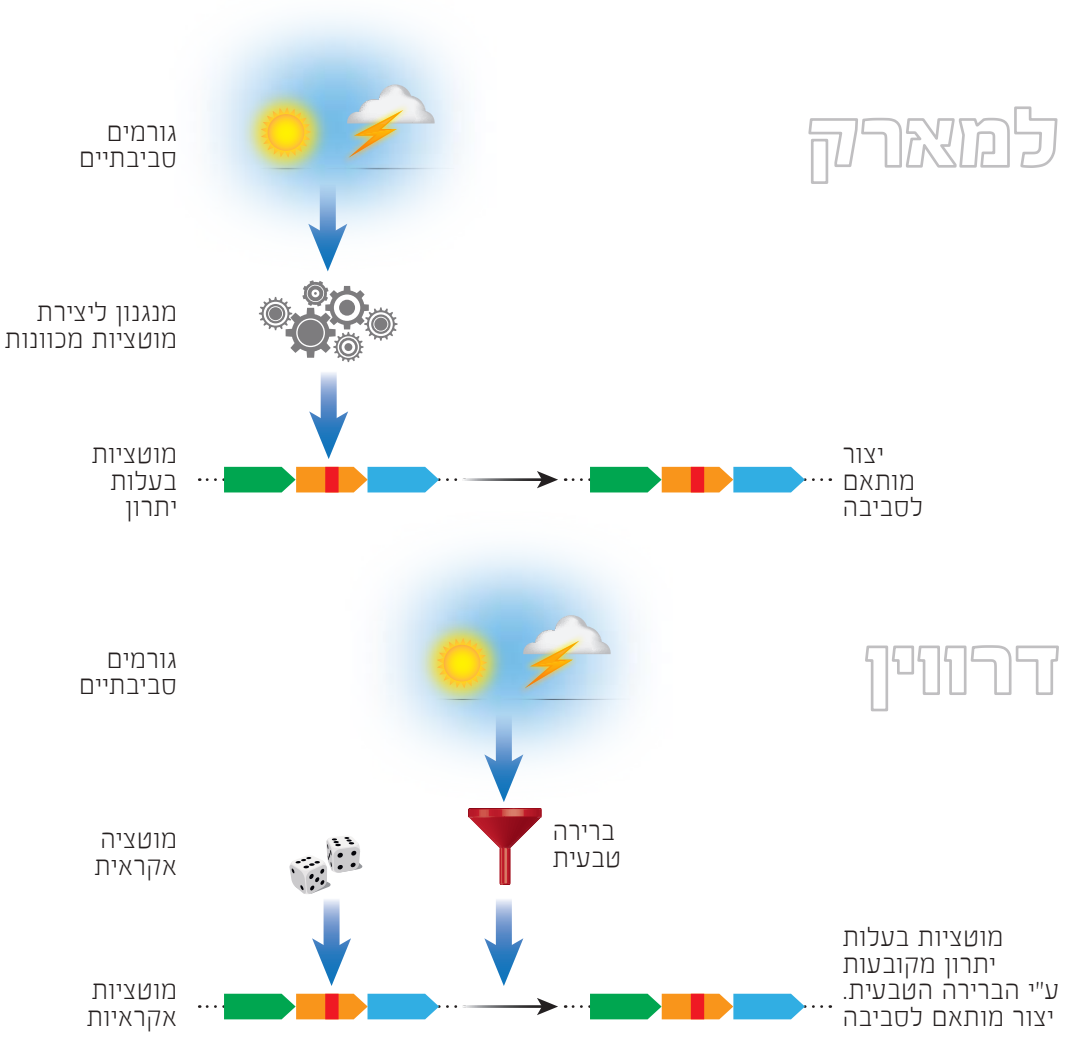
באמצעות נוזלים ובריאה ספונטנית הם רכיבים שבהחלט אינם מקובלים כיום בקהילה המדעית.

בראייה מודרנית, החוליה החסרה בהסבר של למארק למנגנון התפתחות המינים היא ההתייחסות ל-DNA ולגנום. לכן, אם נוסיף למנגנון של למארק מונחים של גנטיקה מולקולרית, תהיה התפתחות המינים על פי למארק מורכבת מהעקרונות הבאים (איור 1א):

1. גורמים סביבתיים גורמים לשינויים בגנום (מוטציות), העוברים בתורשה.
2. שינויים אלה מכוונים לגנים מסוימים.
3. השינויים יוצרים התאמה של האורגניזם לגורמים הסביבתיים שבעטיים נוצרו, והתאמה זו מתרחשת באמצעות מנגנון מולקולרי.

