

## **POLIMORFISME NUCLEOTÍDIC I CANVIS ADAPTATIUS RECENTS**

MONTSERRAT AGUADÉ

*Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona.*

Adreça per a la correspondència: Montserrat Aguadé. Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona. Diagonal, 645. 08028 Barcelona.  
Adreça electrònica: *maguade@ub.edu*.

### **RESUM**

En observar els individus d'una espècie es detecten característiques que els fan estar especialment adaptats al medi biòtic i abiòtic en què es troben. La selecció natural és la força motriu dels canvis que donen lloc a noves adaptacions (selecció positiva o adaptativa) i és també responsable del manteniment de les adaptacions ja existents (selecció negativa o purificadora). Destriar els canvis adaptatius dels no adaptatius ha estat un objectiu important dels estudis evolutius. L'anàlisi de la variabilitat nucleotídica en les poblacions actuals pot contribuir a identificar gens o regions del genoma en les quals s'hagin produït canvis adaptatius en la seva història més recent. L'increment de freqüència d'una mutació avançada afecta el nivell i el patró de la variabilitat en les zones adjacents a la diana de la selecció. L'empremta produïda per l'acció recent de la selecció natural permet inferir-ne l'acció. Tanmateix, la detecció que en una regió del genoma s'ha produït recentment un canvi adaptatiu constitueix l'inici d'una cursa de llarg recorregut per entendre l'adaptació en el nivell molecular.

**Paraules clau:** variabilitat nucleotídica, adaptació, selecció positiva, arrossegament selectiu, rastreig genòmic.

### **NUCLEOTIDE POLYMORPHISM AND RECENT ADAPTIVE EVENTS**

#### **SUMMARY**

Individuals of any species exhibit some characteristics that render them especially adapted to their biotic and abiotic environment. Natural selection is the driving force of new adaptations (positive or adaptive selection), and it is also responsible for the maintenance of existing adaptations (negative or purifying selection). Disentangling adaptive from non-adaptive changes constitutes an important and long standing question in evo-

lutionary biology. The analysis of nucleotide variation in extant populations can contribute to the identification of genes and genomic regions that have suffered adaptive changes in their most recent evolutionary history. The fixation of an advantageous mutation affects the level and pattern of variation at sites closely linked to the target of selection. The recent action of natural selection can thus be inferred through the footprint left on linked nucleotide variation. Detecting target genes of recent positive selection constitutes the first, though very important, step toward understanding adaptation at the molecular level.

**Key words:** nucleotide variation, adaptation, positive selection, selective sweep, genome scan.

L'evolució biològica comporta canvis en les característiques dels organismes al llarg del temps i fa, per tant, referència a canvis heretables. Alguns canvis evolutius constitueixen una resposta envers el repte que poden suposar per a la supervivència dels individus d'una espècie els canvis en el seu ambient biòtic i abiòtic com, per exemple, l'adquisició de tolerància a altes concentracions d'un contaminant. Aquests canvis impliquen una millor adaptació al nou ambient i s'anomenen *canvis adaptatius*. Com ja va proposar Darwin el 1859, la *selecció natural* és la força motriu dels canvis que donen lloc a noves adaptacions (selecció positiva o adaptativa), i és també responsable del manteniment de les adaptacions ja existents (selecció negativa o purificadora). Tanmateix, no tots els canvis evolutius són adaptatius i, per tant, altres factors com la *deriva genètica* (canvi aleatori de les freqüències gèniques) en poden ser els responsables. Cal remarcar que perquè hi hagi selecció natural no solament ha d'existir variabilitat genètica subjacent a la variabilitat fenotípica, sinó que els individus que presenten els diversos fenotips han de diferir en la capacitat de sobreviure i reproduir-se, és a dir, en la seva eficàcia biològica.

Destriar els canvis adaptatius dels no adaptatius ha estat un objectiu important en els estudis evolutius, i s'ha abordat a diversos nivells, que van des de l'organísmic fins al molecular. Tanmateix, aquesta tasca

no és fàcil perquè sovint es desconeixen les relacions entre fenotip, genotip i eficàcia biològica. A continuació, es presentarà com l'anàlisi de la variabilitat nucleotídica en les poblacions actuals pot contribuir a identificar gens o regions del genoma en les quals s'hagin produït canvis adaptatius en la seva història més recent.

