

Inauguració
del curs acadèmic
2006-2007
de la
Universitat Autònoma
de Barcelona

22 de setembre de 2006



Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma de Barcelona

INAUGURACIÓ
DEL CURS ACADÈMIC
2006-2007

Lliçó inaugural

«Reconstruint Darwin: mosques, genètica i evolució»

*a càrrec d'Antonio Fontdevila,
catedràtic de Genètica
de la Universitat Autònoma de Barcelona.*

Editat i imprès
pel Servei de Publicacions
de la Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra (Barcelona)
Dipòsit legal: B. 43459-2006
Imprès a Espanya

Lliçó inaugural

«Reconstruint Darwin:
mosques, genètica i evolució»

Antonio Fontdevila

INTRODUCCIÓ

Ja fa temps que sovint surten veus sensacionalistes que asseguren la crisi del darwinisme i la necessitat de la seva substitució per una altra teoria evolutiva. Alguns, aprofitant el moment postmodern, parlen de «desconstruir» Darwin. Aquest enrenou mediàtic genera preocupació en els intel·lectuals interessats en l'evolució i, en general, confusió en el ciutadà. Per intentar aclarir una mica aquest debat he acceptat fer la lliçó inaugural. Però no solament per això. El repte al qual m'enfronto ultrapassa el debat general i incideix en la importància que té per als evolucionistes d'aquesta universitat transmetre als companys de la nostra comunitat universitària alguns dels conceptes fonamentals de la teoria evolutiva actual. En aquest context, em sento representant dels evolucionistes de la UAB, amb el benentès que la responsabilitat dels continguts i de la capacitat de comunicació és només meva. Agraïxo als meus col·legues el fet d'haver pensat en mi per a aquesta tasca i als òrgans directius de la Universitat per haver acceptat la seva proposta. Aquest honor m'obliga a fer un esforç per introduir el cos conceptual de l'evolució a una audiència heterogènia, però d'un alt nivell intel·lectual, amb un llenguatge culte però no massa especialitzat, que permeti fer entendre els principis de la teoria evolutiva. Aquesta teoria, senzilla a primera vista, no és fàcil d'entendre, tant pel que fa a les bases del darwinisme com pels recents descobriments moleculars i genòmics.

En les meves converses sobre evolució amb professors i investigadors d'altres especialitats, observo amb freqüència alguns malentesos que tractaré d'aclarir aquí. D'entrada, és fonamental separar dos components bàsics de la teoria evolutiva. L'un fa referència al fet evolutiu com a procés contrastat per l'observació de la natura i respon a la pregunta: ha ocorregut l'evolució? L'altre té com a objectiu esbrinar els mecanismes d'evolució i es pot formular preguntant: com ha ocorregut l'evolució? Molts de vosaltres deveu pensar que el primer component és secundari perquè les proves del fet evolutiu són d'acceptació general i que, per tant, la seva exposició aquí és innecessària. Permeteu-me que, malgrat que el contingut d'aquesta lliçó s'ocupa fonamentalment del segon component, faci un petit resum del que tradicionalment es coneix com algunes de les proves de l'evolució. I això per dues raons. D'una banda, penso que algunes d'aquestes «proves» serveixen per introduir conceptes que, com els d'homologia i de disseny, són bàsics per entendre els mecanismes evolutius. De l'altra, les embranzides contra el fet evolutiu són encara molt potents en societats poderoses del món occidental. Algunes postures creacionistes tracten de desacreditar el fet evolutiu basant-se en les controvèrsies científiques que hi ha sobre el segon component, els mecanismes, oblidant que és el primer component el que valida el fet evolutiu. Recentment, s'ha posat de moda substituir el creacionisme bíblic, ja del tot insostenible, per un creacionisme deista basat en el suposat disseny intel·ligent de les estructures biològiques. El fet evolutiu ens explica també la fal·làcia d'aquesta intel·ligència.

Entrem, doncs, en matèria tractant d'explicar algunes observacions que validen el fet evolutiu per, a continuació, desenvolupar la teoria evolutiva incorporant els nous coneixements, moleculars, genòmics i del desenvolupament, en un intent de «reconstruir» la base darwinista de l'evolució.

EVOLUCIÓ DARWINIANA: BASES I TEORIA

Les pedres del dimoni

La paleontologia no és la meva especialitat, però és impossible, i seria molt injust, no parlar de fòssils en una lliçó com aquesta. El registre fòssil és una de les proves més aclaparadores de l'evolució de la vida en aquest planeta. Tant és així que, quan els fòssils es van descobrir i popularitzar a gran escala a partir del segle XVIII, els dipositaris del saber il·lustrat de l'època sobre la cronologia i la història de la Terra, basat en la Bíblia, es van sentir molt contrariats. L'arquebisbe Usher va publicar la *Cronologia sagrada*, un exemple d'obra d'inspiració bíblica que mostra la «saviesa» de l'època, i va datar la creació de l'univers l'any 4004 aC. Però la presència de fòssils en llocs molt allunyats del seu hàbitat natural, per exemple organismes marins a grans altituds muntanyenques, demostrava que la Terra havia passat per grans canvis geològics profunds que necessitaven molt més temps que el que els càlculs bíblics indicaven. Tots sabem que l'edat de la Terra, estimada mitjançant tècniques físiques molt sofisticades, és de 4500 milions d'anys, una xifra molt més gran que qualsevol càlcul bíblic.

Però els fòssils no solament desmentien les datacions bíbliques, també entraven en contradicció amb la creació independent dels éssers vius i la seva manca de canvis des de la creació. El fixisme de les espècies, com es coneix aquesta hipòtesi, era poc probable perquè moltes espècies actuals eren diferents però s'assemblaven a espècies fòssils, la qual cosa suggeria que havien evolucionat a partir d'aquestes mitjançant canvis morfològics. El mateix Darwin va enfrontar-se amb aquest problema quan va excavar restes fòssils de *Glyptodon* a Sud-amèrica, un organisme del pleistocè que és un avantpassat de l'armadillo

actual. Però no tots els fòssils tenien descendents actuals; molts presentaven una morfologia molt diferent de qualsevol espècie viva coneguda i l'explicació més lògica va ser que eren restes d'organismes extingits. L'extinció era una prova que les espècies no havien estat creades perfectes, és a dir totalment adaptades al medi, la qual cosa era inacceptable per als creacionistes fixistes com John Ray, autor de *La saviesa de Déu manifestada en l'obra de la creació*, un text molt influent del segle XVII en el qual argumenta sobre la perfecció adaptativa del disseny estructural dels éssers vius com a prova de l'existència d'un dissenyador perfecte. La dificultat teològica d'acceptar l'extinció com una realitat natural va trastocar els fonaments interpretatius de la diversitat natural fins a tal punt que es va suggerir que calia explorar el nostre planeta més exhaustivament perquè el més probable era que es trobarien exemplars vius de tots els fòssils a regions llunyanes mai visitades. No cal dir que aquests representants vius de dinosaures, mastodonts o megateris no s'han trobat mai.

Els fòssils eren, per tant, una evidència massa aclaparadora que la creació bíblica no servia per explicar l'origen i el desenvolupament de la vida al planeta i, per tant, es van qualificar de pedres del dimoni. És a dir, el maligne havia transformat les roques en formes orgàniques per confondre els creients i fer que perdessin la seva fe en el veritable coneixement bíblic de la història de la Terra.

El rellotger cec: vestigis i dissenys imperfectes

Tots coneixem la primera via de sant Tomàs per demostrar l'existència de Déu. Tota màquina ha de ser moguda per una altra màquina, que també és accionada per una màquina i, per

tant, ha d'existir una primera màquina que es mou a si mateixa i que mou les altres. Aquesta màquina és la creadora de totes les altres, és a dir, el Déu creador. En una metàfora popular, qualsevol rellotge ha de ser dissenyat per un rellotger. El dissenyador de l'univers, segons els creacionistes, ha de ser un creador infinitament perfecte. Però, què pensàriem si el cosmos i en particular els organismes vius creats presentessin un disseny imperfecte?

La metàfora del rellotger és encara un argument que s'empra en cercles cultes per justificar la creació i es basa en la suposada saviesa de la natura fruit del disseny perfecte dels éssers vius. Contràriament, els estudis aprofundits de l'anatomia i la fisiologia dels organismes ens porten a descobrir dissenys que s'interpreten millor com a vestigis d'una història evolutiva que com a resultat d'una creació intel·ligent. Ens hem preguntat alguna vegada per què els estruços o els pingüins tenen ales o els ossos buits si no ho necessiten per volar?, per què les salamandres cavernícoles tenen ulls amb cristal·lí si viuen en llocs sense llum?, per què les balenes tenen dents rudimentàries si no les necessiten per menjar?, per què les mateixes balenes i algunes serps tenen ossos pelvians i femorals si no els fan servir per moure's?, o per què nosaltres mateixos tenim un os al final de la columna vertebral, el còccix, que no sembla tenir cap utilitat?; en fi, la llista de perquès podria ser molt més llarga i mereix una resposta. L'explicació d'aquests òrgans inútils està, senzillament, en el fet que són vestigis d'òrgans útils dels avantpassats a partir dels quals han evolucionat els organismes actuals i no són el resultat d'un acte perfecte de creació independent.