בין המנגנון של למארק להתפתחות המינים לבין המנגנון של דרווין להתפתחותם קיים הבדל עקרוני: לפי דרווין, השינויים (המוטציות) הם אקראיים. הסביבה היא הכוח הבורר את השינויים, ואינה הגורם להם. כך מקבעת הסביבה שינויים אקראיים המקנים לאורגניזם התאמה טובה יותר בתנאים הנתונים (איור 1ב). האקראיות של המוטציות מעניקה פשטות מסוימת למנגנון של דרווין, שכן אין צורך במנגנון חיצוני להתרחשותן. לעומת זאת, המוטציות על פי המנגנון של למארק חייבות להיות מכוונות לגנים מסוימים, וקשה מאוד לקבל קיום של מנגנונים המאפשרים שינויים מכוונים כאלה ולמצאם.

במאמר זה סוקרים הכותבים כמה מערכות מולקולריות שהתגלו בשנים האחרונות, הפועלות באופן מלא או חלקי על פי העקרונות של למארק: אלה הן מערכות שחלים בהן שינויים מכוונים בגנום כתוצאה משינויים החלים בסביבה. אופן ההתפתחות והשינוי של



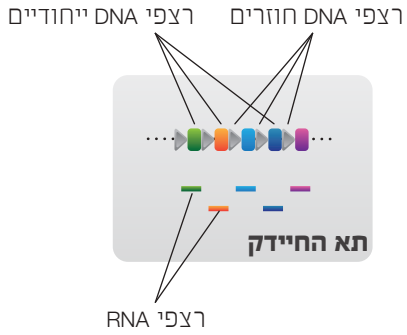
איור 1: הבדלים בין המנגנון שהציע למארק לבין המנגנון שהציע דרווין

המערכות הללו עשוי לעורר מחדש את הרלבנטיות של התאוריה של למארק כתאוריה נוספת על זו של דרווין לגבי האבולוציה של המינים.

