

COM GENS TAN SEMBLANTS GENEREN MORFOLOGIES TAN DIVERSES? EL PAPER CLAU DE LA GENÈTICA DEL DESENVOLUPAMENT I LA GENÒMICA COMPARADA EN LA VISIÓ DARWINIANA DE L'EVOLUCIÓ

JAUME BAGUÑA

Departament de Genètica, Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Jaume Baguña. Departament de Genètica, Universitat de Barcelona. Diagonal, 645. 08028 Barcelona.
Adreça electrònica: *jbaguna@ub.edu*.

RESUM

D'ençà que Darwin (i Wallace) van formular la teoria de l'evolució per selecció natural, les relacions entre el desenvolupament embrionari i l'evolució morfològica han estat, llevat d'un breu període inicial, de mútua i absoluta ignorància. D'ençà de la dècada dels setanta, la biologia molecular i, molt especialment, la genètica del desenvolupament, la genòmica comparada i *l'evo-devo* (evolució i desenvolupament) han capgirat completament el panorama. Els gens controlen el desenvolupament i els canvis a escala genètica són el motor de la variació morfològica. D'altra banda, i contràriament al pensament evolutiu canònic, el nombre i tipus de gens són molt semblants en tots els animals, solen ser funcionalment equivalents i s'expressen en llocs i temps molt diversos al llarg del desenvolupament. Si gens i proteïnes estan conservats, la variació ha de venir necessàriament dels canvis en les seqüències cisreguladores que controlen on i quan s'expressen els gens. L'estudi d'aquestes regions de control i la seva integració i evolució en xarxes complexes de regulació gènica és el nou paradigma per a una teoria genètica de l'evolució morfològica. Aquesta nova visió és més propera al concepte bàsic de *unitat de tipus amb modificacions* de Darwin, que als postulats bàsics de la síntesi moderna neodarwiniana.

Paraules clau: evolució, genètica del desenvolupament, *evo-devo*, cisregulació, xarxes gèniques.

HOW CAN SO SIMILAR GENES PRODUCE SUCH DIFFERENT MORPHOLOGIES? THE KEY ROLE OF DEVELOPMENTAL GENETICS AND COMPARATIVE GENOMICS IN THE DARWINIAN VIEW OF EVOLUTION

SUMMARY

Since Darwin (and Wallace) put forward the theory of evolution by natural selection, embryonic development and morphological evolution experienced, except for an early sunny spell, an absolute disregard to each other. Since the 1970s, Molecular Biology, and namely Developmental Genetics, Comparative Genomics and, later on, Evo-Devo, have changed for ever this odd situation. Embryonic development is controlled by genes and genetic changes are the base of morphological evolution. Moreover, at variance to canonical evolutionary thinking, genes are similar in class and number among animals, are functionally equivalent, and are expressed at multiple places and times along development. The conservation of genes and proteins requires that morphological variation stems from cis-regulatory changes controlling when and where genes are expressed. The analysis of these regulatory regions, how they interconnect forming complex gene regulatory networks, and how they evolve in time to account for morphological variation represent a new paradigm to set up a new genetic theory of morphological evolution. Interestingly, this new paradigm falls closer to Darwin's 'unity of type with modification' than to some basic postulates of the neodarwinian Modern Synthesis.

Key words: evolution, developmental genetics, evo-devo, cis-regulation, gene regulatory networks.

LA TEORIA DE L'EVOLUCIÓ DE DARWIN I L'EMBRIOLOGIA

Quatre idees bàsiques

La teoria de l'evolució per selecció natural (Darwin i Wallace, 1858; Darwin, 1859) va introduir un mecanisme extremadament persuasiu i explicatiu de l'evolució morfològica i funcional (adaptació) de les espècies al seu entorn i de l'evolució en general. *L'origen de les espècies* (Darwin, 1859) es pot dividir en dues grans parts. En la primera, Darwin argumenta a favor de l'evolució dels éssers vius. Ho fa ajuntant dos grans conceptes: *unitat de tipus*, basat en semblances i homologies, com a prova d'un avantpassat

comú, i *condicions d'existència*, és a dir, modificacions, diferències, adaptacions a l'entorn. Per a Darwin totes les formes de vida a la Terra —arbres i flors, cucs i mosques, balenes i humans— vénen d'avantpassats comuns. Aquests avantpassats (ja extingits) serien morfològicament prou diferents dels seus descendents moderns. Com més propers en el temps estiguin l'avantpassat i els descendents, més semblants seran morfològicament (p. ex., humans i ximpanzés). Com més llunyans en el temps, més diferents seran (p. ex., humans i ratolins, o humans i qualsevol espècie de peixos). Això es reflecteix en la classificació jeràrquica dels éssers vius en espècies, gèneres, famílies, etc. (la classificació linneana), que conforma l'anomenat *arbre de la vida*.

En la segona part, la més important i innovadora del llibre, Darwin es preguntà com i per què al llarg del temps les espècies han divergit entre si fins a generar la diversitat biològica actual. Com és ben sabut, la seva proposta fou que la competència ecològica (l'anomenada *lluita per l'existència*) entre els individus de les poblacions fa que aquells que presenten algun avantatge tinguin més probabilitat de sobreviure i, per tant, de donar més descendents que la mitjana, descendents que heretaran aquest avantatge. En altres paraules, en poblacions en què hi ha variació (els individus difereixen entre si), si aquestes variacions s'hereten i aquests individus produeixen més descendència que la mitjana, hi ha selecció natural. La selecció natural, doncs, duu el canvi evolutiu en la direcció d'una millor adaptació a les condicions locals. En resum, la competència per la supervivència genera selecció natural i aquesta explica les adaptacions i, en conseqüència, el canvi evolutiu.

Un concepte clau de la teoria darwiniana, font de no poques polèmiques passades i presents, és el gradualisme; és a dir, que el canvi evolutiu és lent i a petites passes (gradual). El gradualisme de Darwin deriva del seguit d'observacions tretes del seu viatge al *Beagle*, dels nombrosos exemples de selecció artificial, de les dificultats (*L'origen de les espècies* té un capítol sencer titulat «Difficulties on theory») per explicar l'aparició i evolució d'òrgans extremadament perfectes i complexos (el seu exemple fou l'ull), i d'un cert sentit comú. Setanta anys més tard, el gradualisme fou sancionat per la teoria sintètica, i ha estat sempre contraposat a la munió de teories de caire saltacionista, macromutacional, etc. des de Bateson (1894) fins a avui dia. Darwin mai no menystingué, però, la possibilitat de canvis qualitius de gran abast com a font de variació. Coneixia variacions en el nom-

bre de segments i vèrtebres de determinats animals (canvis merístics), canvis relativament grans en la selecció artificial de gossos, i acceptà els exemples, ja coneguts en el seu temps, de canvis heterocrònics (progenesi i neotènia), i els qualificava de «gradualisme retrospectiu». Per a Darwin tots aquests canvis eren, però, rars (heterocronies), o canvis possibles no viables en la natura (les races de gossos o la majoria dels canvis merístics esmentats). D'altra banda, Darwin sabia i, contràriament al que sovint es diu, acceptava, que la taxa de canvi evolutiu no era constant, i que períodes de canvi ràpid s'alternaven amb altres de canvi més lent.

LA CONNEXIÓ EMBRIOLOGIA-EVOLUCIÓ (1830-1890)

Malgrat l'èxit immediat que tingué la teoria de Darwin entre la comunitat científica, és ben sabut que hi havia tres incògnites o «forats» que en dificultaven la comprensió. En primer lloc, d'on surt i com surt la variació dins d'una població. En segon lloc, com s'hereta aquesta variació. I finalment, com la variació altera (canvia) la morfologia. Avui dia sabem que les variacions darwinianes són bàsicament (encara que no únicament) mutacions en el material hereditari que donen lloc a canvis en la morfologia de l'embrió i l'adult sobre les quals la selecció natural actuarà i produirà adaptació i evolució (vegeu la figura 1). En temps de Darwin, res no se sabia del material hereditari i (fora del, malauradament desconegut, treball de Mendel de 1865) res no se sabia dels mecanismes de l'herència. L'únic que hi havia eren dades del desenvolupament embrionari (embriologia) i la percepció que la variació es produïa al llarg d'aquest procés i donava lloc a variacions en els adults

subjectes de selecció natural. A més, els avenços en anatomia comparada, emprats inicialment en formes adultes, s'havien estès a l'embriologia i havien donat lloc al naixement de l'embriologia comparada.