## VARIABILITAT NUCLEOTÍDICA, SELECCIÓ NATURAL I DERIVA GENÈTICA

En comparar seqüències de gens específics —o de genomes complets— procedents d'individus, ja siguin de la mateixa espècie o d'espècies diferents, es detecten diferències nucleotídiques (vegeu la figura 1). Aquestes diferències constitueixen un subconjunt molt reduït de totes les mutacions que s'han donat en la història evolutiva del llinatge corresponent: són aquelles que han perdurat des que s'originaren per mutació. Algunes d'aquestes mutacions hauran assolit una freqüència del 100 % i es trobaran, per tant, en tots els individus de l'espècie (canvis fixats) contribuint a la *divergència* o variabilitat interespecífica. En canvi, les altres mutacions que han perdurat hauran assolit freqüències inferiors al 100 %, establiran les diferències entre individus de la mateixa espècie i contribuiran al *polimorfisme* o variabilitat intraespecífica.

El nivell i el patró de la variació que perdura al llarg del temps és el resultat de la història evolutiva de la població o espècie, història que inclou tant els esdeveniments estocàstics associats al procés evolutiu (deriva genètica) com els possibles esdeveniments selectius i els canvis demogràfics. La variabilitat nucleotídica observada en les seqüències actuals conté, per tant, informació sobre el passat evolutiu de la població estudiada o espècies comparades. Per aquest motiu, la comparació de seqüències de DNA a escala intraespecífica i interespecífica pot informar-nos sobre el paper que han tingut les diferents forces evolutives en l'evolució de les regions estudiades i, alhora, pot contribuir a la identificació de canvis nucleotídics adaptatius.

L'aproximació clàssica per detectar l'acció de la selecció natural mitjançant la comparació de seqüències de DNA es fonamenta en models teòrics de genètica de poblacions (Hartl i Clark, 2007). Aquests models permeten fer prediccions sobre el nivell i el patró de variació esperat en absència i en presència de selecció positiva. Les prediccions en absència de selecció positiva es ba-

sen en la teoria neutralista de l'evolució molecular proposada per Kimura a finals dels anys seixanta (Kimura 1980, 1983; Aguadé, 2001) i en el desenvolupament posterior de la teoria de la coalescència (Hudson, 1990; Aguadé *et al.*, 2004). Les prediccions en presència de selecció incorporen el model de selecció direccional positiva (Hartl i Clark, 2007) i a escala intraespecífica es basen en el model desenvolupat per Maynard-Smith i Haigh (1974). Aquest model estudia l'efecte de la fixació d'una mutació selectivament avantatjosa sobre la variabilitat neutra a les posicions adjacents a la diana de la selecció (efecte d'autoestopista).

## HIPÒTESI NEUTRALISTA DE L'EVOLUCIÓ MOLECULAR

Segons la teoria neutralista de l'evolució molecular, la majoria de les mutacions que segreguen les poblacions i es fixen al llarg de l'evolució són selectivament neutres, és a dir, no afecten l'eficàcia biològica. Conseqüentment, el seu destí, ja sigui la pèrdua o la fixació, està regit per l'atzar (deriva genètica). És fàcil visualitzar aquest efecte estocàstic com l'efecte de mostrejar un nombre finit de gàmetes en cada generació, que, per a organismes diploides, serà igual a  $2N$ , amb  $N$  com a nombre d'individus. Quan la grandària de la població roman constant al llarg de les generacions ( $N_1 = N_2 = N_3 = \dots = N_t$ ) s'estableix un equilibri entre l'aportació de variació a la població per mutació i la seva pèrdua per deriva genètica (equilibri deriva-mutació), i el polimorfisme i la divergència són dues vessants del mateix procés. A més, en absència de selecció positiva i en l'equilibri deriva-mutació els nivells de polimorfisme i de divergència estaran correlacionats perquè ambdós depenen de la taxa d'aparició de les mutacions neutres. Cal recordar que les mutacions selectivament