מערכת CRISPR-Cas[2]: הגנה בפני בקטריופאג'ים

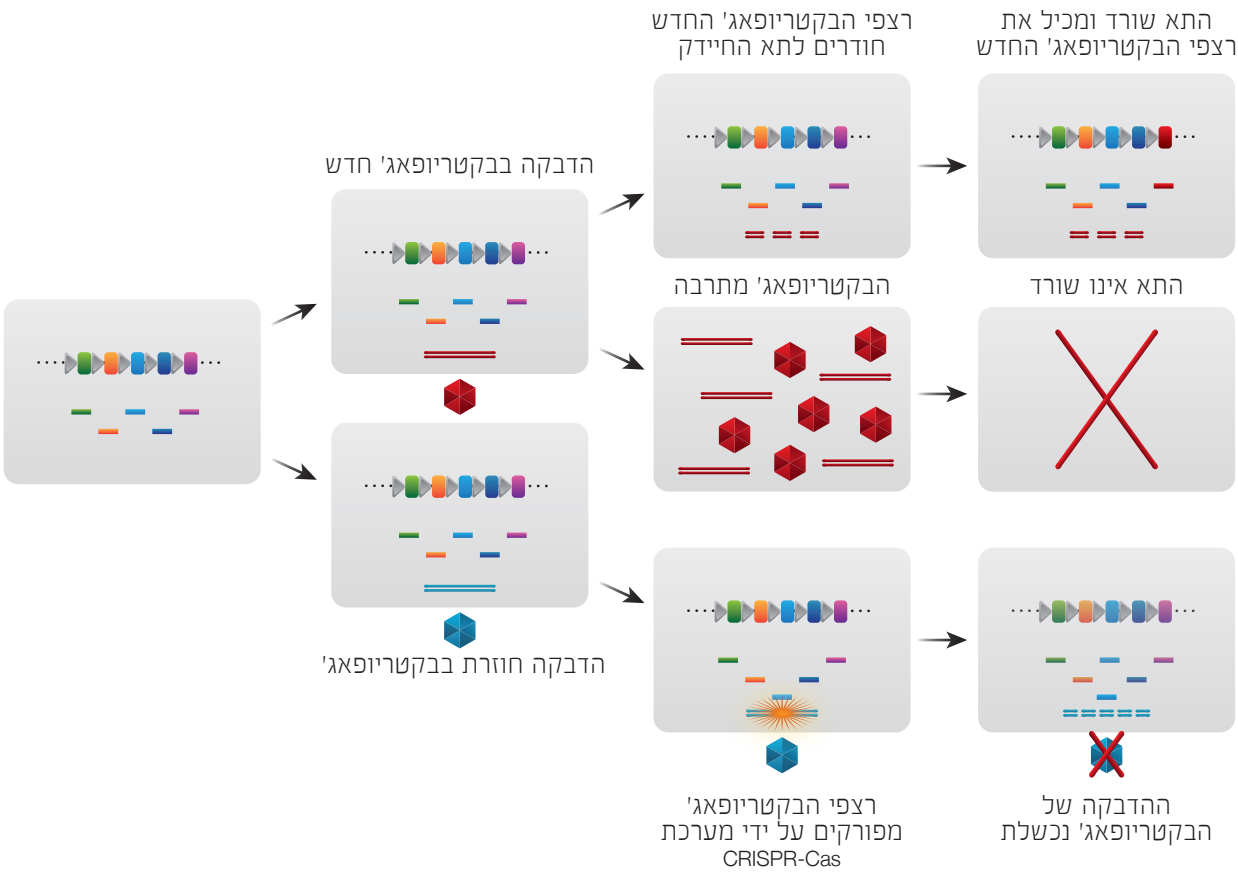
אחת המערכות הפועלות על פי העקרונות של למארק התגלתה בחיידקים ובארכיאה. מדובר במערכת של הגנה בפני בקטריופאג'ים הנקראת CRISPR-Cas (Oost, 2009). בגנום של אורגניזמים אלה נמצאו קבוצות של רצפי DNA קצרים החוזרים על עצמם, וביניהם מפרידים רצפים קצרים ייחודיים. קבוצה כזאת של רצפים חוזרים שמפרידים ביניהם רצפים ייחודיים נקראת CRISPR, ואפשר למצוא כמה קבוצות של CRISPR בגנום של אורגניזם אחד.

קבוצות ה-CRISPR שבגנום של חיידקים או של ארכיאה נמצאות תמיד סמוך לגנים (הנקראים Cas) המקודדים לאנזימים שקשורים לפירוק חומצות גרעין: נוקלאזות, הליקאז ופולימראז (Jansen, 2002). ממצא חשוב נוסף היה שהרצפים המפרידים בין רצפי CRISPR הִנם זהים למקטעים מה-DNA של בקטריופאג'ים (Mojica, 2005).



איור 2: מערכת CRISPR: רצפי DNA החוזרים על עצמם (באפור) ורצפים ייחודיים המפרידים ביניהם (בצבעים). מרצפים אלה נוצרות מולקולות RNA קטנות (קווים צבעוניים).

לאור הנתונים הללו, הוצעה השערה (Makarova et al., 2006), שלפחות חלקים ממנה הוכחו בניסויים, ולפיה מערכת ה-CRISPR-Cas מנצלת את הרצפים שמקורם בבקטריופאג'ים כדי להתגונן מפני בקטריופאג'ים חדשים וכך לפתח עמידות להדבקה (איור 3). הרעיון הוא שכאשר בקטריופאג' מדביק



איור 3: אופן הפעולה של מערכת ה-CRISPR-Cas

[2] CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; Cas: CRISPR-associated genes.



חיידק מסוים, חלק מרצפי ה-DNA של הבקטריופאג' משתלבים בגנום של החיידק בתוך אחד הצברים של CRISPR. אם תא החיידק שורד, יהיו ב-DNA שלו ושל צאצאיו רצפים הזהים לרצפי הבקטריופאג'. באופן קבוע, בתא החיידק או הארכיאה נוצרות מרצפים אלה מולקולות RNA קצרות. בפעם הבאה שיתקוף בקטריופאג' מאותו סוג, תשלמנה מולקולות RNA אלה, על פי רצף הנוקלאוטידים המתאים, את גדיל חומצות הגרעין של הבקטריופאג' התוקף, ויחול גיוס של מערך האנזימים המקודדים על ידי הגנים הסמוכים להם, על מנת לפרק את חומצות הגרעין של הבקטריופאג'.