La imperfecció del disseny és encara més evident quan ens adonem que molts òrgans considerats perfectes mostren una estructura lluny de la perfecció. L'exemple més conegut és l'ull dels vertebrats, és a dir el nostre ull. És un ull anomenat de «retina

invertida», perquè les fibres nervioses que transporten l'estímul dels fotons al gangli òptic estan davant de les cèl·lules fotoreceptores de la retina i no a la seva base, és a dir, darrere, com un bon disseny hauria aconsellat. Novament, l'explicació és historicoevolutiva. En l'evolució dels vertebrats a partir d'organismes amb ulls de retina normal, s'ha produït una sèrie de canvis morfològics que podem seguir estudiant els cordats més primitius, com l'anfioxus, que han acabat situant les cèl·lules fotosensibles al darrere de les fibres nervioses, fet que ha donat un ull de retina invertida. Aquests processos del desenvolupament no han estat així en altres organismes invertebrats que, com els cefalòpodes (els pops i els calamars), tenen ulls de retina no invertida.

Richard Dawkins, en una obra molt influent, *El rellotger cec*, ha utilitzat la metàfora que el dissenyador o rellotger dels éssers vius, si hagués existit, hauria estat cec. I d'altres com François Jacob han dit que més que un rellotger el dissenyador hauria estat un llauner. En tot cas, rellotger cec o llauner, el disseny imperfecte observat ens fa dubtar de la creació independent perfecta i ens suggereix que l'evolució és una explicació més raonable.

L'evolució és oportunista: unitat de tipus

El fet que el disseny no sigui perfecte no implica que les estructures no funcionin adequadament en l'ambient propi de l'espècie. L'evolució és oportunista i utilitza les peces a l'abast per construir un nou organisme funcional, en un procés de bricolatge tal com ho faria un llauner. Són els avantpassats més pròxims els que proporcionen aquestes peces, les quals convenientment modificades es poden utilitzar per a noves funcions, de vegades molt diferents de les originals. Aquest procés de des-

condència amb modificació genera semblances, anomenades homologies, entre conjunts d'espècies pròximes i una jerarquia entre els organismes difícilment explicable per una hipòtesi de creació independent. Si el gos, el xacal, el llop i el coiote van ser creats independents, per què haurien d'assemblar-se més entre si que amb qualsevol altra espècie?

Aquesta semblança evidencia un disseny bàsic comú amb modificacions. El reconeixement de l'homologia és molt antic, però la seva interpretació evolutiva és moderna i va haver d'esperar la genialitat de Darwin. Ja al segle XVI, Pierre Belon va publicar una de les primeres observacions d'anatomia comparada entre els ossos humans i els de les aus. Avui dia són quasi de coneixement popular les homologies òssies entre tots els vertebrats. En el segle XIX es va desenvolupar l'anatomia comparada amb descripcions acurades de l'estructura de les espècies de la mà de grans anatomistes com Cuvier, Owen i Saint-Hilaire, la majoria dels quals, però, van interpretar les homologies sota una òptica idealista que proposa l'existència de certs plans corporals o arquetips creats independentment, responsables de les homologies entre les espècies dins de cada tipus. Aquesta tipologia era interpretada, des d'Aristòtil, com la responsable de l'ordre jeràrquic dels éssers vius, que generava una escala natural en la qual cada organisme ocupava un esglaió fix, inamovible i perfectament adaptat a l'entorn, i era la prova del fixisme de les espècies i també d'una justificació bíblica de la preeminència de l'espècie humana sobre les altres espècies.

Però amb el descobriment de noves espècies i els avenços de l'anatomia, el que semblava una successió discontinua d'espècies es va anar transformant en una sèrie contínua i gradual amb ramificacions laterals que semblava més aviat un arbre que una escala lineal. Utilitzant tota la seva destresa i una àmplia

gamma d'espècies, Cuvier va arribar a reduir tota la biodiversitat animal a quatre plans corporal o *bauplans*: *Vertebrata* (vertebrats), *Mollusca* (mol·luscs), *Articulata* (artròpodes) i *Radiata* (animals amb simetria radiada), entre els quals era impossible passar mitjançant canvis evolutius, la qual cosa s'oposava a l'evolució gradual anatòmica. Aquesta idea de discontinuïtat insalvable entre grans tipus (denominats *filum*; plural *fila*) ha estat explotada pels detractors de l'evolució darwinista. Segons el registre fòssil, l'aparició dels *fila* actuals i de molts altres ja desapareguts es va produir en menys de quaranta milions d'anys a principis del càmbric (fa 544 milions d'anys), la qual cosa fa difícil establir bones homologies entre els *fila* i sembla qüestionar l'evolució gradual. La idea d'un sol pla corporal ancestral o tipus va ser defensada per Geoffrey Saint-Hilaire, i dinamitada per Cuvier, però la prova definitiva de la unitat global de tipus ha hagut d'esperar els estudis moleculars recents de la biologia del desenvolupament, que tractaré de resumir més endavant. També la datació molecular, de la qual també parlaré més endavant, indica que les estructures moleculars típiques dels *fila* tindrien una antiguitat molt més enllà del càmbric.

Establir homologies és una tasca feixuga per dos motius. En primer lloc, si el temps evolutiu és llarg, les estructures s'han modificat tant que és difícil reconèixer el seu origen comú. Moltes estructures es detecten homòlogues observant els estadis embrionaris més que les formes adultes. En segon lloc, els canvis no són solament estructurals, sinó que les estructures homòlogues derivades poden tenir funcions molt diferents de les originals. Això es pot observar ja en les homologies de les extremitats dels vertebrats, que serveixen per a diverses formes de locomoció (marxa terrestre, vol, natació); però l'exemple de la transformació dels ossos de la mandíbula dels rèptils en els

ossets de l'orella mitjana dels mamífers és força il·lustratiu. Aquest procés d'apropiació d'una estructura ancestral per canviar la seva funció mitjançant una modificació ha estat denominat «cooptació» per Stephen Gould, i és molt corrent tant a nivell morfològic com molecular.

La cooptació il·lustra el caràcter oportunista de l'evolució i el procés històric de l'origen de la diversitat actual. En el debat sobre la interpretació de les unitats de tipus queda palès que són unitats de descendència amb modificació si entenem que l'evolució no comença de nou a cada canvi; tot al contrari, sempre es construeix sobre estructures ja evolucionades, canviant el necessari per produir-ne de noves.

Darwinisme, neodarwinisme i teoria sintètica

Fins ara hem justificat que les observacions dels éssers vius són difícilment explicables per un model creacionista i s'ajusten millor a un model evolucionista. Però una teoria sòlida es fonamenta en mecanismes que validin el model. El primer evolucionista que va proposar una mecànica evolutiva va ser Lamarck, un col·lega de Cuvier al Museu d'Història Natural de París. El lamarckisme es fonamenta en dos principis fonamentals: la tendència innata dels éssers vius cap a la complexitat, i el reconeixement que l'ambient indueix canvis adaptatius. La influència de l'ambient com a motor de l'adaptació és un avenç explicatiu del canvi evolutiu. La idea que canvis en l'ús de determinades parts del cos (el coll de la girafa), en resposta a canvis ambientals, indueixen canvis morfològics heretables (la longitud del coll), està molt arrelada en la intuïció evolutiva humana, possiblement perquè té un paral·lel en l'evolució cultural, i es coneix com l'herència dels caràcters adquirits.

Malauradament, no tenim proves experimentals sòlides d'aquest mecanisme, per la qual cosa el lamarckisme és una hipòtesi sense validació.

La tendència a la complexitat tampoc no és un mecanisme comprovat i, igual que l'herència dels caràcters adquirits, és possiblement el producte intuïtiu de les idees progressistes de l'època revolucionària francesa que va viure Lamarck. Aquesta idea de progrés transforma unes espècies en altres cada vegada més complexes, sense extingir-ne cap, en un procés lineal que es coneix amb el nom d'anagènesi, el qual entra en conflicte amb la diversitat actual observable i no explica l'escala natural. Lamarck ha de postular que periòdicament apareixen per generació espontània organismes molt primitius que inicien noves sèries anagenètiques, de forma que en cada moment les espècies que observem de l'escala natural són els últims esglaons de cadascuna d'aquestes sèries. La generació espontània contínua de formes primitives mai no ha estat provada i, juntament amb les proves fòssils de les extincions, va desacreditar la hipòtesi lamarckista. Cal subratllar en aquest moment que, segons aquest model, les espècies no estan relacionades per descendència, un aspecte fonamental sobre el qual tornarem de seguida en parlar de darwinisme.

L'explicació de la diversitat és, en paraules de Darwin, descendència amb modificació; però, a diferència de Lamarck i dels defensors de l'escala natural, aquesta modificació no és en una sola direcció sinó en moltes. En termes tècnics, diríem que és una cladogènesi i, per tant, les relacions entre les espècies tenen forma d'arbre (l'arbre de la vida) i no d'escala lineal. Cada branca d'aquest arbre indica un llinatge específic que en cada nus es bifurca en noves espècies que constitueixen nous llinatges. Les espècies actuals ocuparien els extrems més elevats de les bran-

ques (la copa), i les branques interrompudes abans representarien les espècies extingides. Aquesta representació invalida l'escala de la natura, com a sèrie d'espècies sense relació entre elles, tant en la visió creacionista com en la lamarckista. Però encara ens queda la gran pregunta sense resposta: quin és el mecanisme de l'origen de les espècies? Aquest mecanisme és la selecció natural.