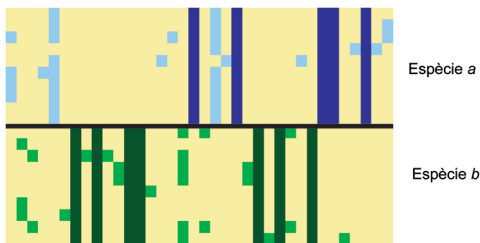


FIGURA 1. Representació esquemàtica de la variabilitat nucleotídica en una regió *alfa* del genoma en les espècies *a* i *b*. Cada línia correspon a la seqüència d'un individu diferent i cada columna a una posició nucleotídica variable en el conjunt de les dues espècies. La variant ancestral en cada posició es representa en groc i les variants derivades en diferents colors: blau clar, variants polimòrfiques en l'espècie *a*; blau fosc, variants fixades en l'espècie *a*; verd clar, variants polimòrfiques en l'espècie *b*; verd fosc, variants fixades en l'espècie *b*.

deletèries són eliminades per acció de la selecció direccional negativa o purificadora, per la qual cosa no contribueixen als canvis fixats i generalment tampoc als canvis polimòrfics. Les posicions nucleotídiques, gens o regions genòmiques que presenten un major percentatge de mutacions deletèries presentaran una menor taxa de mutació neutra i, per tant, evolucionaran més lentament i proporcionalment presentaran menys polimorfisme (Kimura, 1980; Hartl i Clark, 2007). D'aquesta manera, si per l'acció diferencial de la selecció purificadora el nivell de divergència en una regió *alfa* fos tres vegades inferior al d'una regió *beta*,

s'esperaria que el nivell de polimorfisme a la primera regió també fos tres vegades inferior que a la segona.

## EFFECTE DELS CANVIS ADAPTATIUS RECENTS SOBRE LA VARIABILITAT NEUTRA

En poblacions finites, part de les mutacions que confereixen un avantatge selectiu als seus portadors, és a dir, que incrementen la seva eficàcia biològica, es perden per atzar, de manera que no contribueixen al canvi evolutiu. Són les mutacions avantatjoses les que arriben a fixar-se en la població, i aquelles que es mantenen amb freqüències apreciables les que donen lloc a noves adaptacions i, alhora, afecten els nivells i els patrons de la variació neutra. Per facilitar la comprensió de l'efecte d'autoestopista proposat per Maynard-Smith i Haigh (1974), es considerarà inicialment un escenari de selecció direccional positiva en què: a) la població en la qual es dona la mutació avantatjosa que arribarà a la fixació és una població en què s'ha assolit l'equilibri deriva-mutació per a la variació nucleotídica neutra, i b) la mutació s'origina en una regió del genoma que no recombinava, per exemple, el DNA mitocondrial. La mutació avantatjosa incrementarà ràpidament de freqüència fins a assolir la fixació (vegeu la figura 2). Donada l'absència de recombinació, tota la molècula s'hereta com una unitat, per la qual cosa no únicament es fixarà la variant nucleotídica que confereix l'avantatge selectiu, sinó que ho farà l'*haplotip* o seqüència concreta en la qual s'originà la mutació (vegeu la figura 2). Això implica que juntament amb la mutació avantatjosa també es fixen totes aquelles variants neutres que es troben al mateix *haplotip*. Maynard-Smith i Haig anomenaren *efecte d'autoestopista* l'efecte que té una mu-

### ARROSSEGAMENT SELECTIU

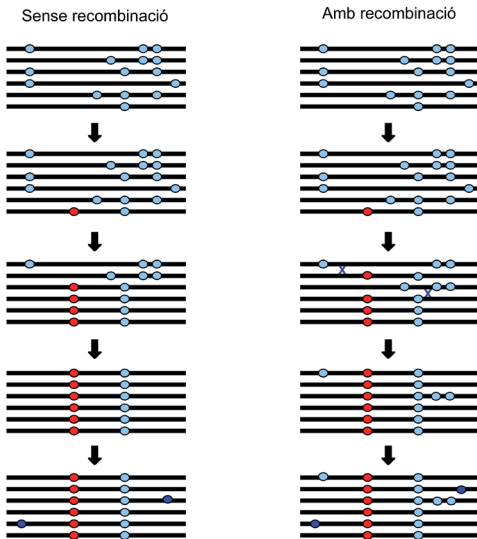


FIGURA 2. Representació esquemàtica de l'efecte sobre la variabilitat nucleotídica de la fixació d'una mutació avantatjosa —arrossegament selectiu complet— en absència i en presència de recombinació. Cada línia correspon a una seqüència. La variabilitat resultant de mutacions neutres sorgides abans i després de l'esdeveniment selectiu es representa en blau clar i blau fosc, respectivament. La mutació avantatjosa que arriba a la fixació es representa en vermell. Els esdeveniments recombinatoris es representen com creus.

tació avantatjosa sobre la variabilitat neutra en zones adjacents, de la mateixa manera que el destí del viatge d'un autoestopista —variabilitat neutra— està condicionat pel conductor del vehicle —mutació avantatjosa. Aquest efecte s'anomena també *arrossegament selectiu* i *escombrada selectiva*.