Per a Darwin, el desenvolupament embrionari es convertí en la millor prova a favor dels canvis de forma en l'evolució. Així, les semblances (homologies) morfològiques eren prova d'un avantpassat comú, una guia per a una classificació més racional dels éssers vius i un mètode molt eficaç per inferir les relacions filogenètiques entre tàxons actuals i extingits. Un paràgraf de *L'origen de les espècies* ho reflecteix clarament: «Els embrions d'organismes diferents d'una mateixa classe són sovint extraordinàriament semblants: no hi ha millor exemple que el referit per Agassiz, el qual, en haver-se oblidat d'etiquetar els embrions d'alguns animals vertebrats, no fou

ja capaç de saber si eren de mamífer, au o rèptil». I en una carta al seu amic Asa Gray li diu: «Al meu entendre, l'embriologia és, de lluny, la millor prova a favor del canvi morfològic». Els dos exemples històrics més citats sobre el bon lligam entre embriologia i evolució són la correcta classificació dels ascidis com a urocordats o procordats, i no com a molluscs sense closca, i la dels cirrípedes (agllans de mar o peus de cabra) com a crustacis, i no com a molluscs, com havia fet Cuvier (Gilbert, 2003). En ambdós casos fou la comparació entre fases larvàries el que donà la clau.

Aquests i molts altres exemples transformaren l'embriologia comparada en una embriologia evolutiva. Sota les seves premisses semblava possible establir les connexions entre diferents grups d'organismes basant-se en la cerca d'homologies (semblances), bé entre els organismes adults, bé,

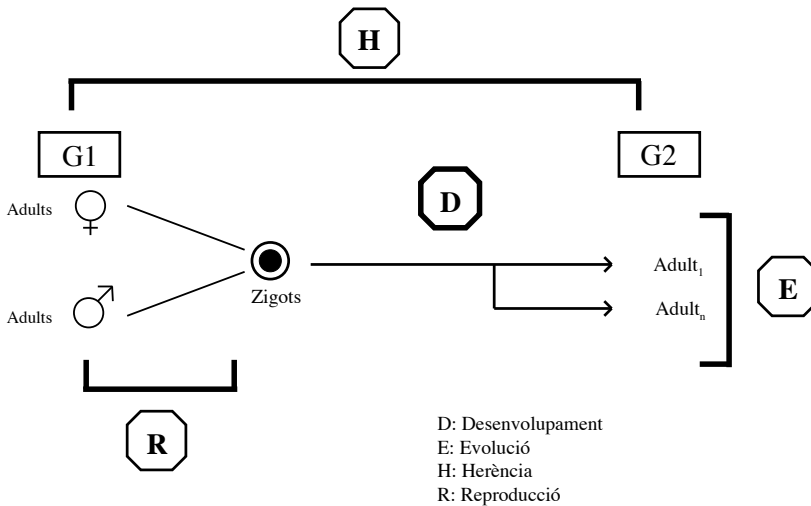


FIGURA 1. Representació esquemàtica de les relacions entre desenvolupament (D), evolució (E), herència (H) i reproducció (R) en el pas d'una generació (G1) a la següent (G2) en una població d'individus d'una espècie. Les diferències entre genotips unides a les variacions produïdes al llarg del desenvolupament (genotípiques o no) donen lloc a les diferències fenotípiques dels embrions i adults subjectes a selecció (evolució, E). Han calgut més de cent cinquanta anys, des de von Baer, Darwin i Mendel, per arribar a tancar satisfactòriament aquest cercle clau de relacions en la biologia.

com en els dos exemples anteriors, entre els seus embrions o larves. D'aquí s'esperava arribar a una classificació racional dels éssers vius, a establir les principals etapes evolutives —tal com, explícitament, va fer Haeckel (1866), amb la seva peculiar llei biogenètica— o, fins i tot, a deduir els mecanismes de transformació evolutiva.

LA DESCONNEXIÓ (1890-1950)

El somni durà poc. Per al sistema darwinianà, basat en el principi d'un origen monofilètic per a tot el regne animal, la determinació de semblances degudes al fet de compartir un avantpassat (homologies) era la clau per establir lligams entre els diferents grups, actuals i extingits. La determinació d'homologies es revelà, però, molt més complicada del que s'esperava (encara ho és avui dia) i derivà molt sovint en debats totalment estèrils. El problema bàsic era com arribar a saber si estructures semblants eren derivades d'un ancestre comú que ja les tenia o eren fruit de la convergència adaptativa. Un segon problema provenia del fet que la mera comparació entre els processos embrionaris de grups propers no donava pràcticament cap pista sobre els possibles mecanismes de transformació entre aquests. La raó d'aquest fracàs era el desconeixement total dels mecanismes de producció de les variacions i dels mecanismes hereditaris. El 1894, Bateson reblà el clau sobre el taüt de l'embriologia comparada amb dues frases: «els debats sobre les homologies en la morfologia embrionària no són més que baralles inútils i sofisticades» i «el mètode embriològic ha fracassat pel que fa a determinar els mecanismes de l'evolució». Alhora, demanà buscar fets d'una altra mena.

Ja sense Darwin (1809-1882), l'embriologia evolutiva desaparegué a finals del segle XIX.

Alhora, l'embriologia comparada restà restringida a uns pocs laboratoris, mentre que nasqué l'anomenada *embriologia experimental*, que dominarà la biologia del desenvolupament fins als anys seixanta del segle XX. L'embriologia experimental plantejà entendre els mecanismes del desenvolupament embrionari de manera operacional; és a dir, manipulant els embrions. En emprar diferents grups d'organismes, aquesta disciplina cercava més les diferències entre aquests que expliquessin les diferències de la morfologia embrionària i adulta que no les semblances, com pretenia l'embriologia evolutiva.

EL RESULTAT: UNA EVOLUCIÓ AMB GENÈTICA PERÒ SENSE DESENVOLUPAMENT, I UN DESENVOLUPAMENT SENSE GENÈTICA I SENSE EVOLUCIÓ (1930-1970)

El redescobriments de les lleis de Mendel el 1900 significà una nova davallada del darwinisme i certificà el divorci quasi total entre embriologia i evolució. D'una banda, almenys en una primera etapa, les variacions trobades (ara anomenades *mutacions*) eren grans, qualitatives, molt allunyades de les microvariacions, de caire quasi quantitatiu, que postulava el gradualisme darwinianà. D'altra banda, l'embriologia experimental centrà els seus estudis en les etapes inicials del desenvolupament i, en concret, en el zigot i en com els «factors» citoplasmàtics presents en aquest es distribuïen diferencialment en l'espai i el temps per «control·lar» la formació dels diferents teixits i òrgans. Amb l'honrosa excepció de T. Boveri, tots els embriòlegs consideraven el nucli cel·lular (on hi ha els cromosomes... i els gens) irrellevant i, en conseqüència, els gens també.

En les dues primeres dècades del segle xx, l'avenç imparabile de la genètica mendeliana produí la unió definitiva entre genètica i evolució i el triomf inqüestionable de la teoria de l'evolució de Darwin per selecció natural. En primer lloc, la variació demostrà ser en la majoria de casos de tipus quantitatiu, continu, i els canvis generats, petits. En segon lloc, Wright, Fisher i Haldane, entre altres, fusionaren les idees de Darwin sobre selecció natural i les troballes de Mendel i altres sobre com els caràcters passen (s'hereten) de pares a fills en una descripció matemàtica de l'estructura genètica de les poblacions i de com canvia al llarg de les generacions. Era la denominada *síntesi moderna* dels anys trenta. Per als genètics de poblacions, la forma dels organismes, o fenotip, era una traducció directa de la seva informació hereditària o genotip. I el canvi al llarg de les generacions s'explicava pel canvi d'una variant al·lèlica d'un gen per una altra. La selecció natural actuava canviant la freqüència dels gens en la propera generació segons l'aptitud (*fitness*) dels fenotips en la generació precedent. Segons aquesta visió, el coneixement de la naturalesa dels gens i la seva expressió era innecessari; el que comptava eren els canvis en la freqüència dels gens en les poblacions que permetien explicar la importància de determinades variants al·lèliques de determinats gens o grups de gens per produir les exquisides adaptacions de cada espècie al seu entorn natural. En aquestes condicions, saber com es generen els caràcters (més o menys adaptatius) al llarg del desenvolupament tenia molt poc interès. I en honor a la veritat, els embriólegs no sabien res de com els gens controlen el desenvolupament. El corollari d'aquesta història és l'absència de qualsevol referència al desenvolupament embrionari en l'anomenada *síntesi moderna de l'evolució*.