את מערכת ה-CRISPR-Cas מאפיין זמן חיים קצר במיוחד. נתון זה יכול להצביע על כך ש- CRISPR-Cas משתנה במהירות כאשר נפסקת ההדבקה בבקטריופאג' מסוג מסוים. ואכן, מוטציה יחידה ברצפים הללו גורמת להם להיות חסרי תועלת. לכן, כאשר מסתיים הלחץ של הסביבה (הבקטריופאג' משתנה), אין שמירה של הרצפים לאורך זמן (Tyson & Banfield, 2008). למרות זאת, ואולי אף בשל כך, מערכת ה-CRISPR-Cas היא דוגמה למערכת הפועלת על פי עקרונות למארק:

- גורם סביבתי (הבקטריופאג') משנה את הגנום באופן ישיר (מקטע ייחודי של הבקטריופאג' שחדר לגנום החיידק).
- השינוי שנוצר בגנום הוא באזורים ייחודיים (CRISPR-Cas).
- השינוי יוצר התאמה ייחודית של האורגניזם לגורם הסביבתי שיצר אותו (עמידות לבקטריופאג' ייחודי) ועובר בתורשה לצאצאיו.

מערכת ה-CRISPR-Cas בפרוקריוטים היא דוגמה אחת למגוון פעילויות מעכבות של מולקולות RNA קטנות מסוגים רבים. דוגמה לפעילות כזו באאוקריוטים היא מערכת ה-siRNA[3] שגם בה, כאשר חלה הדבקה בווירוס, נוצרים בתא רצפי RNA קטנים של כ-22 נוקלאוטידים (siRNAs) בעלי רצפים משלימים לרצפי נוקלאוטידים מהגנום של הווירוס (Carthew & Sontheimer, 2009). במקרה של הדבקה חוזרת, נוצרים עוד רצפי siRNA כאלה, המשלימים את רצפי הגנום של הווירוס - ויחד עם אנזימים ייחודיים מפרקים אותם. ייצור רצפי siRNA אלה יכול להיחשב כעיקרון של שינוי הרגלים על פי למארק. יתרה מזו, באורגניזמים רבים יש למערכת זו מידה מסוימת של זיכרון, שכן בעקבות הדבקה חוזרת חלה הגברה של ייצור רצפי siRNA וכן העמידות לווירוס יכולה להימשך כמה דורות. להבדיל ממערכת ה-CRISPR-Cas, רצפי siRNA אינם משתלבים בגנום ולכן ההורשה שלהם לדורות הבאים מוגבלת. תכונות אלה של מערכת ה-siRNAs מצביעות על מנגנון הפועל רק באופן חלקי על פי עקרונות למארק.

מערכת אחרת של מולקולות RNA קטנות באאוקריוטים הפועלת על פי כל העקרונות של למארק היא מערכת piRNAs (Assis & Kondrashov, 2009). מולקולות piRNA פועלות בעיקר בתאי המוצא לתאי מין, ומעכבות אלמנטים בגנום הנקראים טרנספוזונים (transposons). טרנספוזונים הם קטעי DNA שיכולים להתנתק מהכרומוזום ולהשתלב במקום חדש בגנום. הסכנה במקטעים אלה היא, שאם השילוב מחדש בגנום מתרחש בתוך גנים או בקרבתם, ייצור החלבון או ה-RNA מאותו גן עלול להיפגע. שיבוש כזה בגנום של תאי המוצא לתאי המין עלול לעבור בתורשה לצאצאים.