L'efecte d'autoestopista és específic de *locus*, de manera que en la situació anterior de no-recombinació aquest efecte s'estén a tota la molècula, però no afecta la resta de molècules (cromosomes) que constitueixen el genoma. En zones del genoma amb recombinació (vegeu la figura 2), la regió afectada no serà tota la molècula en què es troba la diana de la selecció, sinó una regió al seu voltant. En ser l'arrossegament el resultat de l'associació entre la mutació avantatjosa i les variants presents a l'haplotip en què es donà, es pot entendre que l'associació es trenqui per recombinació més fàcilment en el cas de les variants més allunyades. Si considerem taxes de recombinació diferents i una mateixa distància envers la diana de la selecció, serà més probable que l'associació s'hagi trencat com més elevada sigui la taxa de recombinació. Altrament, la longitud de la regió afectada també

serà major com més gran sigui l'avantatge selectiu de la mutació favorable, ja que el temps de fixació  $i$ , per tant, també la probabilitat d'esdeveniments recombinatoris en aquesta fase, disminueix en augmentar l'avantatge selectiu.

L'efecte de l'escombrada selectiva sobre el nivell i el patró de la variació neutra en les zones adjacents a la diana de la selecció és transitori. La variabilitat neutra a la regió afectada es recuperarà per mutació i amb el temps es tornarà a assolir el mateix nivell i patró de variació que hi havia abans de l'esdeveniment selectiu, és a dir, es tornarà a assolir l'equilibri deriva-mutació. Per tant, hi haurà un període relativament curt en el qual l'empremta deixada sobre la variabilitat neutra serà detectable. Això comporta que els estudis basats en dades de polimorfisme o variabilitat intraespecífica permetin detectar únicament esdeveniments selectius recents. Tant en espècies com *Drosophila melanogaster*, que tenen un temps de generació curt i una elevada grandària poblacional, com en espècies amb un major temps de generació però una menor grandària poblacional, com l'espècie humana, s'estaria parlant d'esdeveniments selec-

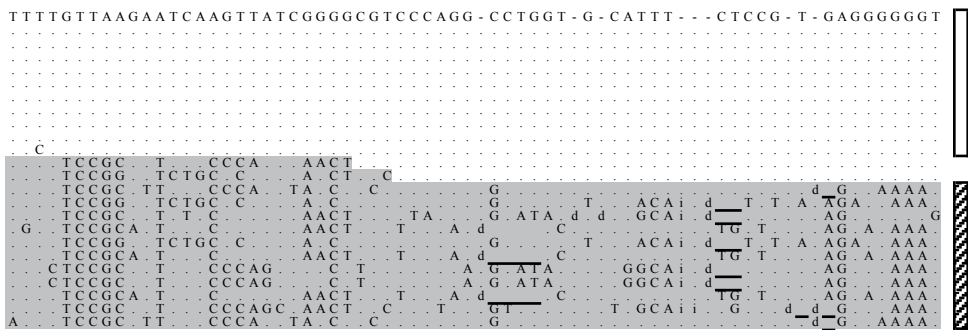


FIGURA 3. Estructuració haplotípica resultant de la presència d'un haplotip amb molt poca variabilitat i de freqüència intermèdia en la població estudiada (modificat a partir de Rozas *et al.*, 2001). Cada línia correspon a la seqüència d'un individu diferent i cada columna a una posició nucleotídica variable. Un punt indica el mateix nucleòtid que a la primera seqüència; d\_, deleció de diversos nucleòtids. El rectangle blanc a la dreta indica l'haplotip amb poca variació i el rectangle ratllat indica un conjunt d'haplotips amb un nivell normal de variabilitat.

tius ocorreguts en les darreres desenes de milers d'anys.