Una reflexió final. Si el desenvolupa-

ment, separat de la genètica i de l'evolució, restà orfe, l'evolució sense el desenvolupament quedà coixa. La síntesi moderna presentava força llacunes. D'una banda, el desconeixement de la naturalesa dels gens i el seu mode d'acció era absolut. D'altra banda, el desconeixement de com els gens (genotip) controlaven la formació dels caràcters (fenotip) al llarg del desenvolupament els amagava una informació clau de com es genera la variació. Finalment, si bé la síntesi moderna era molt adequada per explicar l'evolució dins de les poblacions (adaptacions o microevolució), no tenia cap resposta per al que la gent pensa i es pregunta quan es parla d'evolució: l'origen i evolució dels grans fílums, l'aparició de nombroses novetats evolutives (esquelets, ales, cervell, ulls, plomes...) i, irònicament, el tema principal del llibre de Darwin: l'origen de les espècies.

EL RETORN (I REVENJA) DEL DESENVOLUPAMENT: LA GENÈTICA DEL DESENVOLUPAMENT (1960-1990)

El gir conceptual que permet unir genètica i desenvolupament prové de dos descobriments clau de la biologia del segle xx. El primer és la publicació del model de la doble hèlix del DNA per part de Watson i Crick (1953), que va focalitzar els processos genètics en l'estructura del DNA i va permetre de cop unir herència, reproducció, desenvolupament i evolució. El segon és el model de l'operó de Jacob i Monod (1961) que, per primer cop, demostra com la diferenciació bacteriana a curt termini és regulada mitjançant el control de l'expressió gènica. Els mateixos autors van fer extensiu aquest model de regulació al control de l'expressió gènica durant el desenvolupament

d'organismes pluricel·lulars (Monod i Jacob, 1961).

La genètica del desenvolupament. Mutagènesi a gran escala en organismes model

El gran salt qualitatiu que uneix definitivament la genètica i el desenvolupament en la genètica del desenvolupament es produeix en les dècades dels setanta i vuitanta, en introduir els anomenats *organismes model* i, molt especialment, la inducció i anàlisi de milers de mutacions que alteren el seu desenvolupament. La mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* i el nematode *Caenorhabditis elegans* pel que fa als animals, i *Arabidopsis thaliana* pel que fa als vegetals, van subministrar una munió de mutants que permeteren identificar, mapar i analitzar els efectes en el desenvolupament de milers de gens, investigar les seves jerarquies i interaccions i demostrar el paper clau d'alguns d'aquests en establir els eixos axials corporals, els fulls germinals i els primordis dels principals òrgans i teixits.

Amb aquestes eines, la dècada dels setanta inicià la primera edat d'or de la genètica del desenvolupament. Es determinaren els anomenats *programes genètics* de nombrosos processos del desenvolupament. S'entén per *programa genètic* el desplegament temporal i espacial de grups de gens per generar una morfologia concreta. Com a exemples importants cal esmentar els gens materns i zigòtics que controlen la determinació dels eixos corporals (anteroposterior i dorsoventral) i la formació de segments en *Drosophila* (Nüsslein-Volhard i Wieschaus, 1980), els gens que intervenen en el patró de desenvolupament de la vulva en *C. elegans* (Ferguson *et al.*, 1987), i els gens que determinen el patró embrionari inicial en *Arabidopsis* (Jürgens *et al.*, 1991). A

aquests primers exemples els segueix una allau de dades sobre els gens, blocs de gens i xarxes de gens implicats en la gènesi, entre molts altres, del mesoderma, el sistema nerviós, la musculatura, la cresta neural, la formació d'apèndixs i extremitats, etc. L'anàlisi comparada d'aquests programes mostra propietats invariants importants com la jerarquia, la combinatòria, la retroalimentació (*feedback*) positiva o negativa, els efectes de llindar d'activació o repressió i la repressió diferencial. L'acció conjunta d'aquestes propietats ha permès definir les anomenades *xarxes reguladores de gens* (*gene regulatory networks* o GRN; Davidson, 2006), que són el conjunt de gens (des de vint fins a cinc-cents) amb totes les seves interconnexions conegudes, que intervenen, per exemple, en la determinació del mesoderma i l'esquelet en l'erició de mar o la determinació dorsoventral d'estructures (mesoderma-sistema nerviós-epidermis-estructures extraembriònaries) en *Drosophila*.

Un efecte intel·lectualment devastador de la genètica del desenvolupament i la genòmica comparada: la caixa d'eines (*genetic toolkit*) del desenvolupament és molt semblant en tots els organismes

A mitjan dècada dels vuitanta s'inicia la segona edat d'or en genètica del desenvolupament que, a finals de la dècada dels noranta, culminà amb la unió entre la genètica del desenvolupament i l'evolució: *l'evo-devo*. El seu origen és la introducció de tècniques de biologia i genètica molecular, desenvolupades des dels inicis dels setanta, en l'estudi dels gens del desenvolupament detectats per mutagènesi. L'aïllament, seqüenciació i manipulació fan dels gens entitats fisicoquímiques que es poden identificar, analitzar, i caracteritzar i releguen el gen, com a ens abstracte (detectable solament

en encreuaments) a la genètica de la transmissió i a la genètica de poblacions. Alhora es desenvolupen mètodes per detectar el lloc i el temps d'expressió dels gens, tant en l'mRNA com en les proteïnes. Aplicades inicialment als organismes model, aquestes tècniques es mostren igualment eficaces en qualsevol organisme.

El resultat és una allau de dades de les quals es desprèn un fet inesperat, sorprenent i de gran abast que mai ningú no havia predit: la majoria de gens del desenvolupament identificats i caracteritzats en *Drosophila* i *C. elegans* presenten gens homòlegs en els altres animals, des dels anèl·lids i mol·luscs fins als vertebrats. Les seves seqüències (la part codificant) són sovint similars i les seves expressions espacial i temporal també semblants, si no idèntiques. L'exemple més notable és l'agrupament de gens *Hox*, detectats primer en *Drosophila* i més tard en pràcticament tots els animals. Aquest grup de gens té un paper clau a l'hora de definir la posició al llarg de l'eix anteroposterior (AP) del cos, fet que implicava que la seva funció ancestral era ja aquesta i s'havia transmès d'avantpassats a descendents al llarg de gairebé sis-cents milions d'anys d'evolució. A més dels gens *Hox*, altres gens i grups de gens conservats es trobaren controlant altres eixos corporals i la formació d'apèndixs, òrgans i teixits diversos en grups d'organismes filogenèticament distants.

La sorprenent conservació dels gens principals del desenvolupament (*genetic toolkit*, Carroll *et al.*, 2005) al llarg de l'escala filètica suggerí d'immediat una conservació en el programa de desenvolupament. Aquesta conservació era anàloga a la unitat de tipus darwiniana per a la morfologia. Ara bé, l'evident diversitat morfològica entre tàxons demanava, malgrat aquesta gran conservació genètica, l'existència de variacions al llarg del temps, en els llocs d'expressió, de quantitat de producte i d'interaccions

amb altres gens, i entre els gens homòlegs de tàxons diversos. Altrament, no s'hauria produït evolució. Aquestes variacions produïrien al llarg del desenvolupament diferències morfològiques i funcionals entre tàxons sobre les quals la selecció natural operaria adaptant els organismes a l'entorn i generant l'enorme biodiversitat passada i present. D'aquestes premisses surt l'argument bàsic de l'evolució i el desenvolupament, o *evo-devo*: si l'evolució és canvi en la morfologia, i si la morfologia surt del desenvolupament embrionari, ja que els gens i les xarxes de gens controlen el desenvolupament embrionari, entendre com els gens han evolucionat és la clau per entendre l'evolució morfològica (per a referències generals, vegeu Baguña i García-Fernàndez, 2003).