L'argument de la selecció natural es basa en tres premisses observacionals que generen dues conclusions. Les dues primeres observacions les va extreure Darwin del raonament de Malthus, l'exposició del qual és al llibre *Assaig sobre els principis de la població* (1798). Segons Malthus, el creixement de les poblacions humanes és molt alt en condicions d'abundància (primera observació), però està restringit per les limitacions del creixement de la producció d'aliments, sempre inferior (segona observació). Aquesta situació genera manca de recursos alimentaris i una competició individual per assegurar la supervivència; és la famosa «lluita per l'existència». Darwin va extrapolar aquest concepte a les poblacions naturals i va especular que qualsevol variació individual avantatjosa augmentaria l'aptitud del seu portador i li permetria sobreviure i reproduir-se més que els altres; és la «supervivència dels més aptes». Però Darwin s'adona de seguida que si aquestes variacions avantatjoses són heretables (tercera premissa), és a dir si la variació és genètica, els caràcters de la població canviaran al llarg de les generacions cap a individus més aptes per sobreviure. Es produeix, doncs, una selecció que per acumulació generacional (principi de la descendència) pot arribar a diferenciar (principi de la modificació) unes poblacions d'altres fins a originar noves espècies. Aquest procés el va anomenar selecció natural i constitueix la segona i fonamental conclusió del raonament darwinista. Tots sabem que aquesta teoria va ser publicada per Darwin

el 1859 en el seu famós llibre titulat *Sobre l'origen de les espècies mitjançant la selecció natural*, i que un altre investigador, Wallace, va arribar a les mateixes conclusions al mateix temps.

La selecció natural requereix que la variació sobre la qual actua tingui una base genètica perquè els caràcters seleccionats es puguin transmetre a les generacions següents. El problema del darwinisme original és que no proposa cap mecanisme de transmissió hereditària plausible. L'herència de les mescles, en què els factors hereditaris eren als fluids corporals i es barrejaven com si fossin líquids en la descendència, era el mecanisme més popular a l'època, però no permetia que la variabilitat genètica és mantingués en les poblacions més enllà d'unes quantes generacions. Per explicar la variabilitat natural, calia postular altes taxes de mutació que mai no s'havien observat, la qual cosa feia que la selecció natural fos un mecanisme poc acceptable. Actualment sabem que els gens són les unitats de l'herència que conserven la seva individualitat al llarg de les generacions, és a dir l'herència és particulada, i que és fàcil demostrar que el mecanisme mendelià de l'herència permet mantenir la variabilitat genètica a les poblacions. Aquesta conjunció entre el darwinisme original i el mendelisme és el que anomenem neodarwinisme.

L'impacte de la genètica sobre la teoria de la selecció natural va ser enorme. L'èmfasi dels canvis hereditaris passava dels individus a les poblacions i naixia una nova disciplina anomenada genètica de poblacions. Diversos investigadors teòrics (Fisher, Haldane i Wright principalment) van formalitzar matemàticament la teoria neodarwinista i molts experimentalistes, com Dobzhansky, Mayr, Stebbins i d'altres, van demostrar a la natura i al laboratori que la selecció natural era possible i que podia conduir a l'origen de les espècies. La quantitat d'evidències teò-

riques i experimentals era tan aclaparadora que molts paleontòlegs, entre ells Simpson, van interpretar els canvis fòssils com el resultat de la selecció natural. La publicació del llibre *Evolució: la síntesi moderna*, de Julian Huxley, i la reunió a Princeton, el 1947, per discutir l'estat de la teoria de l'evolució, van conduir a un consens per part de la comunitat científica sobre el que s'anomena la teoria sintètica de l'evolució, que es pot resumir dient que l'evolució es pot explicar mitjançant canvis graduals en les poblacions, produïts per una selecció natural sobre petites mutacions i recombinacions genètiques.

EVOLUCIÓ MOLECULAR

La selecció natural darwinista actua sobre l'individu, és a dir, detecta aquella variabilitat genètica observable a l'organisme, els fenotips. Quanta variabilitat genètica detecta la selecció natural ha estat una de les incògnites fins que hem conegut les bases moleculars de la genètica. És evident que hi ha una correlació entre fenotip i genotip (la composició genètica d'un organisme), la qual cosa permet el canvi evolutiu per selecció natural, però aquesta correlació no és fàcil de mesurar. Les bases moleculars de l'herència ens han permès obtenir una visió enriquidora de l'evolució a aquest nivell.

La substitució nucleotídica

L'ADN és la molècula que conté la informació genètica, és a dir els gens. És de coneixement quasi general que té forma de doble hèlix amb dues cadenes, cadascuna formada per unitats, els nucleòtids. Cada nucleòtid consta de tres components: un sucre,

un àcid fosfòric i una base nitrogenada. El sucre, una desoxiribosa, i l'àcid fosfòric són idèntics a tots els nucleòtids, però no les bases nitrogenades, que n'hi ha quatre: adenina (A), timina (T), citosina (C) i guanina (G). La seqüència de bases és el que codifica per la seqüència d'aminoàcids de les proteïnes en un procés (la traducció) que té un pas intermedi (la transcripció) a través d'una cadena d'ARN missatger, de composició semblant a l'ADN, excepte pel sucre, que és ribosa, i la timina, que és substituïda per uracil (U). La descodificació es fa segons un codi genètic en què cada tres bases (triplet) codifiquen un aminoàcid. El nombre possible de triplets és de 64 (4^3), la qual cosa indica que cadascun dels vint aminoàcids pot ser codificat per més d'un triplet, és un codi degenerat.

A nivell molecular, una mutació fenotípica pot estar produïda pel canvi d'un aminoàcid per un altre que alteri la funcionalitat de la proteïna codificant, com és el cas de l'anèmia falciforme, a causa de la substitució d'un sol nucleòtid. Però és obvi que la degeneració del codi genètic fa que moltes substitucions nucleotídiques no comportin canvis aminoacídics. Són substitucions sinònimes que no són detectades per la selecció natural i s'anomenen neutres per contraposició a les substitucions selectives detectades. És evident que l'evolució dels llocs sinònims no estarà dirigida per la selecció natural sinó per les lleis de l'atzar, en concret per la deriva genètica. Aquest és un procés evolutiu desenvolupat matemàticament pels fundadors de la teoria sintètica, basat en el fet que la grandària finita de les poblacions transmet a la generació següent un nombre finit de gens, les freqüències dels quals estan subjectes a les lleis de la probabilitat. La teoria de la genètica de poblacions finites té en compte la deriva genètica juntament amb la selecció per predir els canvis futurs en les freqüències gèniques i genotípiques. En una població molt petita, una mutació no letal es pot comportar com a

neutra si el seu valor selectiu és petit. És clar que les substitucions neutres són el resultat únicament de la deriva, les prediccions de la qual es coneixen amb precisió.

La teoria neutra de l'evolució molecular

L'any 1968, Motoo Kimura va proposar que la majoria de substitucions a nivell molecular eren el resultat de la deriva genètica i no de la selecció natural, la qual cosa implica que la majoria de substitucions no afecten l'aptitud dels genotips, són neutres. El suport d'aquesta proposta està en dues observacions: la constància de les taxes d'evolució (k) aminoacídica o nucleotídica en diferents llinatges, i l'abundància de variabilitat molecular, ambdues observacions totalment incompatibles amb la teoria darwinista de la selecció natural. Estudis posteriors, més acurats, de les taxes de substitució han obligat a perfilar més aquesta proposta, que ha conduït a una teoria neutra de l'evolució molecular que comprèn no solament l'estudi de les mutacions neutres sinó també les quasi neutres, combinant en la seva formalització la selecció i la deriva genètica.

La comprensió de la constància de les taxes d'evolució molecular és fàcil. En un model completament neutre, una població diploide de N individus (per tant, $2N$ còpies de cada nucleòtid) genera cada generació (ronda de replicació de l'ADN) $2Nu$ mutacions, on u és la taxa de mutació nucleotídica, és a dir la freqüència d'error en la replicació. Ara bé, no totes aquestes mutacions arribaran a fixar-se. Si totes són neutres, la fixació serà exclusivament per deriva i la teoria prediu que la probabilitat de fixació neutra (p_f) és la freqüència inicial de cada mutació a la població, en aquest cas $1/2N$. El producte entre el nombre de mutacions i la probabilitat de fixació ens dóna la taxa de fixació k , que és

igual a la taxa de mutació u , un valor constant i independent de la grandària de la població. Aquesta equació fonamental s'ha hagut de modificar perquè només és vàlida per a molècules proteïques en les quals totes les substitucions són neutres. Quan algunes substitucions són deletèries (no permeses), la taxa de substitució és menor i l'equació es reescriu: $k = f \cdot u$, on f és un factor de constrenyiment entre 1 i 0, 1 per a les molècules totalment neutres (sense constrenyiments funcionals) i 0 per a les molècules completament constretes, que no permeten cap substitució. Hi ha tota una gamma de molècules, des de les molt constretes, com les histones $k = 0,010-0,013 \times 10^{-9}$, fins a les menys constretes, com el fibrinopèptid ($k = 9,0 \times 10^{-9}$), passant per altres d'intermèdies, com la mioglobina ($k = 0,89 \times 10^{-9}$).

En resum, la teoria neutra de l'evolució molecular o neutralisme proposa que, en l'evolució molecular, la selecció natural positiva actua només sobre un nombre mínim de mutacions favorables, encara que molt importants, i la majoria de mutacions són deletèries o neutres. Per contra, en l'evolució darwiniana, la majoria de canvis són favorables o deleteris, i les mutacions neutres tenen poc valor. Val a dir que les noves observacions moleculars han obligat a perfeccionar aquesta teoria tenint en compte que la probabilitat de fixació de moltes mutacions lleugerament deletèries o favorables és el resultat del joc combinat de la selecció i la grandària de la població, la qual cosa ha generat una complexa formalització que cau fora d'aquesta lliçó inaugural.