Les mutacions avantatjoses que assoleixen la fixació deixen una empremta diferent de la que deixen aquelles que no han arribat a fixar-se —*escombrada selectiva completa* i *escombrada selectiva parcial*, respectivament. Altrament, l'efecte sobre el nivell i el patró de variació pot tenir diverses manifestacions en funció del temps transcorregut des de l'esdeveniment selectiu. Entre els efectes de les escombrades selectives completes es poden destacar la reducció del nivell de polimorfisme, l'excés de variants a baixa freqüència en la zona més propera a la diana de la selecció i l'amortiment d'aquestes manifestacions en allunyar-s'hi. En el cas de les escombrades selectives parcials aquestes alteracions afecten únicament el subconjunt (haplotip o classe al·lèlica derivada) amb la mutació avantatjosa. En aquest cas, és especialment destacable la presència d'un haplotip amb baixa variabilitat (l'haplotip derivat), malgrat la seva freqüència relativament elevada en la població (vegeu la figura 3) i la forta estructuració haplotípica que en resulta. Aquesta estructuració decau en augmentar la distància a la diana de la selecció (vegeu la figura 4), de mane-

ra similar a com decau l'empremta de les escombrades completes.

## APROXIMACIONS PER DETECTAR ESDEVENIMENTS SELECTIUS RECENTS EN L'ERA POSTGENÒMICA

L'aproximació clàssica per detectar canvis adaptatius ha intentat maximitzar les possibilitats de detecció en concentrar l'estudi en un gen o conjunt de gens per la seva implicació en caràcters adaptatius. Els gens implicats en processos biològics com la resposta immunitària, la reproducció, la quimiorrecció i la tolerància a factors abiòtics han estat considerats gens candidats perquè la seva variació hagi estat modelada per la selecció natural positiva o adaptativa.

La disponibilitat de la seqüència del genoma complet d'una espècie i el desenvolupament en l'era postgenòmica de tècniques d'alt rendiment per a la seqüenciació de DNA han facilitat l'aproximació de gens candidats i han permès una nova aproximació per detectar l'empremta de canvis adaptatius recents en les seqüències de

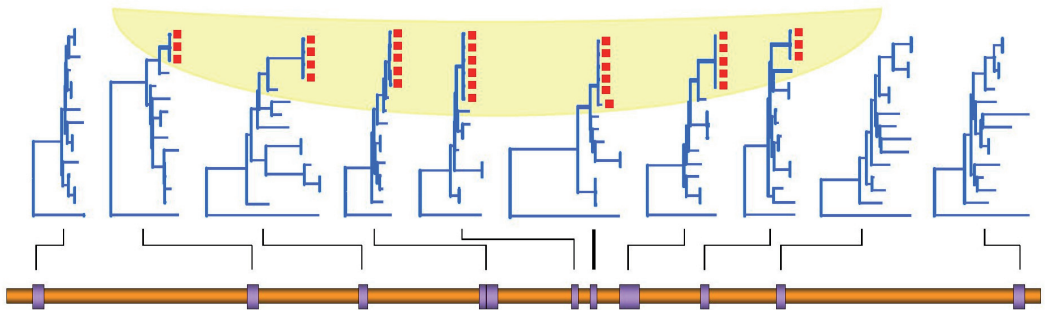


FIGURA 4. Representació esquemàtica de com la forta estructuració haplotípica decau amb la distància a la possible diana de la selecció en un arrossegament selectiu parcial. Arbres filogenètics amb múltiples seqüències d'una espècie (branques curtes) i una única seqüència d'una espècie propera (branca llarga a la part inferior de cada arbre) per a diversos fragments al llarg de la regió estudiada (modificat a partir de Quesada *et al.*, 2003). El nombre de seqüències idèntiques o quasi idèntiques (quadrats petits) i la forta estructuració haplotípica resultant decau des dels fragments centrals cap als situats als extrems de la regió estudiada.