LA PARADOXA DE L'EVO-DEVO: COM GENS TAN SEMBLANTS DONEN LLOC A MORFOLOGIES TAN DIVERSES?

De simple paradoxa a paradoxa múltiple

El fet que el desenvolupament embrionari de mosques, cucs i humans fos controlat per gens molt semblants era contrari, en principi, al sentit comú embriològic. I era contrari també al pensament canònic de la síntesi moderna, basat essencialment en la variació en les regions codificants dels gens, molts dels quals es creia que serien nous o molt diferents entre espècies allunyades.

Aquesta paradoxa augmentà més encara amb les dades de la genòmica comparada. En primer lloc, el nombre creixent de genomes sencers seqüenciats demostrà que era fals el postulat que el nombre de gens codificants seria proporcional a la complexitat

TAULA 1. Nombre de gens i complexitat, deduïts de la seqüenciació total de genomes i del nombre de tipus cel·lulars diferenciats

Espècie	Grup	Nombre de gens	Tipus cel·lulars
<i>Unicel·lulars</i>			
<i>Escherichia coli</i>	Bacteris	4.400	1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Llevats	6.340	1
<i>Pluricel·lulars (animals)</i>			
<i>Trichoplax adhaerens</i>	Placozous	11.514	4-5
<i>Nematostella vectensis</i>	Cnidaris	18.000	10-12
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Nematodes	18.424	30
<i>Drosophila melanogaster</i>	Artròpodes	13.601	60
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	Equinoderms	27.350	50
<i>Branchiostoma floridae</i>	Cefalocordats	21.900	100-150
<i>Ciona</i> sp.	Urocordats	16.000	100-150
<i>Mus musculus</i>	Cordats	29.000	200-300
<i>Homo sapiens</i>	Cordats	27.000	200-300
<i>Pluricel·lulars (plantes)</i>			
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Angiospermes	25.500	30
<i>Oryza sativa</i>	Angiospermes	50.000	30

Tret, parcialment, de Valentine, 2004.

(es mesuri com es mesuri) dels organismes; és a dir, pocs gens per a esponges, cnidaris i cucs, i cada cop més gens en anar entrant en els vertebrats, per culminar amb màxims en els mamífers i els humans. De nou, la sorpresa fou total. Com mostra la taula 1, tot i que els mamífers (humans inclosos) tenen 25.000-30.000 gens (en bona part procedents de dues duplicacions massives en l'origen dels vertebrats), la majoria d'organismes, incloent-hi els més «inferiors», tenen nombres relativament semblants de gens. Això indica que la creació de nous gens o les duplicacions de gens ja existents, no han estat tan freqüents com es creia. En segon lloc, estudis funcionals entre gens homòlegs pertanyents a fílums molt divergents (*Drosophila* vs. vertebrats; cnidaris vs. *Drosophila*, etc.) han demostrat que són funcionalment equivalents. Així, la proteïna del gen *Pax-6* del ratolí, introduït per transgènesi en *Drosophila*, és capaç d'induir ommatidis (ulls) en aquesta mosca de mane-

ra semblant com ho fa el seu gen homòleg *Eyeless (ey)*, i viceversa. Semblantment, el gen *Achaete-Scute* de cnidaris (*CnASH*), homòleg al corresponent de *Drosophila*, és capaç d'induir òrgans sensorials en *Drosophila*, com ho farien els seus homòlegs propis (Grens *et al.*, 1995). Per a les seqüències codificants això indica un grau de conservació més elevat de l'esperat. Finalment, dades molt recents indiquen que fins i tot els invertebrats anomenats «inferiors», com cnidaris i esponges, tenen gens i famílies de gens que s'expressen en teixits i òrgans de vertebrats que aquests animals no tenen. Així, onze de les dotze famílies de gens *Wnt* dels vertebrats estan presents en cnidaris, en els quals s'expressen en llocs sovint difícilment homologables als dels vertebrats (Kuserow *et al.*, 2005). A més, tot i no tenir estrictament mesoderma, els cnidaris tenen tots els gens mesodèrmics d'organismes més avançats amb mesoderma. Finalment, tot i que les esponges no tenen sistema

TAULA 2. Característiques bàsiques dels gens i els genomes animals segons la síntesi moderna i l'evo-devo

Característica	Síntesi moderna	Evo-devo
Nombre de gens	Molt diferent	Similar
Tipus de gens	Diferents	Semblants
Funcionalitat	No equivalents	Equivalents
Expressió (espai + temps)	Única/poques	Múltiple
Pliotropia	Relacional	Autònoma
Font principal de variació en els gens	Zona codificant	Zona reguladora

nerviós, tenen tot el conjunt de gens que codifiquen les proteïnes dels complexos post-sinàptics (Sakarya *et al.*, 2007).

Un darrer aspecte de la paradoxa vingué dels estudis d'expressió gènica de molts gens del desenvolupament. Segons la genètica clàssica i la genètica de poblacions, la majoria de gens tindrien una funció única, determinada, i actuarien en un lloc i temps precisos en el desenvolupament. Els estudis d'expressió dels gens (per hibridació *in situ* i per immunocitoquímica amb anticossos) mostraren un panorama prou diferent. Tant en *Drosophila* com en *C. elegans*, molts dels gens majors del desenvolupament s'expressaven en múltiples llocs i en temps diferents al llarg del desenvolupament. Aquesta sorprenent troballa s'estengué a altres organismes, de les esponges als humans, i això indicava que era una propietat general dels gens i dels sistemes en desenvolupament.

Una proposta de solució. La pliotropia en mosaic i la gran modularitat de les regions cisreguladores dels gens del desenvolupament

Si el nombre de gens és semblant, si el tipus de gens també, si la part codificant dels gens sembla força conservada i és funcionalment equivalent entre tàxons, i si cada gen del desenvolupament s'expressa en múltiples llocs en el temps i l'espai embri-

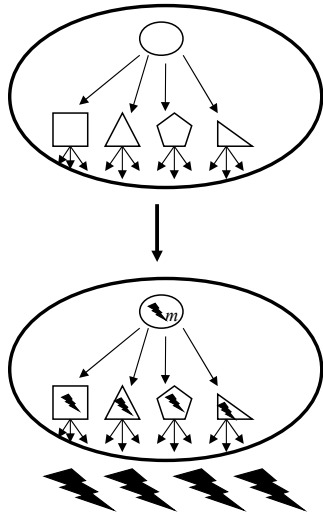
onaris, l'única solució a aquesta paradoxa múltiple (vegeu la taula 2) és que la majoria de la variació s'esdevé en les regions reguladores dels gens; és a dir, aquelles regions responsables de quan, on i amb quina intensitat s'activen els gens.