El rellotge molecular

El valor teòric del neutralisme ha estat enorme perquè, independentment de la seva precisió per explicar l'evolució molecular, ha proporcionat una hipòtesi nul·la contra la qual podem

detectar la presència o no de selecció natural. Aquesta teoria és possiblement la contribució teòrica més important de la segona meitat del segle XX a la teoria evolutiva. Però, a més a més, proporciona estris potents per datar el temps evolutiu.

La constància de les taxes de substitució fa que el nombre de substitucions que experimenta un gen en dos llinatges diferents sigui proporcional al temps de divergència a partir de l'avantpassat comú. Si mitjançant altres mètodes, com el registre fòssil, hem datat el temps de divergència entre dues espècies, podem calibrar els temps d'aparició de totes les espècies i construir un arbre en l'escala del temps. Tenim, doncs, un rellotge molecular semblant al que tenen els físics per datar l'edat de les roques mitjançant el temps de descomposició radioactiva. El nombre de diferències (K), aminoacídiques o nucleotídiques, entre espècies està correlacionat amb el temps de divergència des de l'avantpassat comú, tal com ho observem en el cas del gen de la globina. El coeficient de regressió lineal estima la taxa mitjana de divergència i , si suposem que la divergència s'ha produït uniformement en les dues branques o llinatges, la taxa de substitució (k) és la meitat d'aquest valor.

Com sempre passa en les grans formulacions científiques, les noves observacions generen discrepàncies que s'han d'explicar. Ja hem vist que el constrenyiment molecular fa que k sigui diferent segons el gen i , per tant, el rellotge molecular depèn de la molècula estudiada. Però, també pel mateix gen, la taxa de substitució depèn del llinatge. Per exemple, els ratolins tenen una taxa mitjana de substitució sinònima més alta que els primats. Això és explicable si tenim en compte que el temps de generació dels ratolins és quaranta vegades més curt que el dels primats i , per tant, hi ha més oportunitats de mutació per any, que és la unitat temporal de canvi en les taxes de substitució.

Malgrat això, espècies amb temps de generació semblants discrepen també en les taxes de substitució. Les explicacions van des de diferències en taxes de metabolisme, que determinen diferències de taxes de síntesi d'ADN i, per tant, de mutació, a diferències de capacitat de reparació dels errors de replicació de l'ADN. Aquest és un tema obert en els estudis evolutius actuals que cau fora de l'objectiu d'aquesta lliçó. En resum, a mesura que es van coneixent més detalls, l'aplicació del rellotge molecular es fa amb més cura depenent del grup d'espècies i dels gens que s'han d'estudiar. Però el cert és que l'ús del rellotge molecular ha estat una de les contribucions més espectaculars de la moderna teoria evolutiva i ha permès esbrinar molts dubtes sobre les relacions evolutives de diversos grups, entre els quals hi ha el grup format per nosaltres i els nostres parents, el goril·la i el ximpanzé.

L'EVOLUCIÓ DEL GENOMA

El genoma és el conjunt del material genètic d'un organisme. L'ADN, on hi ha les instruccions de la forma i la funció de l'organisme, està empaquetat en estructures (una de les més conegudes són els cromosomes) que permeten que la seva expressió i replicació es faci d'una forma ordenada. Una característica fonamental del genoma és la repetibilitat, producte de la multiplicació total o parcial de seqüències que genera grandàries moltes vegades no correlacionades amb el nombre de gens codificants. La raó bàsica és que gran part d'organismes tenen una gran proporció d'ADN, entre el 30 i el 90 %, que no codifica. Així, els lliuris tenen una mida genòmica de noranta gigabases (una gigabase són mil milions de bases) i uns cinquanta mil gens codificants, mentre que els humans tenim trenta mil gens i una mida genò-

mica de només 3,3 gigues. Aquesta desproporció entre el nombre de gens i la grandària del genoma (valor C) es coneix com la paradoxa del valor C. Tampoc no hi ha una relació directa entre el nombre de gens i la complexitat organísmica. Els humans ens arreglem amb uns trenta mil gens, mentre que alguns peixos i moltes plantes en tenen més de cinquanta mil. Aquestes paradoxes aparents són el resultat de l'evolució del genoma, algunes característiques de la qual presento a continuació.

La repetibilitat del genoma

El genoma augmenta de mida per duplicació. La duplicació és un mecanisme molt ubic en el genoma, que es dona en seqüències d'ADN des de pocs nucleòtids fins a gens complets, i també en cromosomes i en la totalitat del genoma. L'evolució de noves funcions per duplicació gènica va ser proposada per Ohno el 1970 i ha estat confirmada pels estudis evolutius. Quan una seqüència gènica es duplica, la nova còpia resta innecessària per al genoma i és alliberada dels constrenyiments funcionals, per la qual cosa les noves mutacions són permeses per la selecció natural i la nova còpia pot evolucionar cap a un nou gen funcional. Un exemple és la nostra visió tricromàtica com a resultat d'una duplicació gènica al cromosoma X que es va produir fa menys de 35 milions d'anys a les mones del vell món (catarrins), després de la separació de les mones del nou món (platirrins), les quals no poden distingir entre el verd i el vermell. És clar que moltes vegades les mutacions són deletèries i inactiven la funció gènica del gen duplicat produint una seqüència defectuosa o pseudogèn. Moltes vegades el procés de duplicació continua i, a partir d'un gen original, es produeix un conjunt de gens amb funcions diferents però relacionades que constitueixen famílies de gens, com és el cas de les famílies de les immunoglobulines i de les globines, que inclou les

α globines (amb quatre gens funcionals i tres pseudogens en humans) i les β globines (cinc gens funcionals i dos pseudogens). Cada globina funcional té funcions fisiològiques lleugerament diferents que permeten millorar l'adaptació, com és el cas de la globina γ , un membre de les β globines, que forma part de l'hemoglobina fetal, la qual té una capacitat de captar oxigen més gran que l'hemoglobina normal.

L'evolució de nous gens per duplicació és un mecanisme evolutiu molt important, però no pot explicar per si sola la paradoxa del valor C. Altres duplicacions es produeixen en zones no codificants, i generen seqüències altament repetitives (fins a més de mil repeticions) d'unitats repetides de longitud diversa, des de pocs nucleòtids (1–5) fins a més de cent. Aquest ADN anomenat genèricament satèl·lit és una de les fraccions més abundants del genoma i en gran part està dispers. El seu valor adaptatiu és un tema de discussió, però és evident que forma part d'estructures molt importants, com els centròmers i els telòmers. En el cas de les seqüències altament repetitives disperses en el genoma (minisatèl·lits i microsatèl·lits), s'ha observat que les diferències en el nombre de còpies estan relacionades amb malalties humanes greus, com la síndrome X fràgil, la malaltia més corrent de retard mental hereditari, l'atròfia muscular bulbospinal (malaltia de Kennedy), la distròfia miotònica i la malaltia de Huntington, entre d'altres.

Des que Winge, el 1917, va indicar la importància de la duplicació de tot el genoma (poliploïdia) a l'origen de les espècies vegetals, molts estudis moleculars i genòmics han demostrat l'origen poliploide antic de moltes espècies tant vegetals com animals. Un dels exemples més espectaculars és el de les espècies del gènere *Brassica* (la família de les cols), algunes de les quals amb un valor C de més de mil megabases, que han evolucionat per

successius episodis de duplicació d'un genoma ancestral semblant al de la planta d'*Arabidopsis thaliana*, el genoma de la qual és un dels més petits (145 megabases) entre les plantes amb flors (fanerògames). Aquest tipus d'increment de la mida del genoma pot haver estat important per augmentar el nombre de gens funcionals en la transició dels invertebrats als vertebrats. Si comparem el cordat invertebrat *Ciona intestinalis* (162 Mb i 15500 gens) amb altres invertebrats, com *C. elegans* i *D. melanogaster*, amb valors C dues vegades més grans, observem que el nombre de gens és aproximadament igual. Aquest és un altre exemple del fet que no hi ha correlació entre la mida del genoma i el nombre de gens. Però qualsevol vertebrat té de dues a tres vegades el nombre de gens de *C. intestinalis*, la qual cosa és el resultat del fet que el genoma dels vertebrats va experimentar dues rondes de duplicació seguides de divergència funcional, una després de la separació dels tunicats (urocordats), i una altra en el llinatge dels peixos gnatostomats (amb mandíbules) després de la separació dels peixos agnats (sense mandíbules). La duplicació completa de tot un genoma afavoreix la duplicació simultània de gens interactuants i la possibilitat d'una evolució conjunta de xarxes reguladores. Més endavant veurem com en l'evolució de la forma aquestes xarxes de seqüències reguladores adquireixen un gran protagonisme perquè la complexitat evolutiva dintre dels vertebrats no depèn del nombre de gens sinó de l'increment d'aquestes seqüències intergèniques sovint no codificants. Això explicaria per què en el ratolí i els humans el nombre de gens codificants és pràcticament el mateix.