DNA. L'aproximació de gens candidats per identificar possibles dianes de la selecció continua vigent i, a vegades, s'utilitza també per validar els mètodes emprats per detectar esdeveniments selectius recents i per desenvolupar-ne de nous. En l'era postgenòmica, aquesta aproximació s'ha pogut estendre, d'una banda, a múltiples gens implicats en un mateix caràcter possiblement adaptatiu i, de l'altra, més enllà de les espècies model clàssiques. En qualsevol cas, aquesta aproximació té limitacions perquè es fonamenta en el coneixement previ de la funció dels gens i en el fet que la característica estudiada hagi estat adaptativa en el passat recent o llunyà de l'espècie.

L'estudi de la *persistència de la lactasa* en l'home constitueix un exemple de l'aproximació de gens candidats. Aquest tret fa referència a la persistència de l'enzim que hidrolitza la lactosa, el sucre de la llet dels mamífers, més enllà de l'època de lactància. Aquesta característica presenta una elevada freqüència en poblacions africanes de ramaders i en la població escandinava. Aquesta elevada freqüència i la capacitat que confereix aquest tret per utilitzar una nova font d'energia en societats ramaderes fan que el gen que codifica la lactasa sigui un gen candidat d'haver patit un canvi adaptatiu recent com a resposta a la disponibilitat del nou recurs alimentari. Estudis d'aquest gen en la població fina han permès identificar una possible diana de la selecció en aquesta població i la nova variant ha estat sotmesa a estudis funcionals. A més, en aquesta població l'estudi de la variabilitat nucleotídica ha posat de manifest la baixa variabilitat de l'allel amb la novetat funcional i la conseqüent estructuració haplotípica, patró coincident amb l'esperat en el cas d'una escombrada selectiva parcial. En les diverses poblacions ramaderes estudiades a l'Àfrica s'ha trobat un patró similar de variació en aquest gen, si bé les possibles dianes de la

selecció difereixen entre poblacions. Aquesta observació és compatible amb esdeveniments selectius independents en cadascuna d'aquestes poblacions. Altrament, l'edat inferida per a aquests esdeveniments selectius en les poblacions africanes donaria suport al caràcter adaptatiu del tret en societats en les quals la domesticació de bestiar i l'inici de la ramaderia hagués afegit la llet animal com a possible recurs alimentari de l'espècie humana (Tishkoff *et al.*, 2008).

Els avenços associats als projectes genòmics han fet possible una aproximació alternativa a la de gens candidats. En contraposició a l'aproximació clàssica, que va del gen candidat a l'anàlisi de la seva variabilitat per detectar l'empremta del possible esdeveniment selectiu, la nova aproximació s'inicia amb la detecció de l'empremta d'un possible esdeveniment selectiu en la variabilitat nucleotídica d'una regió i continua envers la identificació del gen candidat. Aquesta aproximació, que estudia la variabilitat nucleotídica en un nombre elevat i no esbiaixat de regions del genoma o fins i tot en tot el genoma (*genome scan* o *rastreig genòmic*), té el potencial d'identificar dianes de canvis adaptatius que resultaven imprevisibles.

## **RASTREIG GENÒMIC, CANVIS DEMOGRÀFICS I SELECCIÓ POSITIVA**

Els estudis de polimorfisme a escala genòmica permeten quantificar el nivell de variació al llarg dels diferents cromosomes (vegeu la figura 5) i obtenir mesures informatives sobre la freqüència de les variants als llocs polimòrfics i sobre l'associació entre aquestes. L'interès rau a detectar regions la variabilitat de les quals presenti una desviació que no es pugui explicar en absència de selecció positiva. En poblacions de

grandària constant, s'utilitza el model neutre estàndard per detectar aquestes desviacions.

La detecció de l'empremta deixada pels canvis nucleotídics adaptatius es veu dificultada en aquelles poblacions allunyades de l'equilibri deriva-mutació com a conseqüència de canvis demogràfics en la seva història recent. Aquesta dificultat sorgeix perquè l'efecte dels canvis demogràfics sobre el nivell i el patró de variació pot ser similar a l'efecte dels esdeveniments selectius. Així, una davallada important de la grandària poblacional pot produir una empremta similar a la d'una escombrada selectiva completa, és a dir, davallada en el nivell de variació i excés de variants a baixa freqüència. Ignorar la història demogràfica pot conduir, per tant, a inferències errònies sobre l'acció de la selecció positiva. Els estudis *multilocus* i de rastreig genòmic fan