Com moltes idees clau en biologia, aquesta té també certs precedents. El 1975 King i Wilson compararen seqüències de DNA i proteïnes entre humans i el ximpanzé. En comprovar que són massa semblants per explicar les evidents diferències morfològiques, van suggerir que on cal trobar l'explicació és en canvis menors en la regulació dels gens. Al poc, François Jacob (1977) publicà un treball que esdevingué clàssic, on postulava que més que actuar com un enginyer, creant si cal estructures i peces de nou, l'evolució ha actuat i actua com un adobador potiner (un *bricoleur*, en francès), aprofitant només el que té a mà. Segons Jacob, petits canvis que modifiquen la distribució en l'espai i el temps de les mateixes estructures són suficients per afectar profundament la forma, el funcionament, i la conducta del producte final: l'organisme adult. Aquestes idees lligaven amb un fenomen descrit amb anterioritat, l'abast del qual no va ser entès en el seu temps: la pliotropia en mosaic (Hadorn, 1961). S'entén per pliotropia el conjunt o síndrome d'efectes fenotípics provocats per la mutació en un gen. Els embriòlegs i els genètics clàssics coneixien l'anomenada *pliotropia relacional* o *no autònoma*, resultant de les nombroses in-

teraccions entre teixits i òrgans al llarg del desenvolupament. Si a causa de mutacions o de manipulacions experimentals una estructura o teixit del l'embrió no es forma o s'altera, la resta d'estructures que en depenen o hi interaccionen també queden alterades i es produeix una cascada de defectes, sovint fatal; d'aquí la síndrome pliotròpica (vegeu la figura 2a). Ronald A. Fisher, un dels pares de la síntesi moderna, assumia en el seu famós model geomètric que cada mutació afectava potencialment tots els caràcters (pliotropia universal, Fisher, 1930), un supòsit òbviament exagerat. En contraposició, la pliotropia en mosaic o autònoma,

detectada pels primers genètics del desenvolupament, sorgí en observar que la majoria de gens i proteïnes que regulen el desenvolupament actuen independentment en diferents tipus cel·lulars, capes germinals, regions corporals i estadis del desenvolupament. En aquest cas, una mutació en un gen provoca també una síndrome pliotròpica, però molt menor, a causa dels efectes independents del gen mutat en diferents teixits, òrgans o períodes del desenvolupament, i no a causa dels efectes en cascada de la pliotropia relacional (vegeu la figura 2b). Evidentment, la pliotropia en mosaic provoca amb posterioritat efectes pliotròpics

a



b

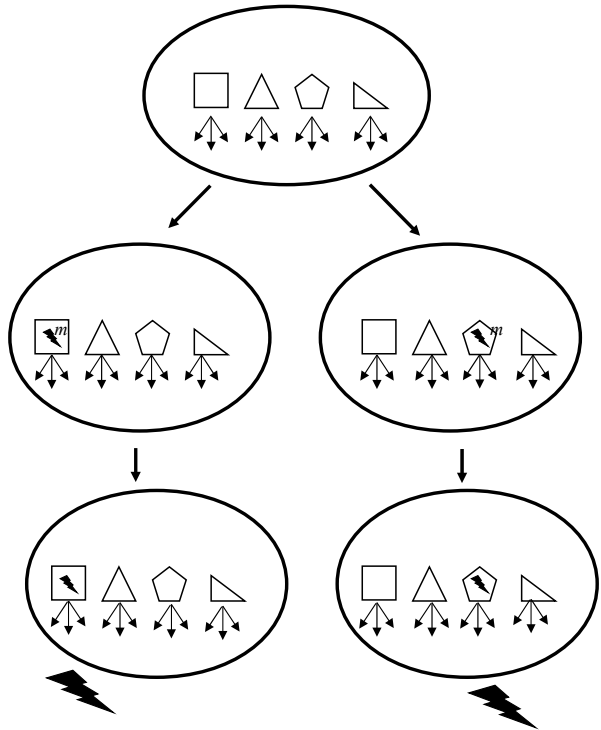


FIGURA 2. Comparació esquemàtica dels efectes de la pliotropia relacional o no autònoma (a) i la pliotropia en mosaic o autònoma (b). Els ovals representen organismes i les figures geomètriques teixits, òrgans o qualsevol estructura que interacciona al llarg del desenvolupament. En la pliotropia relacional (a) una mutació *m* (llamp) en una estructura n'afecta moltes altres indirectament (no autònomament) a causa de les interaccions entre teixits i òrgans, i es produeix una gran síndrome de defectes (llamps grans). En la pliotropia en mosaic la mutació afecta només un dels teixits, òrgans o estructures, i els efectes finals (beneficiosos o no) són molt menors.

relacionals, més restringits, però a partir dels defectes en cada un dels teixits o òrgans alterats.

Aquestes idees es validaren en seqüenciar-se les regions cisreguladores del gens del desenvolupament i en veure com, una a una, dirigeixen l'expressió del gen en llocs molt concrets i diferents l'una de l'altra. Així, el gen *decapentaplegic* (*dpp*) de *Drosophila* és important per determinar el patró dorsoventral de l'embrió, el patró epidèrmic, la morfogènesi de l'intestí i els patrons d'ales, potes i altres apèndixs. La família de gens *Wnt* (*wg* en *Drosophila*) en vertebrats és important per als patrons i la regulació de la somitogènesi, el tub neural i els neuròmers cefàlics, i també en la formació d'extremitats, plomes, pèls, epitelí intestinal i moltes altres estructures. Això es reflecteix en la grandària (diverses quilobases) que ocupen les regions cisreguladores d'aquests gens i d'altres gens del desenvolupament, comparades amb les regions equivalents (inferiors a 1 kb) dels gens implicats en processos fisiològics i cel·lulars generals. Experiments posteriors mostraren que l'expressió específica del gen en un lloc concret depenia exclusivament d'un element cisregulador (*cis-regulatory element* o CRE; revisat a Carroll, 2008) format només per alguns centenars de parells de bases no codificants situades en l'extrem 5' (de vegades en el 3') del promotor del gen (vegeu la figura 3). A part de reflectir la natura alhora conservadora i oportunista de l'evolució, l'expansió de funcions en la zona reguladora sense duplicar els gens explica la «paradoxa» que organismes de molt diferent complexitat emprin un nombre semblant de gens (vegeu la taula 1).

En resum, els gens implicats en el desenvolupament del pla corporal i de la morfologia dels organismes s'expressen en diversos teixits i òrgans i en diferents estadis del desenvolupament i presenten unes regions

reguladores amb multitud d'elements en cis als quals s'uneixen una munió de factors de transcripció. Aquesta estructura modular fa possible un nombre gairebé infinit de combinacions d'elements en cis que graduen l'activitat gènica en el temps, en l'espai i en quantitat, i això impedeix que qualsevol canvi en les seqüències reguladores sigui altament disruptiu. En comparació de les potencialment més deletèries mutacions de la regió codificant, les mutacions en els elements cisreguladors semblen la font més gran de variació morfològica.

ELEMENTS CISREGULADORS (CRE), XARXES GÈNIQUES (GRN) I L'EVOLUCIÓ DE LA FORMA

CRE, morfologia i evolució (més aviat microevolució)

Com podem lligar l'existència de múltiples CRE en les regions reguladores dels gens amb l'evolució morfològica? Per raons evidents, les primeres dades obtingudes (a partir de l'any 2000) es basaren en locus únics. Com a primer pas s'escolliren gens relacionats amb trets morfològics específics. Seguidament, es compararen simultàniament les diferències en un fenotip entre espècies (idealment properes) amb el patró d'expressió del gen en qüestió que controla aquest fenotip. Un exemple d'aquesta aproximació és el possible paper dels gens *bmp4* (*bone morphogenetic protein 4*) i *CaM* (calmodulina) en la regulació de l'alçada, amplada i llargada del bec dels pinsans de les illes Galápagos (Abzhanov *et al.*, 2004, 2006). Les dades revelaren que els becs més allargats (pinsans dels cactus) depenen de nivells alts de *CaM*, i els becs més alts i amples (pinsans de llavors), de nivells elevats de *bmp4*, i viceversa.

Tot i el seu interès, les dades no demostren si els canvis genètics responsables dels diferents nivells d'expressió eren deguts a canvis en les regions reguladores, a canvis en les regions codificants (que donessin més estabilitat a la proteïna) o a canvis en gens reguladors de *CaM* i *bmp4*. Un altre exemple seria el paper de *Notch* i *Distalless* en la formació i les diferències en els ocells pigmentats de les ales de diferents espècies i varietats de papallones (Beldade *et al.*, 2002).

El proper pas endavant implicava estudiar directament les regions reguladores. Dos exemples són paradigmàtics. El primer és la pèrdua de les espines i plaques corporals en els peixos espinosos (*sticklebacks*) d'aigua dolça en comparació de les espècies marines. El gen presumptament responsable, *Pitx1*, no presenta variacions en la regió codificant. Per contra, la regió cisreguladora, que s'activa per formar plaques i espines,

presenta variacions clares que desactiven l'expressió del gen en les varietats d'aigua dolça, mentre les altres regions en cis que activen *Pitx1* en boca, mandíbula i òrgans laterals no presentaven variacions (Shapiro *et al.*, 2006). El segon exemple és l'anàlisi del gen *Prx1* pel que fa a la diferent llargada de les extremitats anteriors entre ratpenats i ratolins. Ja que la comparació de les regions codificants de *Prx1* entre el ratpenat i el ratolí mostrava només dos aminoàcids diferents que no semblaven afectar la funció de la proteïna, Cretekos i col·laboradors (2008) aïllaren un element cisregulador del gen *Prx1* d'un ratpenat (extremitats llargues) i el van substituir per la regió homòloga en embrions de ratolí (extremitats curtes). El ratolí que en resultà tenia un patró diferent d'expressió del gen i les extremitats eren més llargues (no tant com les del ratpenat, però).