לדעת כותבי המאמר, ההתבוננות על שונות מכוונת או בלתי מכוונת מאפשרת לקבל את שני המנגנונים, של למארק ושל דרווין

קיים מגוון גדול ביותר של טרנספוזונים, וכן קיימים מנגנונים שונים להשתלבותם בגנום. סוג מסוים של טרנספוזונים עובר למקום אחר בגנום בשלבים. בתחילה נוצרת מהטרנספוזון שב-DNA מולקולת RNA, בדומה לכל גן המקודד לחלבון. לאחר מכן נוצרת שוב מולקולת DNA באמצעות אנזים המתעתק במהופך (reverse transcriptase), וזו עוברת למקום אחר בגנום ומשתלבת שם. את מולקולת ה-RNA של הטרנספוזון מזהות ומפרקות מולקולות piRNA - שיש להן קטעים משלימים לרצף של הטרנספוזון - יחד עם אנזימים מפרקי RNA. קטעי הטרנספוזון שפורקו משמשים עתה לזיהוי עותקי RNA נוספים של טרנספוזונים. במערכת ה-piRNA, בדומה ל-CRISPR-Cas, חלקים של רצפים המקודדים לטרנספוזונים משתלבים בגנום, שם הם עוברים שכפול מהיר ונוצרים מהם עותקים רבים (Assis & Kondrashov, 2009). הרצפים הללו, המקודדים למולקולות RNA (piRNA), נמצאים בגנום בצברים, המכילים רצפים רבים מאוד של טרנספוזונים שנוטרלו בעבר על ידי מולקולות piRNA.

שתי המערכות, CRISPR-Cas ו-piRNA, מהוות דוגמה לתהליכי אבולוציה: בשתיהן חל מרוץ בלתי פוסק לחימוש של הגנום ברצפים משלימים לרצפי בקטריופאג'ים או טרנספוזונים

[3] siRNA: small interfering RNA.

חדשים בהתאמה. במקביל חלים שינויים בלתי פוסקים בגנום של בקטריופאג'ים ושל טרנספוזונים המאפשרים להם להתגבר על רצפי הגנום של המאחסנים שלהם.

מעבר גנים אופקי[4]

אחת התופעות המרכזיות שאפשר לקשר למנגנון של למארק היא מעבר גנים אופקי. התופעה נפוצה מאוד, משותפת לכל הפרוקריוטים וקיימת גם בחד-תאיים אאוקריוטים (Doolittle & Zhaxybayeva, 2009; Gogarten & Townsend, 2005). פרוקריוטים יכולים לקלוט DNA מהסביבה, לרוב באמצעות בקטריופאג'ים או פלסמידים, אך גם באופן ישיר (Bushman, 2001). באוכלוסייה נתונה, הסיכוי לקבל גן שנפוץ באוכלוסייה גדול יותר מהסיכוי לקבל גן נדיר. ה-DNA שנקלט משתלב בדרך כלל בתוך הכרומוזום הפרוקריוטי ויכול להתקבע באוכלוסייה אפילו אם הוא מעניק יתרון הישרדותי קטן, יחסית. לתופעה של מעבר גנים אופקי יש מאפיינים ברורים של המנגנון של למארק: DNA מגיע מהסביבה, משתלב בגנום ומעניק יתרון (גם אם היתרון אינו תמיד ברור או נראה לעין).

הדוגמה הישירה והמוכרת ביותר למעבר גנים אופקי היא האבולוציה של עמידות לאנטיביוטיקה. כאשר תא פרוקריוטי רגיש מגיע לסביבה שקיימת בה אנטיביוטיקה, הסיכוי היחיד של תא זה לשרוד הוא על ידי קליטה של גן לעמידות באמצעות פלסמיד מהסביבה (Barlow, 2009). תופעה נפוצה זו היא דוגמה ברורה של מנגנון תורשה לפי למארק: תכונה, במקרה זה גן העמידות לאנטיביוטיקה, נרכשת בהשפעה ישירה של הסביבה, והיא בעלת יתרון מובהק, אפילו חיוני.

מחקרים חדשים מראים שהמנגנון של מעבר גנים אופקי הוא למעשה המנגנון העיקרי שחלה בו התאמה של חיידקים לסביבתם (Lang & Beatty, 2007). מנגנון כזה מאפשר להרחיב את רפרטואר הפעולה של מנגנונים מולקולריים שכבר קיימים בחיידקים, ולגייס אותם לתנאים החדשים שנוצרו בסביבה.