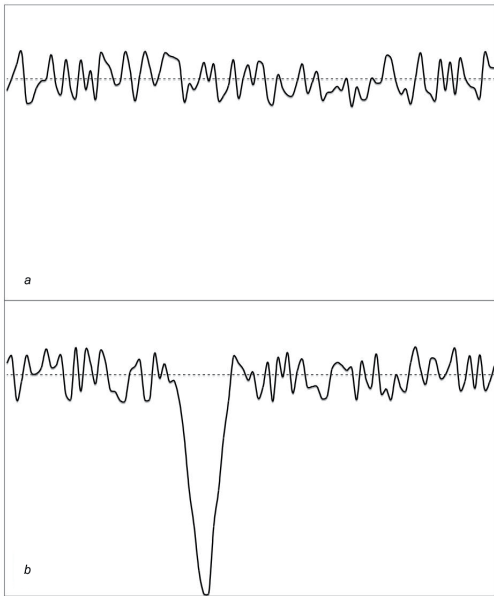


FIGURA 5. Variació en el nivell de polimorfisme nucleotídic al llarg d'una regió genòmica amb recombinació en la qual la variació reflecteix l'efecte de l'atzar (a) i en una regió amb una davallada local del nivell de polimorfisme que no pot ser explicada per aquest efecte (b).

possible diferenciar-ne els efectes, ja que els canvis demogràfics, a diferència dels canvis selectius, tenen un efecte sobre totes les regions del genoma.

En algunes espècies i poblacions, els estudis de polimorfisme a escala genòmica han permès desenvolupar un model senzill per explicar la seva història demogràfica recent. En el cas de poblacions europees de *D. melanogaster*, per exemple, s'ha pogut ajustar un model senzill de coll d'ampolla de la variabilitat detectada en regions no codificadores (Stephan i Li, 2006), model que és, a més, consistent amb dades biogeogràfiques sobre la recent expansió d'aquesta espècie des de l'Àfrica. En altres espècies, com per exemple *Arabidopsis thaliana*, no ha estat possible trobar un model demogràfic senzill que sigui consistent amb les dades de polimorfisme, molt possiblement a causa de la major complexitat de la història demogràfica d'aquesta espècie (Schmid *et al.*, 2005; Nordborg *et al.*, 2005).

La disponibilitat d'un model demogràfic permet utilitzar-lo per obtenir prediccions sobre el nivell i el patró de variació en absència de selecció i, per tant, per detectar regions la variabilitat de les quals no pugui ser explicada únicament mitjançant la història demogràfica de la població. Aquestes regions esdevenen regions candidates per a posteriors estudis, que poden conduir a la identificació de la possible diana de la selecció positiva i a la seva validació des del punt de vista funcional.

## CONSIDERACIONS FINALS

En aquesta visió simplificada de com la comparació de seqüències permet fer inferències basades en models sobre l'acció de la selecció positiva, s'ha destacat la transitorietat de la distorsió generada en el nivell i el patró de la variació neutra en zones adja-



cents a la diana de la selecció. S'ha destacat també que l'extensió de la zona afectada depèn de la magnitud de la taxa de recombinació i de l'avantatge selectiu de la mutació que ha incrementat de freqüència. Aquestes característiques fan que en incrementar el temps transcorregut des de la fixació —o l'increment de freqüència— de la mutació avantatjosa i, en disminuir el seu avantatge selectiu, l'empremta esdevingui menys discernible. D'aquesta manera, aquesta aproximació és òptima per detectar la fixació (o increment de freqüència) relativament recent de mutacions amb un fort avantatge selectiu. Cal afegir que les prediccions presentades es basen en un model selectiu en el qual la mutació avantatjosa és de nou origen, és a dir, que és present en un únic gàmeta dels  $2N$  que passen a la generació següent. Recentment, s'han desenvolupat models en els quals la freqüència inicial de la mutació avantatjosa és superior perquè és tractada com una mutació ja present a la població que, com a conseqüència d'un canvi ambiental, ha passat de ser neutra a ser avantatjosa. L'empremta produïda per la fixació —o l'increment de freqüència— d'una d'aquestes mutacions (*soft sweep* o *escombrada suau*) és molt més feble i, per tant, més difícil de detectar que la produïda per una mutació de nou origen (*hard sweep* o *escombrada forta*).