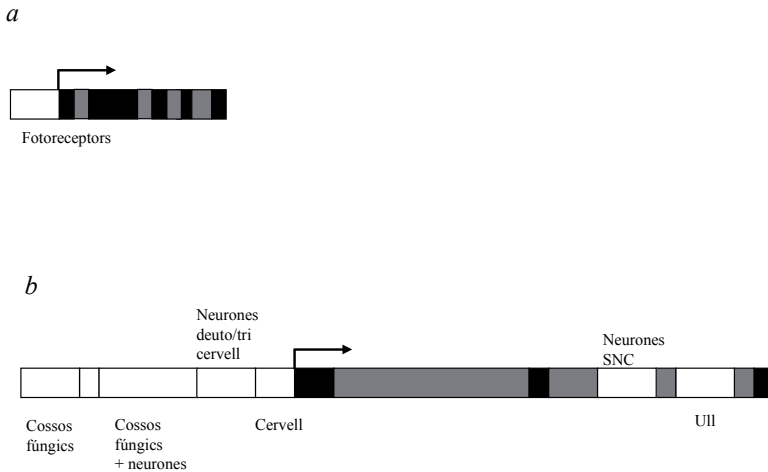


FIGURA 3. *a*) Estructura del locus de la rodopsina en *Drosophila*. Els exons es representen en negre i els introns en gris. L'únic element cisregulador o CRE que controla l'expressió en els fotoreceptors es mostra a l'esquerra de l'inici de la transcripció (sageta). *b*) Estructura del locus del gen *Pax6/Eyeless* de *Drosophila*. Els exons (negre) i els introns (gris) són a la dreta de l'inici de la transcripció (sageta). De les sis regions CRE que controlen l'expressió en diferents regions, quatre estan en 5' (esquerra) i dues en 3' de la part codificant. (Figura modificada de Carroll, 2008.)

Crítiques al paper predominant de les regions cisreguladores

Tot i que els exemples esmentats abans sobre el paper dels CRE en evolució (més aviat microevolució) són prou convincents, han rebut recentment dures crítiques (Hoekstra i Coyne, 2007; Lynch i Wagner, 2008). En primer lloc, tot i admetre la importància dels canvis en les regions reguladores en l'evolució morfològica, aquests autors consideren infundat i prematur l'esbiaixat entusiasme de *l'evo-devo* per aquests canvis. Hoekstra i Coyne (2007) llisten trenta-cinc exemples d'evolució morfològica i fisiològica en què els canvis són a la regió codificant. Cal dir, però, que la immensa majoria es refereixen a canvis en pigmentació, resistència a insecticides i afinitats de l'hemoglobina a l'oxigen; és a dir, poc o gens relacionats amb morfologia. En segon lloc consideren que en els experiments de cisregulació, genotip i fenotip són encara massa allunyats. Per a ells, el test definitiu d'un efecte mutacional, tant de la regió codificadora com de la reguladora, és l'ús de transgènics portadors d'una mutació concreta, en un fons genètic definit, per tal de determinar molt acuradament si afecta el fenotip d'interès, i no tan sols el patró d'expressió del gen. Finalment, critiquen fortament l'argument que unes regions reguladores grans i modulars són l'únic, o el principal, mode d'evitar els efectes negatius de la pliotropia. Per a ells, altres mecanismes, tan o més importants d'evitar-la, són: *a*) l'especificitat de teixit de bona part (un 30 %) dels factors de transcripció, *b*) l'existència de nombroses duplicacions gèniques, com ho proven la doble duplicació en l'origen dels cordats i l'existència de nombroses famílies de gens, i *c*) l'empalmament alternatiu dels RNA, present en un 60 % de gens de ratolí i en el 80 % dels gens humans, que generen una munió de proteïnes semblants però no

idèntiques. A tot això caldria afegir la modularitat (exons) de la regió codificant dels gens i de les proteïnes resultants, i el fet que la barreja d'exons ha demostrat ser un mecanisme poderós per generar variació.

És més que probable que la realitat final sigui una barreja d'ambdós tipus de canvi (és en el percentatge de cada un on hi ha la incògnita). No debades, i tal com deia Jacob (1977), l'evolució és una potinera pragmàtica i ha aprofitat sempre el que tenia a mà.

GRN, morfologia i evolució (de nou, microevolució)

Fins ara hem esmentat exemples de canvis en un o pocs CRE d'un únic gen. Ara bé, cada gen del desenvolupament té múltiples CRE, la qual cosa qual implica que pot ser regulat per una munió de factors de transcripció. Alhora, les proteïnes codificades pels gens del desenvolupament es poden unir també a múltiples CRE de regions reguladores de gens diana. El lligam funcional entre un factor de transcripció (la proteïna d'un gen) i un CRE d'un gen diana (regulat pel primer) és la unitat bàsica estructural de les xarxes de regulació gèniques o GRN (*gene regulatory networks*, Davidson, 2006). En extrapolar aquestes unitats bàsiques a molts factors de transcripció i als molts CRE dels gens del desenvolupament de programes genètics coneguts (p. ex., la segmentació de *Drosophila*, la formació de l'endomesoderma de l'eríç de mar (vegeu la figura 4), el patró dorsoventral de *Drosophila*, les xarxes de la vulva de *C. elegans* i de les tràquees de *Drosophila*, etc.), el resultat són GRN d'un abast molt superior a l'esperat, que generen pliotropismes d'una escala increïble, el significat dels quals no es pot copsar encara. S'ha estimat (Stark *et al.*, 2007) que per a cada un dels seixanta-set factors de transcripció de

Drosophila analitzats hi ha una mitjana de cent vint-i-quatre gens diana. Més gran encara és el nombre de gens diana regulats directament pel factor de transcripció *twist* de *Drosophila*: uns cinc-cents. Entre aquests gens diana hi ha gens implicats en proliferació, migració i morfogènesi, així com una munió de gens que codifiquen factors de transcripció (Sandmann *et al.*, 2007).

Un cop coneguts els gens d'una GRN,

els CRE de cada gen i els lligams (les interaccions o connexions) entre els gens, estarem en condicions d'entendre i, per tant, d'explicar, encara que primàriament, com s'origina una morfologia concreta. Alhora, serem capaços d'explicar com l'alteració d'un gen concret o d'una CRE d'un gen altera la connectivitat de la xarxa i genera els efectes fenotípics coneguts de determinats mutants. I més endavant podrem ge-