El genoma és mòbil

Només l'1 % del genoma humà és codificant. La pregunta òbvia és: per a què serveix el 99 % restant? El mateix es pot preguntar

de la majoria de mamífers, la densitat gènica dels quals és molt més baixa (aproximadament 1 gen cada 70 kb) que en altres vertebrats, com el peix *Fugu rubripes* (1 gen cada 7 kb), amb una mida de genoma més petita, la qual cosa fa que el nombre de gens sigui molt semblant. Ja hem justificat que aquest ADN no codificant podria contenir seqüències de regulació fonamentals per explicar la complexitat organísmica. La fracció no codificant «invisible» del genoma seria equivalent a la matèria fosca del cosmos de què ens parlen els físics. En humans, s'accepta que només del 2 al 3 % d'aquesta matèria fosca conté seqüències que controlen l'ús dels gens. El resta està formada en gran part per seqüències repetitives, d'algunes de les quals ja he parlat, entre les quals destaca, per la seva abundància, una classe d'ADN dispers que és mòbil format pels elements transposables (ET). Aquest ADN no codificant ha estat qualificat genèricament de porqueria (*junk*) com el resultat de l'acumulació en el procés evolutiu. Mentre que és possible que l'ADN porqueria sigui una realitat, la fracció d'ET presenta unes característiques especials que mereixen tenir-se en compte abans de descartar-ne el valor evolutiu.

Hi ha dues classes fonamentals d'ET: els de la classe I, anomenats retroelements, que transcriuen una còpia ARN que posteriorment retrotranscriuen a una seqüència d'ADN que insereixen a un nou lloc (transposició) d'una forma semblant a com ho fan els retrovirus com el de la sida; i els de la classe II, de transposició directa mitjançant excisió-inserció de seqüències ADN. A causa de la seva capacitat d'envair el genoma, s'han considerat com a paràsits genòmics egoistes dels quals el genoma s'ha de defensar mitjançant mecanismes, alguns dels quals, com la metilació, ja s'han descrit i són evolutivament molt antics. Malgrat tot, la seva abundància, que en humans pot arribar a més del 50 % del genoma, mereix ser explicada.

Els ET produeixen mutacions. La gran majoria (més del 80 %) de mutacions en *Drosophila* i una quantitat important (un 15 %) en els mamífers es deuen a la inserció d'ET. Una inserció en una zona codificant del gen altera l'expressió del gen i sovint l'inactiva. Malgrat tot, tenim evidències que almenys un 4 % dels gens humans, és a dir uns 1200 gens, contenen ET. Però on possiblement la inserció d'un ET té conseqüències evolutivament més importants és en les zones reguladores del gen, perquè les pròpies seqüències reguladores de l'ET poden canviar l'expressió del gen. Un exemple d'aquest tipus de mutació reguladora es dona en els gens de la família de l'amilasa, que en mamífers s'expressen generalment en el pàncrees. Per contra, en humans el gen *Amy1*, d'aquesta família, conté un retrotransposó que és responsable de la seva expressió a les glàndules salivals. Molts dels ET inserits en regions importants, com la regió HLA-DR del complex major d'histocompatibilitat, podrien tenir també funcions reguladores.

La dinàmica dels ET té un abast evolutiu molt important en la reorganització del genoma. La transcripció i l'excisió de l'element no són perfectes i de vegades arrossegueu segments genòmics flanquejants que són transposats a altres llocs del genoma. Aquests segments poden contenir seqüències codificants o reguladores capaces de produir o induir noves funcions gèniques en els llocs d'inserció. Un altre mecanisme important de reorganització genòmica consisteix en l'aparellament ectòpic entre seqüències homòlogues de dues còpies d'ET. Aquest aparellament pot afectar grans segments cromosòmics o seqüències curtes d'ADN. En el primer cas, el resultat és la producció de reordenacions cromosòmiques de gran importància evolutiva, com inversions, translocacions, duplicacions i delecions. En el segon cas, les reordenacions es donen a nivell de gens o fins i tot entre exons, la qual cosa dona una gran capacitat evolutiva

per produir noves funcions gèniques. De fet, sabem que molts gens estan construïts empalmant peces d'altres gens, moltes de les quals estan repetides, i el paper dels ET en aquest procés de recombinació és important en alguns casos.

La capacitat dels ET de replicar-se i envair el genoma va ser per a alguns evolucionistes la prova que l'ADN mòbil era un exemple clar d'ADN egoista, semblant al dels virus o altres paràsits, sense cap valor evolutiu per al genoma. Aquesta idea, encara bastant estesa entre la comunitat científica, està canviant a mesura que les noves dades ens indiquen el seu paper en l'evolució del genoma. La hipòtesi egoista visualitza la interacció entre ET i genoma com una carrera d'armaments evolutiva en la qual el genoma evoluciona mecanismes de defensa (selecció negativa) i els ET responen amb mecanismes d'invasió (taxa de transposició), de manera que la distribució d'ET que observem és el resultat de l'equilibri entre ambdues forces. És molt possible que originalment els ET tinguessin un comportament totalment paràsit, però això no impedeix que posteriorment els ET coevolucionessin amb el genoma, el qual es va apropiat d'algunes de les seves funcions en un procés de domesticació anàleg a una endosimbiosi. Les observacions que hem descrit més amunt sobre el paper regulador i reorganitzador dels ET en el genoma suggereixen aquest enfocament. Encara que Barbara McClintock, la premi Nobel descobridora dels ET, ja va indicar fa més de quaranta anys el seu paper regulador en el genoma, hem hagut d'esperar a l'era genòmica per descobrir les petjades, sovint molt febles i alterades, que els ET han anat deixant arreu del genoma en la seva llarga caminada evolutiva de domesticació, de les quals n'he donat una pinzellada. Aquesta cascada d'informació que proporcionen les tècniques genètiques i bioinformàtiques actuals està sense analitzar en gran part, i el futur ens donarà, sens dubte, més dades sorprenents. Però, pel que fa

a la nostra visió del genoma, és ben diferent de la que teníem fa pocs anys. El genoma és mòbil, entenent per mòbil que la seva dinàmica està condicionada per un munt de transposicions que són domesticades i que s'han anat produint des del principi de la vida. Aquesta dinàmica era molt difícil de preveure a l'època de Darwin, però no tinc cap dubte que el mateix Darwin hauria estat molt fascinat de veure que la selecció pot actuar en múltiples nivells.

L'EVOLUCIÓ DE LA FORMA

La dificultat de trobar homologies morfològiques entre els diferents tipus corporals o *fila* ha estat tradicionalment un argument antidarwinista. El mateix Ernst Mayr, un dels arquitectes de la teoria sintètica, ha escrit que «la recerca de gens homòlegs és completament inútil excepte en organismes estretament emparentats». Òbviament, la interpretació evolutiva és que els enormes períodes de temps han modificat tant l'estructura dels gens que és pràcticament impossible reconèixer el seu origen comú. Però la interpretació antievolucionista és que no hi ha un avantpassat comú. El registre fòssil del càmbric mostra l'aparició ràpida, en menys de quaranta milions d'anys, de tots els plans corporals (*fila*), la qual cosa no explica la manca de relacions evolutives (homologies) entre els *fila* ni afavoreix la interpretació que el mecanisme darwinista de la descendència amb modificació a partir d'una sola forma original és aplicable. L'explicació de Darwin és que el registre fòssil és molt incomplet i que l'origen dels grans *fila* és remunta molt més enllà del càmbric. Alguns estudis de datació aplicant el rellotge molecular a seqüències d'ADN de gens homòlegs semblen indicar que la separació entre alguns *fila* es pot haver produït fa més de mil milions d'anys.

Però encara que s'ha trobat fauna fòssil precàmbrica o de principis del càmbric, la seva interpretació en relació amb la fauna càmbrica no resol el problema de les homologies perquè moltes formes corporals d'aquesta fauna ancestral són molt diferents dels tipus actuals, és difícil relacionar-les entre si i altres formes ja presenten els patrons actuals.

La solució a aquest problema ha hagut d'esperar els estudis de biologia evolutiva del desenvolupament aplicant tècniques moleculars d'expressió gènica a organismes representatius dels diferents *fila*. Aquesta disciplina, anomenada evo-devo (un acrònim d'*evolutionary developmental biology*), ha evidenciat que, malgrat les grans diferències de forma i fisiologia, els animals complexos, des de les mosques fins als humans, passant pels dinosaures, els trilobits o les papallones i els lleons, tots compartim una «caixa d'eines», en paraules de Sean B. Carroll, plena de gens «mestres» que dirigeixen la construcció dels nostre cossos. Aquests gens són molt antics i, per tant, permeten establir homologies entre els diferents tipus corporals, resolent el problema de l'avantpassat comú, però també ens han explicat que l'evolució de la forma és un procés de descendència amb modificació gradual igual al que es produeix en els altres caràcters fisiològics o bioquímics que actuen a altres nivells, com la viabilitat i la fertilitat, i que determinen la reproducció diferencial en les poblacions.

Els senyors de les mosques

Pràcticament tot va començar el 1915, quan un genetista, anomenat Calvin Bridges, va obtenir una mosca mutant que tenia dos parells d'ales, el segon parell en comptes dels halteris. Era el mutant *bitorax*. A partir d'aleshores, altres mutants com

aquest, en què una part del cos es transformava en una altra, es van anar trobant en *Drosophila melanogaster*, la mosca del vinagre, que era l'organisme de treball d'un grup de genetistes dirigits per T. H. Morgan a la Universitat de Columbia a Nova York. Un d'aquests mutants s'anomena *Antennapedia*, perquè té potes al cap en lloc d'antenes. De fet, William Bateson ja havia descrit el 1894 un seguit de monstres d'aquest tipus en altres organismes, com borinots, crancs, papallones, granotes i d'altres. També hi havia «monstres» humans, com el cas d'individus amb costelles extra, un o dos parells de mugrons extra, dits supernumeraris, i d'altres de més esfereïdors, com la presència d'un sol ull central (ciclòpia) o d'un parell extra de petites orelles. Totes aquestes anormalitats, en què una part del cos adquireix la forma d'una altra part, les va anomenar homeòtiques .