La detecció del fet que recentment s'ha produït un canvi adaptatiu en una regió del genoma constitueix l'inici del camí per entendre l'adaptació en el nivell molecular. Aquest camí té un llarg recorregut i condueix a un objectiu més ambiciós, que és comprendre l'adaptació en el nivell de l'organisme. En identificar un gen com a diana de la selecció, sovint se'n desconeix la funció, la qual cosa dificulta entendre el perquè del canvi adaptatiu. En aquest sentit esdevenen, doncs, necessaris, estudis funcionals de les diverses variants (ancestrals i

derivades), així com de la seva possible relació amb diferents fenotips. La cursa per comprendre el procés adaptatiu és una cursa llarga i plena d'etapes difícils que requereix una aproximació des de múltiples vessants.

## BIBLIOGRAFIA

- AGUADÉ, M. (2001). «Evolució molecular. El rellotge de la vida». *Mètode*, 28: 33-35.
- AGUADÉ, M.; ROZAS, J.; SEGARRA, C. (2004). «Inferring the action of natural selection from DNA sequence comparisons: data from *Drosophila*». A: MOYA, A.; FONT, E. [ed.]. *Evolution: from molecules to ecosystems*. Oxford: Oxford University Press: 11-19.
- DARWIN, C. (1998). *L'origen de les espècies*. Barcelona: Edicions 62.
- HARTL, D. L.; CLARK, A. G. (2007). *Principles of population genetics*. 3a ed. Sunderland: Sinauer Ass.
- HUDSON, R. R. (1990). «Gene genealogies and the coalescent process». *Oxf. Surv. Evol. Biol.*, 7: 1-44.
- KIMURA, M. (1980). «Teoría neutralista de la evolución molecular». *Investigación y Ciencia*, 40: 46-55.
- (1983). *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- MAYNARD-SMITH, J.; HAIGH, J. (1974). «The hitch-hiking effect of a favourable gene». *Genet. Res.*, 23: 23-35.
- NORDBORG, M.; HU, T. T.; ISHINO, Y.; JHAVERI, J.; TOOMAJIAN, C.; ZHENG, H.; BAKKER, E.; CALABRESE, P.; GLADSTONE, J.; GOYAL, R.; JAKOBSSON, M.; KIM, S.; MOROZOV, Y.; PADHUKASAHASRAM, B.; PLAGNOL, V.; ROSENBERG, N. A.; SHAH, C.; WALL, J. D.; WANG, J.; ZHAO, K.; KALBFLEISCH, T.; SCHULZ, V.; KREITMAN, M.; BERGELSON, J. (2005). «The pattern of polymorphism in *Arabidopsis thaliana*». *PLoS Biol.*, 3: e196.
- QUESADA, H.; RAMÍREZ, U. E.; ROZAS, J.; AGUADÉ, M. (2003). «Large-scale adaptive hitchhiking upon high recombination in *Drosophila simulans*». *Genetics*, 165: 895-900.
- ROZAS, J.; GULLAUD, M.; BLANDIN, G.; AGUADÉ, M. (2001). «DNA variation at the *rp49* gene region of *Drosophila simulans*: Evolutionary inferences from an unusual haplotype structure». *Genetics*, 158: 1147-1155.
- SCHMID, K. J.; RAMOS-ONSINS, S.; RINGYS-BECKSTEIN, H.; WEISSHAAR, B.; MITCHELL-OLDS, T. (2005). «A multilocus sequence survey in *Arabidopsis thaliana* reveals a genome-wide departure from a neutral model of DNA sequence polymorphism». *Genetics*, 169: 1601-1615.

- STEPHAN, W.; LI, H. (2007). «The recent demographic and adaptive history of *Drosophila melanogaster*». *Heredity*, 98: 65-68.
- TISHKOFF, S. A.; REED, F. A.; RANCIARO, A.; VOIGHT, B. F.; BABBITT, C. C.; SILVERMAN, J. S.; POWELL, K.; MORTENSEN, H. M.; HIRBO, J. B.; OSMAN, M.; IB-RAHIM, M.; OMAR, S. A.; LEMA, G.; NYAMBO, T. B.; GHORI, J.; BUMPSTEAD, S.; PRITCHARD, J. K.; WRAY, G. A.; DELOUKAS, P. (2007). «Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe». *Nat. Genet.*, 39: 31-40.