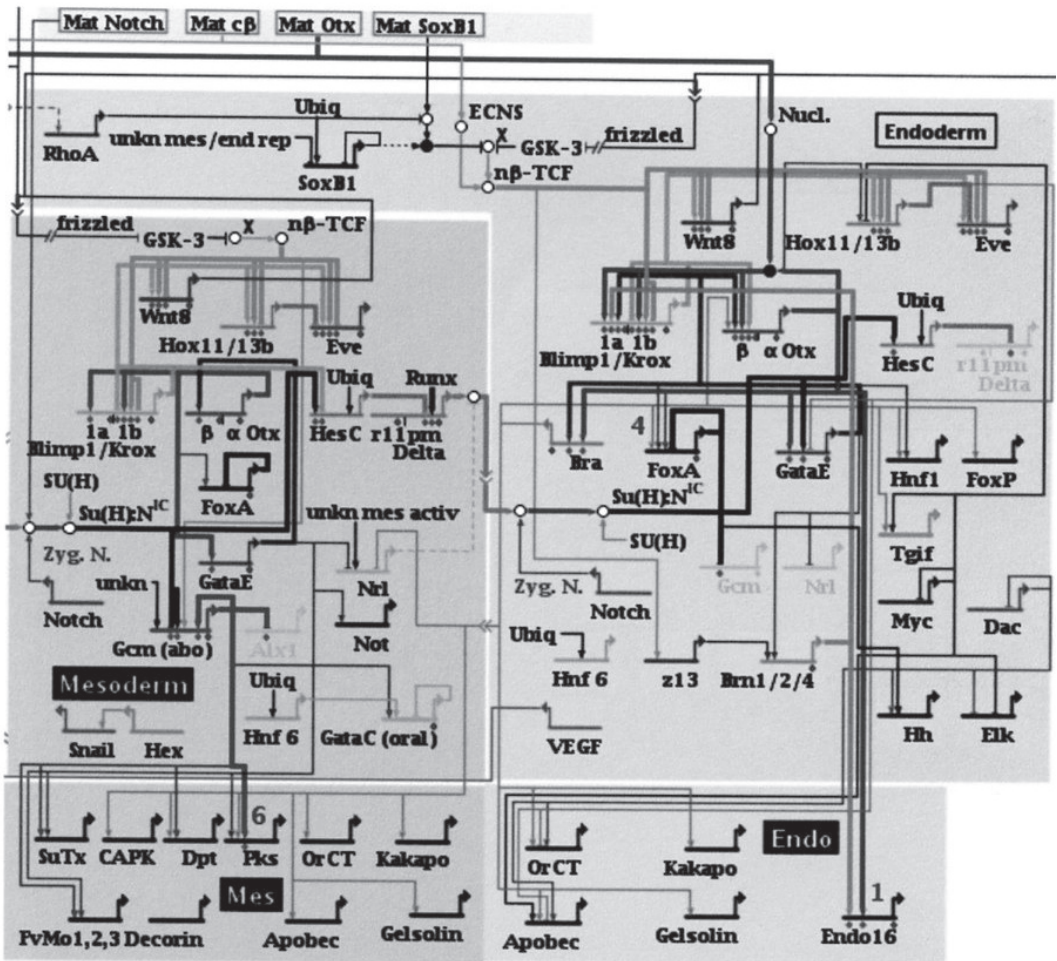


FIGURA 4. Xarxa gènica reguladora (GRN) de la formació de l'endomesoderma en l'embrió de l'erici de mar *Strongylocentrotus purpuratus* (figura adaptada de Davidson, 2006); es representen els gens principals (uns seixanta) amb les seves entrades (zones CRE) i sortides. De dalt a baix es representa la temporalitat de l'activació gènica.

nerar, a voluntat, nous fenotips (la majoria letals o aberrants) introduint noves interaccions entre els elements de la GRN mateixa o introduint gens externs a la GRN. Quins són els mecanismes previsibles en l'evolució de les GRN? Seguint Davidson (2006) i Carroll (2008) cal pensar en: *a*) cooptació de nous factors de transcripció a causa de mutacions en els CRE existents, *b*) cooptació d'elements transposables com a nous CRE, *c*) pèrdues d'unions a factors de transcripció a causa de mutacions en els CRE, i *d*) remodelament dels CRE en canviar el nombre, l'afinitat o la topologia dels llocs d'unió a factors de transcripció. I un paràmetre final clau, avui dia totalment inexplorat, és la genètica de poblacions de la variació i la divergència dels CRE.

El pas conceptual següent serà, un cop sabudes les relacions filogenètiques entre espècies properes i una altra de més llunyana que fes de grup extern (*outgroup*), determinar per a una estructura concreta les GRN homòlogues de cada espècie, estudiar-ne les diferències i tractar de reproduir els canvis que, tot seguint una seqüència coherent, transformin una morfologia en l'altra. En altres paraules, fer evolucionar una GRN en una altra.

GRN i l'origen de les grans innovacions evolutives (macroevolució)

Si difícil és dur a terme el programa abans esbossat per a canvis microevolutius o per a canvis interespecífics, el repte d'arribar a explicar com es van originar i diversificar les grans innovacions evolutives sembla una tasca impossible avui dia. Breument, com es poden inserir el concepte i la realitat de les GRN en aquests processos macroevolutius? A hores d'ara entenem fins a cert punt els patrons de les transformacions de caràcters, els mecanismes de la genètica

de poblacions, els mecanismes moleculars que generen variació i com l'expressió gènica contribueix al desenvolupament dels caràcters morfològics. Com assenyalen Wagner i Larsson (2003), el problema, però, és que no sabem connectar aquestes peces en un continu explicatiu. Si agafem una de les transicions evolutives més conegudes, el pas d'aletes a extremitats en l'origen dels tetràpodes, partim del ferm convenciment d'estar parlant d'estructures homòlogues, d'un bon coneixement paleontològic (tot i que encara incomplet) dels nodes intermedis, i d'un bon coneixement (tot i que prou incomplet encara) dels gens i de les GRN implicades en el seu desenvolupament embrionari. Arribats aquí, com podem saber, però, quines forces selectives van actuar primer i quines després sobre els processos de desenvolupament durant el procés de canvi morfològic al llarg de 15-20 milions d'anys? Sobre la variació de quin (o quins) gens va actuar primer la selecció natural? Quin paper van tenir els imprescindibles canvis correlatius en altres estructures que imposen limitacions funcionals (*tradeoffs*) en l'òptim que pot assolir cada estructura individualment (Marshall, 2003)? I si de l'origen dels tetràpodes passem a la innovació en lletres majors de l'evolució, l'origen dels organismes bilaterals, la situació no és ni tan sols abordable. No hi ha fòssils, l'anatomia comparada està desbordada per les convergències, el coneixement de gens, CRE i GRN és molt incomplet i ni tan sols la filogènia molecular ha posat els investigadors d'acord al cent per cent sobre la naturalesa del primer bilateral (Baguña *et al.*, 2008).

Cal acabar, però, en positiu, i perfilar un programa raonable per als propers 20-30 anys (Koentges, 2008). El primer pas és la síntesi entre filogènia molecular, anatomia comparada i paleontologia. La filogènia molecular permet inferir, tot i que no

encara amb fiabilitat total, les relacions filogenètiques entre clades antics i, sobretot, defineix la polaritat dels canvis (la direccionalitat evolutiva). La paleontologia, juntament amb l'anatomia comparada, ajuden a la reconstrucció dels arbres filogenètics allà on no pot arribar la filogènia molecular i, molt especialment, és determinant per reconstruir els caràcters morfològics existents en els nodes intermedis d'una sèrie evolutiva. Això permet definir el que cal explicar mecanísticament. En una segona etapa, els biòlegs i genètics del desenvolupament han d'identificar les unitats o llinatges bàsics d'informació, l'alteració dels quals duu als canvis morfològics observats. I en una etapa final, els qui podríem anomenar *biòlegs de sistemes* (fusió de genètics del desenvolupament, bioinformàtics, enginyers genètics i biòlegs cel·lulars) haurien d'identificar, a partir de GRN homòlogues, els nusos i els motius principals, haurien d'estudiar-ne la dinàmica *in vivo* i *in vitro* i manipular-ho de manera que tot això permetés recrear al llarg de la vida d'organismes experimentals el que eufemísticament anomenem *canvis clau en evolució*. Un tast prometedor d'aquest programa són els treballs de Davidson i col·laboradors sobre la GRN que dirigeix l'especificació del llinatge esqueletogènic dels micròmers en l'embrió de l'erició de mar (Oliveri *et al.*, 2008) i, sobretot, la comparació de les GRN homòlogues entre l'erició de mar i les estrelles de mar (Hinman i Davidson, 2007), grups que divergiren fa cinc-cents milions d'anys.

RETORNANT A DARWIN

La genètica del desenvolupament primer, la genòmica comparada després i l'*evo-devo* resultant, han canviat profundament la manera d'entendre els mecanismes de producció de variació i l'evolució morfològica.