La importància que aquests mutants homeòtics tenien per a Bateson era que demostraven, segons ell, que l'evolució morfològica podia produir-se a salts i no pel gradualisme advocat per Darwin. Els canvis saltacionals o macromutacions eren l'alternativa a les micromutacions afavorides pels evolucionistes darwinistes fruit dels estudis impecables fets en les poblacions. L'argument saltacionista és que, si bé les micromutacions són el fonament de la variabilitat sobre la qual actua la selecció natural en els canvis evolutius menors, en les poblacions i en l'especiació, els canvis majors responsables de l'origen dels grans tipus morfològics serien el resultat de les macromutacions. No cal dir que, en general, els genetistes han dubtat sempre d'aquesta dicotomia. Els estudis recents sobre els gens homeòtics els han donat la raó.

El descobriment dels gens homeòtics és una conseqüència dels estudis genètics i evolutius en una mosca molt humil i poc

espectacular, la *Drosophila melanogaster*, que un grup de científics van adoptar a la Columbia University, com ja hem dit abans. Aquest grup va obtenir una gran col·lecció de mutants morfològics de *Drosophila* que van permetre descriure multitud de gens, demostrar que els gens eren als cromosomes, situar-los en el cromosoma mitjançant estudis genètics de recombinació, comprovar que la selecció actuava en poblacions experimentals i, en definitiva, establir les bases de la genètica moderna. Els seus descobriments van ser tan importants com per atorgar-los diversos premis Nobel, per la qual cosa no és exagerat qualificar-los com els senyors de les mosques. Com a drosofilista, estic acostumat a sentir coses com: per a què serveixen les mosques? El que els passa a les mosques no té cap importància per als organismes més complexos com nosaltres. Per què hauria d'estar interessat en les mosques? Malauradament, aquests comentaris, un xic cofois, no se senten solament en reunions familiars o entre amics no científics, cosa fins a un cert punt comprensible; són també el centre de converses amb molts col·legues científics no biòlegs, i també amb alguns biòlegs. La raó de totes aquestes preguntes es basa en un desconeixement de l'ADN i del funcionament dels gens i de l'evolució, i en segon lloc en un malentès històric, fomentat per la tradicional separació entre els biòlegs que treballen amb organismes «superiors», com mamífers i humans, i els que treballen amb organismes «inferiors», com mosques, i que la fisiologia i el desenvolupament són tan diferents entre mamífers i mosques que treballar amb mosques és irrellevant.

Biodiversitat i unitat de tipus: el GPS biològic

Els mutants homeòtics obtinguts pels senyors de les mosques són un exemple, però no pas l'únic, de com les lleis de la genètica i de l'evolució de les mosques i d'altres organismes «infe-

riors» són extrapolables als altres éssers vius. De fet, dos investigadors il·lustres, Jacques Monod i François Jacob, estudiant la regulació genètica en el bacteri *Escherichia coli*, ja havien parlat d'aquesta extrapolació. Qui hagi llegit el magnífic llibre *Le hasard et la nécessité* sap de què parlo i entén la famosa frase de Monod: «El que és cert per a *E. coli* ho és també per a l'elefant». El fet és que es van clonar els vuit gens responsables dels mutants homeòtics de *Drosophila* i es va veure que cartografiaven junts el tercer cromosoma de la mosca formant dos grups: els complexos *Bitorax* (tres gens) i *Antennapedia* (cinc gens). El més característic d'aquests gens és una seqüència d'uns 180 nucleòtids (seqüència homeòtica o *homeobox*) molt semblant a tots ells que codifica per un domini proteic (una part de la proteïna total codificada) de 60 aminoàcids (homeodomini). (D'ara endavant anomenarem Hox els gens homeòtics amb seqüència homeòtica.) Quan es va comparar aquest homeodomini proteic amb altres proteïnes, la semblança va ser total amb proteïnes que enllaçant-se a certes regions d'ADN regulaven l'expressió dels gens de bacteris i llevats. Els gens homeòtics eren, per tant, sospitosos de codificar proteïnes reguladores dels interruptors genètics del desenvolupament animal. Però el més important, evolutivament parlant, era la gran homologia entre organismes tan allunyats com la *Drosophila* i els llevats. Aquesta homologia es va confirmar seqüenciant altres organismes. Per exemple, dels seixanta aminoàcids de l'homeodomini, 59 eren idèntics entre ratolins i *Drosophila*, dos organismes que s'havien separat abans de la famosa explosió del càmbric de què hem parlat abans, és a dir, fa més de cinc-cents milions d'anys. Ningú, ni el mateix Mayr, no hauria sospitat que plans corporals tan diferents com els d'una mosca (un artròpode) i els d'un ratolí (un cordat) estiguessin construïts pels mateixos gens. La unitat del tipus únic semblava comprovada.

Els gens Hox no són els únics que intervenen en la construcció del cos; de fet, ocupen una posició intermèdia en la cascada de gens del desenvolupament. A *Drosophila* n'hi ha uns quants centenars i nosaltres potser en tenim tres mil. Molts d'aquests gens estudiats presenten grans homologies i s'expressen en les mateixes estructures (ulls, potes, ales, etc.). La forma d'actuar d'aquests gens és semblant a la d'un GPS. De la mateixa manera que un localitzador GPS integra mesures diverses per posicionar el lloc, una part de l'ADN situat al costat dels gens conté seqüències (signatures) que s'enllacen amb les proteïnes reguladores codificades per aquests gens, i la combinació específica d'aquests *inputs* determina la posició on ha d'expressar-se el gen per construir un ull, una pota o un cor. El poder de la combinatòria és enorme, ja que, si pensem que un animal té unes 500 proteïnes d'enllaç, hi ha $500^2 = 250.000$ parells de combinacions, $500^3 = 12.500.000$ combinacions triples i més de sis mil milions de combinacions quàdruples possibles per posicionar el lloc d'actuació d'un gen.

L'entramat de relacions entre els gens promogudes per aquesta sèrie d'interruptors gènics és complex i la seva descripció cau fora de lloc en aquesta presentació. Resumint, els estudis d'evolució ens demostren que existeix una unitat de tipus que es pot datar molt més enllà del càmbric, que l'evolució de la forma (la biodiversitat) depèn més de quan i on s'expressen els gens que no pas de les diferències entre ells, i que els canvis evolutius importants estan en els gens reguladors i les signatures d'enllaç més que en els gens estructurals. Aquests estudis expliquen també per què el nombre de gens estructurals no està relacionat directament amb la complexitat orgànica. Així, per entendre per què nosaltres i els ratolins tenim aproximadament el mateix nombre i tipus de gens (uns 25.000) malgrat les nostres diferències morfològiques i fisiològiques, és hora que comencem a

estudiar en profunditat aquest ADN no codificant que envolta els gens estructurals.

El nostre problema és de l'1 per cent

El nostre genoma conté uns tres mil milions de nucleòtids (o parells de bases). En el ximpanzé, el 98,8 % dels nucleòtids són idèntics als nostres; per tant, les diferències són aparentment mínimes, una mica més de l'1 %. Aquesta petita diferència pot insultar algú, però si pensem en la maquinària gènica de la construcció d'un organisme que acabem de descriure, potser ho entendrem. Traduït a nucleòtids, l'1,2 % representa 36 milions de bases, uns 18 milions de canvis al nostre llinatge. Si pensem que només l'1 % del nostre ADN és codificant i que el 2-3 % és ADN implicat en la regulació, obtenim una quantitat encara més minsa de diferències significants. De fet, ningú no sap quants canvis són responsables de la nostra morfologia, però una estimació d'uns quants milers és raonable. És clar que aquestes diferències han d'estar en les zones de control gènica (els interruptors) més que en els gens codificants. És interessant que ja fa quaranta anys que molts evolucionistes van arribar a la mateixa conclusió, però en aquell temps no tenien les eines actuals de la genètica, ni de la genòmica.

Les comparacions entre genomes ajuden molt a entendre quines diferències són importants en l'evolució de la forma. Els llinatges dels ratolins i els humans es van separar fa uns 75 milions d'anys. No cal indicar que les nostres morfologies són molt diferents; en particular, el cervell dels ratolins és molt més petit que el nostre, té un neocòrtex molt més petit que el nostre i, malgrat tot, tenim el mateix nombre de gens, el 99 % dels quals són homòlegs, és a dir, estan presents en humans i en ratolins.

Novament el problema és de l'1 %. Les diferències en el nombre de gens no semblen tenir cap paper en l'evolució humana. Si ens comparem amb *Drosophila*, les diferències són més grans, però no tant com esperariem. *Drosophila* té aproximadament la meitat de gens que nosaltres (uns 13.500), però les homologies són també molt grans. A part de les homologies dels gens Hox, ja comentades, sabem que dos de cada tres gens relacionats amb malalties humanes i el 60 % dels nostres gens neurològics tenen els seus homòlegs a *Drosophila*.

Les grans semblances entre genomes divergents obren possibilitats insospitades d'utilitzar organismes model com *Drosophila* per entendre els mecanismes genètics de caràcters d'interès patològic i funcional difícilment tractables experimentalment en humans, però al mateix temps plantegen una paradoxa. Si els gens són tan semblants entre organismes, com evolucionen les diferències? Com és possible que els mateixos conjunts de gens Hox hagin estat capaços de produir la biodiversitat actual? Ja hem explicat, una mica, que les respostes no estan en la variació en els gens codificants per les funcions normals de l'organisme, ni tampoc en els gens responsables dels factors de regulació, sinó molt probablement en la manera com aquests gens controladors són utilitzats en l'espai i en el temps del desenvolupament. Les zones de control dels gens (interruptors genètics), situades normalment a l'ADN adjacent al gen, contenen signatures de seqüències de pocs nucleòtids (6-20), que són reconegudes per les proteïnes reguladores. L'enllaç d'aquestes proteïnes a les signatures determina la repressió o l'activació del gen en una posició determinada i la combinació de diversos d'aquests senyals determina un nombre enorme de possibilitats d'expressió.