דרווין הציע מוטציות אקראיות שאין להן קשר לתנאי הסביבה, ואילו למארק הציע שהשינויים בסביבה יוצרים באופן מכוון מוטציות

מוטגנזה כתוצאה מעקה

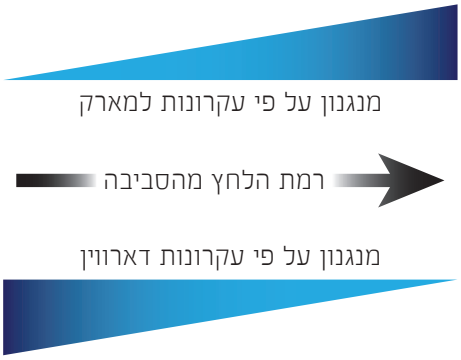
קיימות תופעות רבות שבהן מתרחשות מוטציות כתוצאה ממצב עקה. הדוגמה הקלָסית לכך היא הפעלה של "גנים קופצים" (טרנספוזונים) בצמחי תירס בעקבות קרינה (McClintock, 1984), הדבקה וירָלית או הכלאה בין מינים, שכתוצאה ממנה מקטעי DNA משנים את מקומם בגנום. שינויים אלה גורמים לשינויים בבקרה על ביטוי של גנים, וכתוצאה מכך נוצרים פנוטיפים חדשים ומגוונים, כמו עמידות בפני וירוסים. דוגמה נוספת היא ניסויים ב-E. coli, מוטנטים שאינם יכולים לפרק לקטוז (lac⁻): כאשר מגדלים חיידקי lac⁻ על מצע מזון המכיל לקטוז בלבד, הם עוברים תהליך של תיקון DNA וחלקם הופכים ל-lac⁺. מחקרים אלה הראו שהתיקון הוא תוצאה של עקת ההרעבה (Radman, 1974).

התאמה לסביבה כתוצאה ממצבי עקה אינה ממלאה אחר כל העקרונות של למארק. זאת משום שהעקה אינה מכוונת דווקא למוטציות בגנים הקשורים לעמידות בפניה. להפך: באורגניזמים התפתחו מנגנוני תגובה לעקה המעודדים מוטגנזה שאינה ספציפית. לכן, מנגנון המוטגנזה כתגובה לעקה נקרא מנגנון למארקי חלקי. המעניין במנגנון זה הוא שבעקבות המוטגנזה הבלתי ספציפית מגויס מערך האנזימים של תיקון ה-DNA, אבל הוא נתון לבקרה מורכבת, כך שנותרות בעיקר מוטציות המועילות למצב החדש של הסביבה.

פתרון הסתירה בין דרווין ובין למארק

ההבדל המהותי בין המנגנון שהציע למארק לבין המנגנון של דרווין הוא, כאמור, שדרווין הציע מוטציות אקראיות שאין להן קשר לתנאי הסביבה, ואילו למארק הציע שהשינויים בסביבה יוצרים באופן מכוון מוטציות המהוות תגובה והתאמה לשינויי הסביבה שגרמו להן (איור 1).

על מנת להתאים את המנגנון של למארק לידע הקיים כיום לגבי הגנום ותהליכי תורשה נדרש הסבר מולקולרי לכך ששינוי בפנוטיפ הופך לשינוי בגנום (מוטציה). לפחות בחלק מהדוגמאות שהובאו כאן, כמו CRISPR-Cas ו-piRNA, נמצא מנגנון כזה. אולם גם אם דוגמאות כאלה קיימות ומוכיחות שמנגנון כזה אפשרי, הן בהחלט לא הדרך העיקרית שבה חלה האבולוציה. לעומת זאת, המנגנונים הממלאים רק באופן חלקי את העקרונות של למארק, כמו מעבר אופקי של גנים או מוטגנזה בתגובה למצבי עקה, הם נפוצים ביותר ומצויים באורגניזמים מגוונים. הם מהווים בעצמם מנגנונים מורכבים לא פחות מהמנגנונים הלמארקיים המלאים, משום שבדרך מורכבת ביותר הם מתרגמים מוטציות שנוצרו באופן בלתי



איור 4: סרגל של מנגנוני אבולוציה

[4] Horizontal gene transfer (HGT)



ספציפי למוטציות ספציפיות, התורמות להתאמה לתנאי הסביבה.

כותבי המאמר מציעים שמנגנונים של שינוי הגנום הפועלים על פי עקרונות של למארק מאפיינים מצבים שבהם יש לסביבה השפעה חזקה על האורגניזם, לדוגמה, מצבי עקה (רעב, קרינה, חום), התקפה וירָלית, רעלים (כמו אנטיביוטיקה). לעומת זאת, מנגנונים הפועלים על שינוי הגנום על פי עקרונות של דרווין לרוב מאפיינים מצבים שבהם הלחץ של הסביבה הוא מתון יותר.