CODA: DARWIN RECONSTRUÏT

Des que Richard Goldschmidt va proposar en la seva obra *The Material Basis of Evolution* (1940) que els grans canvis evolutius responsables de la gran biodiversitat actual no eren explicables per selecció natural de petites mutacions favorables (micromutacions), sinó per mutacions de gran efecte (macromutacions) generadores de formes monstruoses (els monstres esperats), el darwinisme a nivell macroevolutiu ha estat discutit i considerat superat per alguns. També els avenços en genètica molecular han descobert formes d'evolució que, com el neutralisme i els elements mòbils, s'han qualificat de no darwinistes. Aquest petit resum que us he presentat ens permet reflexionar si en realitat tenim bases per desqualificar el concepte darwinista de descendència amb modificació per selecció natural.

En primer lloc, hem vist que els mecanismes moleculars ens han donat una visió profunda, si més no sorprenent, de com el genoma evoluciona i de la gran quantitat d'ADN no codificant, una part del qual té un paper evolutiu important. Aquest panorama ens ha reafirmat en la unitat de tipus, un concepte bàsic de Darwin, i en la idea que són les petites substitucions favorables, encara que minoritàries, les que importen en l'evolució. Això és evident en les substitucions de les zones reguladores que funcionen com interruptors de l'acció gènica. La potència de la combinatòria d'un nombre finit de seqüències reguladores per inventar noves formes ens il·lustra com la selecció natural utilitza contínuament antigues xarxes de regulació modificades en comptes d'inventar-ne de zero. Aquesta estratègia oportunista de construcció pas a pas aprofitant estructures antigues modificades per adaptar-se als nous desafiaments ambientals és un dels arguments darwinistes menys entesos quan es parla de la impossibilitat de l'evolució per mutacions a l'atzar. La lliçó

de l'evo-devo ens explica que les estructures més simples i també les més complexes, com l'ull, el cor o les potes, no s'han inventat independentment en cada tipus corporal; totes comparteixen els mateixos gens mestres convenientment reutilitzats en noves xarxes funcionals.

En segon lloc, és evident que l'estratègia del llauner no genera el millor disseny, però sí un disseny adaptat a les condicions ecològiques presents en cada moment, que funciona perfectament i fa possible l'evolució en un temps acceptable sense haver d'esperar que apareguin totes les noves mutacions necessàries per construir una nova estructura. Les novetats no són realment novetats absolutes sinó modificacions d'estructures antigues i canvis en l'expressió de gens ja existents. El caràcter oportunista de la selecció natural és palès en la utilització d'antigues estructures morfològiques, com els ossos de les mandíbules reptilianes, o gèniques, com les seqüències dels ET, per a noves funcions (els ossos de l'orella mitjana dels mamífers o l'amilasa expressada a la nostra saliva) en un procés que hem anomenat de cooptació. És evident, doncs, que no hi ha arguments per atribuir a l'arquitectura genòmica el paper de motor evolutiu; la maquinària gènica és una potencialitat, important i no infinita, per cert, però la realització, l'actualització, està dirigida per a l'adaptació al medi en un procés de selecció natural, és a dir, té un caràcter bàsicament externalista, ecològic.

Per acabar, els vents antievolutius actuals estan arrelats encara en comunitats econòmicament desenvolupades, sobretot en acceptar que nosaltres som el resultat de l'evolució. Sospito, i les estadístiques em donen suport, que hi ha una relació directa entre les conviccions socioreligioses i l'acceptació evolutiva, però també el grau d'educació de la genètica i de la biologia en general entre els ciutadans hi té molt a dir. Malauradament, els

arguments creacionistes pretenen trobar un cert suport en les embranzides antidarwinistes d'alguns sectors, de vegades acadèmics. Jo he tractat de presentar-vos alguns fets, primer històrics i després de coneixements actuals, que crec que més aviat donen suport als principis darwinistes de la selecció natural, amb el benentès que els mecanismes de generar variabilitat genètica són molt més rics i diversos que els que Darwin i fa ben pocs anys nosaltres mateixos podíem imaginar. Però aquests mecanismes, com les substitucions neutres, els ET o els gens de la caixa d'eines del desenvolupament, no justifiquen, al meu entendre, l'abandó del principi de descendència amb modificació per selecció natural. Penso que els nous coneixements permeten reconstruir Darwin en un context actual i de cap manera no en justifiquen la negació.

Currículum vitae
d'Antonio Fontdevila

Situació actual

Catedràtic de Genètica (catedràtic d'universitat numerari)
Departament de Genètica i de Microbiologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Tel.: 34 93 581 10 83
Fax: 34 93 581 27 26
A/e: antonio.fontdevila@uab.es

Interessos de recerca

1. Mesura de l'aptitud i dels paràmetres de vida en les poblacions naturals.
2. Genètica ecològica i evolutiva de la colonització.
3. Evolució del complex *buzzatii* (grup repleta, *Drosophila*).
4. Evolució molecular i genètica de població dels elements transposables.
5. Evolució de l'aïllament reproductiu.

Esbós biogràfic

Va néixer a Barcelona el 19 de febrer de 1941.
Es va doctorar en Genètica el setembre de 1971.
Postdoctorat a la University of California, Davis (EUA), de 1971 a 1973, com a membre postdoctorat de l'NIH (Institut Nacional de la Salut).
Catedràtic titular numerari de Genètica a la Universitat de Santiago de Compostel·la (1973-1980).
Catedràtic titular numerari de Genètica a la Universitat Autònoma de Barcelona (des de 1980 fins a l'actualitat).
Cap del Departament de Genètica i de Microbiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona (1988-1990).
Director de quinze tesis doctorals.
Professor convidat a les universitats següents: University of Arizona (Tucson, 1974); University of Hawaii (Honolulu, 1974); University of Waco (Texas, 1977), Queens College (Nova York, 1980), Syracuse University (Nova York, 1981-1982); University of Georgia (Athens, 1985),

University of California (Irvine, 1991), University of Crete (Grècia, 1997), University of Malaysia (Kota Kinabalu, 2006), University of Melbourne (Austràlia, 2006), Université de la Sorbonne (Orsay, França, 2006).

Professor convidat a impartir cursos al Perú, l'Argentina, Colòmbia i Rússia.

Investigador responsable de quinze projectes de recerca del CICYT, DGICYT i DGES (Ministeri d'Educació, Espanya).

Investigador associat en un projecte de capital humà i mobilitat de la Unió Europea.

Investigador responsable del Grup de Recerca de Biologia Evolutiva (GBE) (SGR 00050), considerat Grup de Primera Categoria per la Generalitat de Catalunya.

Investigador responsable de quatre projectes de recerca finançats per la Generalitat de Catalunya al GBE.

Investigador responsable dels programes de recerca en col·laboració amb la Universidad Simón Bolívar (Veneçuela), la Universidad de Los Andes (Colòmbia), la Universidad de San Marcos (Perú), la Universidad de Buenos Aires (Argentina) i la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito (Equador).

Professor honorari de la Universidad de Los Andes (Colòmbia).

Ponent convidat més de quaranta vegades en dotze països diferents.

Autor de 115 publicacions, entre articles en diaris i revistes i capítols de llibres, amb avaluació internacional per part d'iguals.

Editor del llibre *Evolutionary Biology of Transient Unstable Populations* (Berlín: Springer-Verlag, 1989).

Coautor dels llibres següents: Fontdevila, Antonio; Moya, Andrés. *Introducción a la genética de poblaciones* (Madrid: Síntesis, 1999); Fontdevila, Antonio; Moya, Andrés. *Evolución: origen, adaptación y divergencia de las especies*. (Madrid: Síntesis, 2003).

Altres qualificacions

Membre del comitè de direcció del Projecte de biologia de poblacions de l'European Science Foundation.

Editor adjunt de la revista *Genetica* (Països Baixos).

Membre del consell editorial de la revista *Genetics, Selection, Evolution* (França) (1985-1991).

Vicepresident de la Sociedad Española de Genética (1985-1989).

Nominat, l'any 1986, membre del consell de la Society for the Study of Evolution (EUA).

Membre de la comissió de selecció per ocupar una plaça de professor de la Universidad de Buenos Aires (1985).

-
- Membre del consell de l'European Society for Evolutionary Biology (1993-1997).
- Membre elegit de la Comissió Avaluadora del màster del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Mèxic (1995).
- Directiu de l'European Society for Evolutionary Biology com a organitzador de conferències (1998-1999).
- Membre elegit pel Consell Superior d'Investigacions Científiques per a una comissió avaluadora de l'Estació de Recerca Biològica de Doñana (Sevilla, 1995).
- Membre *rapporteur* de jurat en dos comitès examinadors de tesis doctorals a la Université Claude Bernard (Lió, 1994 i 1998).
- Membre elegit d'un comitè examinador a la Universidad de Los Andes (Colòmbia, 1998).
- Membre elegit pel CNRS (France) per a una comissió avaluadora del CNRS UPR 9034, Populations, génétique et évolution laboratoire, Gif sur Yvette (França, 2001).
- Membre elegit de la Fundación Española de Ciencia y Tecnología per a una comissió avaluadora dels Programes de Recerca Nacionals a Espanya (2002).

Organitzador de congressos i simposis

- Primer Seminario de Genética de Poblaciones y Evolución. Pazo de Mariñán (la Corunya, 1979).
- Vuitè Seminari de Genètica de Poblacions i Evolució (Sant Cugat del Vallès, Barcelona, 1991).
- Sisena Conferència Europea sobre Biologia i Evolució de Poblacions (Banyoles, Girona, 1990).
- Seminari de Biologia Evolutiva (Bellaterra, 1993).
- Setè Congrès de la Societat Europea de Biologia Evolutiva (Bellaterra, 1999).

Selecció de publicacions d'Antonio Fontdevila

Llibres

- FONTDEVILA, A. (editor) 1989. *The Evolutionary Biology of Transient Unstable Populations*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- FONTDEVILA, A.; MOYA, A. 1999. *Introducción a la genética de poblaciones*. Madrid: Síntesis.
- 2003. *Evolución: origen, adaptación y divergencia de las especies*. Madrid: Síntesis.

Capítols de llibres

1979. «El mantenimiento de la variabilidad genética de las poblaciones». A: *Libros de Investigación y Ciencia*, 20. Barcelona: Salvat.
1981. «¿Cuánto polimorfismo se pierde en la colonización?». A: *Genética y Ecología de la Especiación Animal*. Caracas: Universidad Simón Bolívar.
1982. «Recent developments of the evolutionary history of *Drosophila mulleri* complex in South America». A: BARKER, J. S. F.; STARMER, W. (eds.) *Ecological Genetics and Evolution*. Sydney: Academic Press. P. 81-95.
1988. «The evolutionary potential of the unstable genome». A: DE JONG, G. (ed.) *Population Genetics and Evolution*. Berlín: Springer-Verlag. P. 251-63.
1989. «Founder effects in colonizing populations: The case of *Drosophila buzatzii*». A: FONTDEVILA, A. (ed.) *The Evolutionary Biology of Transient Unstable Populations*. Heidelberg, Berlín: Springer-Verlag. P. 74-95.
1991. «Colonizing species of *Drosophila*». A: HEWITT, G. M., JOHNSTON, A. W. B., YOUNG, J. P. W. (eds.) *Molecular Techniques in Taxonomy*. NATO ASI. Vol. H57. Heidelberg: Springer-Verlag. P. 249-69.
1993. «Genetic instability and rapid speciation: Are they coupled?». A: McDONALD, J. F. (ed.) *Transposable Elements and Evolution*. Dordrecht: Kluwer Academic Press. P. 242-57.
1995. «Genetics and Ecology of Natural Populations». A: LEVINE, L. (ed.) *Genetics of Natural Populations: The continuing importance of Theodosius Dobzhansky*. Nova York: Columbia Univ. Press. P. 198-221.
2003. «Introgression and hybrid speciation via transposition». A: MOYA, A.; FONT, E. (eds.) *Evolution: From molecules to ecosystems*. Oxford: Oxford University Press. P. 182-94.

Articles

- FONTDEVILA, A.; MÉNDEZ, J.; AYALA, F. J.; McDONALD, J. 1975. «Maintenance of allozyme polymorphism in experimental populations of *Drosophila*». *Nature* 255: 149-51.
- FONTDEVILA, A.; CARSON, H. L. 1978. «Spatial distribution and dispersal in a population of *Drosophila*». *American Naturalist* 112: 365-80.
- FONTDEVILA, A.; ZAPATA, C.; ÁLVAREZ, G.; SANCHEZ, L.; MÉNDEZ, J.; ENRIQUEZ, I. 1983. «Genetic coadaptation in the chromosomal polymorphism of *Drosophila subobscura*. I. Seasonal changes of gametic disequilibrium in a natural population». *Genetics* 105: 935-55.

-
- NAVEIRA, H.; FONTDEVILA, A. 1986. «The evolutionary history of *D. buzzatii*. XII. The genetic basis of sterility in hybrids between *D. buzzatii* and its sibling *D. serido*.». *Genetics* 114: 841-57.
- FONTDEVILA, A.; PLA, C.; HASSON, E.; WASSERMAN, M.; SANCHEZ, A.; NAVEIRA, H.; RUIZ, A. 1988. «*Drosophila koepferae*: a new member of the *Drosophila serido* (*Diptera-drosophilidae*) superspecies taxon». *Annals Int. Soc. Amer.* 81: 380-5.
- SANTOS, M.; RUIZ, A.; FONTDEVILA, A. 1989. «The evolutionary history of *D. buzzatii*. XIII. Random differentiation cannot explain the observed chromosomal variation in a structured natural population». *American Naturalist* 133 (2): 183-97.
- MARIN, I.; RUIZ, A.; PLA, C.; FONTDEVILA, A. 1993. «Reproductive relationships among ten species of the *Drosophila repleta* group from South America and the West Indies». *Evolution* 47: 1616-24
- LABRADOR, M.; FONTDEVILA, A. 1994. «High transposition rates of Osvaldo, a new *Drosophila buzzatii* retrotransposon». *Mol. Gen. Genet.* 245: 661-74.
- HASSON, E.; RODRIGUEZ, C.; FANARA, J. J.; NAVEIRA, H.; REIG, O. A.; FONTDEVILA, A. 1995. «The evolutionary history of *Drosophila buzzatii*. XXVI. Macrogeographic patterns of inversion polymorphism in New World populations». *J. Evol. Biol.* 8: 369-84.
- LEIBOWITZ, A.; SANTOS, M.; FONTDEVILA, A. 1995. «Heritability and selection on body size in a natural population of *Drosophila buzzatii*.». *Genetics* 141: 181-9.
- ROSSI, M. S.; BARRIO, E.; LATORRE, A.; QUEZADA-DIAZ, J. E.; HASSON, E.; MOYA, A.; FONTDEVILA, A. 1996. «The evolutionary history of *Drosophila buzzatii*. XXX. Mitochondrial DNA polymorphism in original and colonizing populations». *Mol. Biol. Evol.* 13: 314-23.
- SANTOS, M.; EISSES, K. T.; FONTDEVILA, A. 1998. «Competition and genotype-by-environment interaction in natural breeding substrates of *Drosophila*: an empirical test to Levine's model?». *Evolution* 53: 175-86.
- LABRADOR, M.; SELEME, M. C.; FONTDEVILA, A. 1998. «The evolutionary history of *Drosophila buzzatii*. XXXIV. The distribution of the retrotransposon Osvaldo in original and colonizing populations». *Mol. Biol. Evol.* 15: 1532-47.
- MARIN, I.; PLATA-RENGIFO, P.; LABRADOR, M.; FONTDEVILA, A. 1998. «Evolutionary relationships among the members of an ancient class of

-
- non-LTR retrotransposons found in the nematode *Caenorhabditis elegans*». 1998. *Mol. Biol. Evol.* 15: 1390-402.
- PANTAZIDIS, A.; LABRADOR, M.; FONTDEVILA, A. 1999. «The retrotransposon *Oswaldo* from *Drosophila buzzatii* displays all structural features of a functional retrovirus». *Mol. Biol. Evol.* 16: 909-21.
- LABRADOR, M.; FARRÉ, M.; UTZET, F.; FONTDEVILA, A. 1999. «Interspecific hybridisation increases transposition rates of *Oswaldo*». *Mol. Biol. Evol.* 16: 931-7.
- FANARA, J. J.; FONTDEVILA, A.; HASSON, E. 1999. «Oviposition preference and life history traits in cactophilic *Drosophila koepferae* and *D. buzzatii* in association with their natural hosts». *Evolutionary Ecology* 13: 173-90.
- RODRIGUEZ-TRELLES, F.; ALARCON, L.; FONTDEVILA, A. 2000. «Molecular evolution and phylogeny of the *buzzatii* complex (*Drosophila repleta* group): a maximum-likelihood approach». *Mol. Biol. Evol.* 17: 1112-22.
- LAAYOUNI, H.; SANTOS, M.; FONTDEVILA, A. 2000. «Toward a physical map of *Drosophila buzzatii*: use of random amplified polymorphic DNA polymorphisms and sequence-tagged site landmarks». *Genetics* 156: 1797-816.
- LAAYOUNI, H.; HASSON, E.; SANTOS, M.; FONTDEVILA, A. 2003. «The evolutionary history of *Drosophila buzzatii*. xxxv. Inversion polymorphism and nucleotide variation in different regions of the second chromosome». *Mol. Biol. Evol.* 20: 931-44.
- SANTOS, M.; IRIARTE, P. F.; CÉSPEDES, W.; BALANYÀ, J.; FONTDEVILA, A.; SERRA, L. 2004. «Swift laboratory thermal evolution of wing shape (but not size) in *Drosophila subobscura* and its relationship with chromosomal inversion polymorphism». *J. Evol. Biol.* 17: 841-55.
- FONTDEVILA, A. 2005. «Hybrid genome evolution by transposition». *Cytogenetics and Genome Research* 110: 49-55.
- SANTOS, M.; FERNANDEZ-IRIARTE, P.; CÉSPEDES, W.; BALANYÀ, J.; FONTDEVILA, A.; SERRA, L. 2005. «Temperature-related genetic changes in laboratory populations of *Drosophila subobscura*: Evidence against simple climatic-based explanations for latitudinal clines». *The American Naturalist* 165: 258-73.
- MORAN, T.; FONTDEVILA, A. 2005. «Phylogeny and molecular evolution of the *Drosophila hydei* subgroup (*Drosophila repleta* group) inferred from the *Xanthine dehydrogenase* gene». *Molecular Phylogenetics and Evolution* 36: 695-705.