לדעת כותבי המאמר, ההתבוננות על שונות מכוונת או בלתי מכוונת מאפשרת לקבל את שני המנגנונים, של למארק ושל דרווין. הם מציעים לראות בתהליכי אבולוציה סרגל של מנגנונים המשנים את הגנום (איור 4): בקצהו האחד של הסרגל מנגנונים אקראיים לחלוטין, ובקצהו השני מנגנונים המכוונים במנגנון מורכב ועדין ביותר, ומבטיחים תגובה ייחודית לאתגר סביבתי מסוים. בהתאם לכך, הדוגמאות שהובאו במאמר ממחישות עד כמה שונות גנטית היא תהליך מורכב, ויכולה להתרחש בכמה רמות ארגון.

ההבחנה בין מנגנון על פי עקרונות למארק למנגנון על פי עקרונות דרווין יכולה להיראות פילוסופית או היסטורית בלבד, ולכן חסרת משמעות אמיתית. אבל הגילוי של מערכות רבות שהשונות הגנטית בהן מתרחשת במנגנונים השונים מהידוע עד כה, וכן הבנה שרוב השינויים הגנטיים האלה יוצרים התאמה טובה יותר לסביבה - גורמים לתפנית בהבנה של תהליכי אבולוציה.



מקורות

Assis, R & Kondrashov, A.S. (2009). "Rapid repetitive element-mediated expansion of piRNA clusters in mammalian evolution". Proc Natl Acad Sci USA 106(17): 7079-7082.

Barlow, M. (2009). "What antimicrobial resistance has taught us about horizontal gene transfer". Methods Mol Biol 532: 397-411.

Bushman, F (2001). Lateral DNA Transfer: Mechanisms and Consequences. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Cairns, J., Overbaugh, J. & Miller S. (1988). "The origin of mutants". Nature 335 (6186): 142-145.

Carthew, R.W. & Sontheimer, E.J. (2009). "Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs". Cell 136(4): 642-655.

Doolittle, W.F. & Zhaxybayeva, O. (2009). "On the origin of prokaryotic species". Genome Res 19(5): 744-756.

Gogarten, J.P. & Townsend, J.P. (2005). "Horizontal gene transfer, genome innovation and evolution". Nat Rev Microbiol 3(9): 679-687.

Jansen, R., Embden, J.D., Gaastra, W. & Schouls, L.M. (2002). "Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes". Mol Microbiol 43(6): 1565-1575.

Lang, A.S. & Beatty, J.T. (2007). "Importance of widespread gene transfer agent genes in alpha proteobacteria". Trends Microbiol 15(2): 54-62.

Lynch, M. (2007). "The frailty of adaptive hypotheses for the origins of organismal complexity". Proc Natl Acad Sci USA 104(Suppl 1): 8597-8604.

Makarova, K.S., Grishin, N.V., Shabalina, S.A., Wolf, Y.I. & Koonin, E.V. (2006). "A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action". Biol Direct 1: 7.

McClintock, B. (1984). "The significance of responses of the genome to challenge". Science 226 (4676): 792-801.

Mojica, F.J., Diez-Villasenor, C., Garcia-Martinez, J. & Soria, E. (2005). "Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements". J Mol Evol 60(2): 174-182.

Oost, J. van der, Jore, M.M., Westra, E.R., Lundgren, M. & Brouns, S.J. (2009). "CRISPR-based adaptive and heritable immunity in prokaryotes". Trends Biochem Sci 34(8): 401-407.

Radman, M. (1974). "Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in Escherichia coli: SOS repair hypothesis". In: Prakash, L., Miller, F.S.M., Lawrence, C. & Tabor, H.W. (eds.) Molecular and Environmental aspects of Mutagenesis. Springfield, Ill: Charles C. Thomas: 128-142.

Tyson, G.W. & Banfield, J.F. (2008). "Rapidly evolving CRISPRs implicated in acquired resistance of microorganisms to viruses". Environ Microbiol 10(1): 200-207.

Weismann, A. (1889). Essays Upon Heredity. Oxford: Clarendon Press.