La caixa negra entre genotip i fenotip que Darwin il·luminà molt feblement amb l'embriologia evolutiva, i que la síntesi moderna va mantenir en la foscor, ha estat finalment il·luminada per la biologia molecular, la genètica del desenvolupament i l'*evo-devo*. Aquesta nova visió ha portat a percebre que els factors de transcripció i les regions cisreguladores arrengrerades en CRE i promotors dels gens del desenvolupament són, en proporció força major que les seves regions codificants, les unitats bàsiques i els elements centrals del canvi evolutiu. Al seu torn, aquestes unitats bàsiques formen part de xarxes de regulació gènica (les GRN) que controlen la formació d'estructures concretes, executen funcions específiques i donen lloc a tipus cel·lulars definits. Aquestes xarxes s'utilitzen diferents vegades i en diferents llocs al llarg del desenvolupament, i s'han cooptat en llocs i temps diferents al llarg de l'evolució. A més, cada gen o component d'una xarxa *a* pot ser reclutat dins d'una nova xarxa *b* per evolució d'un nou CRE que el lliga a un factor de transcripció de la xarxa *b*, i viceversa. Això és el *tinkering*, el «bricolatge» o l'adobador potiner de Jacob (1977), que subministra la variació sobre la qual opera la selecció natural postulada fa cent cinquanta anys per Darwin (i també per Wallace).

La nova visió de l'evolució morfològica i de l'evolució en general és més propera a la que Darwin va albirar amb les seves idees d'unitat de tipus amb modificació que a la visió canònica de la síntesi moderna. Malgrat que coneixia molt poc del desenvolupament i res de l'herència (i de gens), Darwin va entendre el paper clau del desenvolupament en la gènesi de la variació sobre la qual finalment opera la selecció. A més, l'inesperat grau de conservació del nombre i tipus de gens al llarg de l'escala animal i el paper preponderant de les zones cisreguladores, són més propers respectivament a la

unitat de tipus i a la modificació darwinianes que a l'extrema diversificació de gens i a la importància de les regions codificants postulades per la síntesi. En això, el canvi conceptual i el real han estat molt profunds. El que resta, però, suprem, des de Darwin i la síntesi moderna, és el paper de la selecció natural.

BIBLIOGRAFIA

- ABZHANOV, A.; KUO, W. P.; HARTMANN, C.; GRANT, B. R.; GRANT, P. R.; TABIN, C. J. (2006). «The calmodulin pathway and evolution of elongated beak morphology in Darwin's finches». *Nature*, 442: 563-567.
- ABZHANOV, A.; PROTAS, M.; GRANT, B. R.; GRANT, P. R.; TABIN, C. J. (2004). «*Bmp4* and morphological variation of beaks in Darwin's finches». *Science*, 305: 1462-1465.
- BAGUÑA, J.; GARCIA-FERNÁNDEZ, J. [ed.] (2003). *Evolution & Development. Int. J. Dev. Biol. (Special Issue)*, 47: 465-713.
- BAGUÑA, J.; MARTINEZ, P.; PAPS, J.; RIUTORT, M. (2008). «Back in time: a new systematic proposal for the Bilateria». *Phil. Trans. R. Soc. B*, 363: 1481-1491.
- BATESON, W. (1894). *Materials for the study of variation: treated with especial regard to discontinuity in the origin of species*. Londres: MacMillan.
- BELDADE, P.; BRAKEFIELD, P. M.; LONG, A. D. (2002). «Contribution of *Distal-less* to quantitative variation in butterfly eyespots». *Nature*, 415: 315-318.
- CARROLL, S. B. (2008). «Evo-Devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution». *Cell*, 134: 25-36.
- CARROLL, S. B.; GRENIER, J. K.; WEATHERBEE, S. D. (2005). *From DNA to diversity. molecular genetics and the evolution of animal design*. 2a ed. Malden: Blackwell.
- CRETEKOS, C. J.; WANG, Y.; GREEN, E. D.; NISC COMPARATIVE SEQUENCING PROGRAM; MARTIN, J. F.; RASWEILER IV, J. J.; BEHRINGER, R. R. (2008). «Regulatory divergence modifies limb length between mammals». *Genes Dev.*, 22: 141-151.
- DARWIN, C. (1859). *On the origin of species*. Londres: John Murray.
- DARWIN, C.; WALLACE, A. R. (1858). «On the tendency of species to form varieties; and on the perpetuation of varieties and species by natural means of selection». *J. Proc. Linn. Soc. London. Zool.*, 3: 46-50.
- DAVIDSON, E. H. (2006). *The Regulatory genome. Gene regulatory networks in development and evolution*. Amsterdam: Elsevier.
- FERGUSON, E. L.; STERNBERG, P. W.; HORVITZ, H. R. (1987). «A genetic pathway for the specification of the vulval cell lineages of *Caenorhabditis elegans*». *Nature*, 326: 259-267.
- FISHER, R. A. (1930). *The general theory of natural selection*. Oxford: Clarendon.
- GILBERT, S. F. (2003). «The morphogenesis of evolutionary developmental biology». *Int. J. Dev. Biol.*, 47: 467-477.
- GRENS, A.; MASON, E.; MARSH, J. L.; BODE, H. R. (1995). «Evolutionary conservation of a cell fate specification gene: the Hydra *achaete-scute* homolog has proneural activity in *Drosophila*». *Development*, 121: 4027-4035.
- HADORN, E. (1961). *Developmental genetics and lethal factors*. Londres: Methuen & Co Ltd, John Wiley & Sons, Inc.
- HINMAN, V. F.; DAVIDSON, E. H. (2007). «Evolutionary plasticity of developmental gene regulatory network architecture». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 19404-19409.
- HOEKSTRA, H. E.; COYNE, J. A. (2007). «The locus of evolution: Evo Devo and the genetics of adaptation». *Evolution*, 61: 995-1016.
- JACOB, F. (1977). «Evolution and tinkering». *Science*, 196: 1161-1166.
- JACOB, F.; MONOD, J. (1961). «Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins». *J. Mol. Biol.*, 3: 318-356.
- JÜRGENS, G.; MAYER, U.; TORRES RUIZ, R. A.; BERLETH, T.; MISÉRA, S. (1991). «Genetic analysis of pattern formation in the *Arabidopsis* embryo». *Development*, supl. 1: 27-38.
- KING, M. C.; WILSON, A. C. (1975). «Evolution at two levels in humans and chimpanzees». *Science*, 188: 107-116.
- KOENTGES, G. (2008). «Evolution of anatomy and gene control». *Nature*, 451: 658-663.
- KUSEROW, A.; PANG, K.; STURM, C. [et al.] (2005). «Unexpected complexity of the *Wnt* gene family in a sea anemone». *Nature*, 433: 156-160.
- LYNCH, V. J.; WAGNER, G. P. (2008). «Resurrecting the role of transcription factor change in developmental evolution». *Evolution*, 62: 2131-2154.
- MARSHALL, C. R. (2003). «Nomethetism and understanding of the Cambrian "explosion"». *Palaios*, 18: 195-196.
- MONOD, J.; JACOB, F. (1961). «General conclusions—teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation». *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 26: 389-401.
- NÜSSLEIN-VOLHARD, C.; WIESCHAUS, E. (1980). «Muta-

- tions affecting segment number and polarity in *Drosophila*». *Nature*, 287: 795-801.
- OLIVERI, P.; TU, Q.; DAVIDSON, E. H. (2008). «Global regulatory logic for specification of an embryonic cell lineage». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 5955-5962.
- SAKARYA, O.; ARMSTRONG, K. A.; ADAMSKA, M.; ADAMSKI, M.; WANG, I.; TIDOR, B.; DEGNAN, B. M.; OAKLEY, T. H.; KOSIK, K. S. (2007). «A post-synaptic scaffold at the origin of the animal kingdom». *PLoS ONE*, 2: e506.
- SANDMANN, T.; GRARDOT, C.; BREHME, M.; TONGPRASIT, W.; STOLE, V.; FURLONG, E. E. (2007). «A core transcriptional network for early mesoderm development in *Drosophila melanogaster*». *Genes Dev.*, 21: 436-449.
- SHAPIRO, M. D.; MARKS, M. E.; PEICHEL, C. L.; BLACKMAN, B. K.; NERENG, K. S.; JONSSON, B.; SCHLUTER, D.; KINGSLEY, D. M. (2006). «Genetic and developmental basis of evolutionary pelvic reduction in three-spine stickleback». *Nature*, 439: 1014.
- STARK, A.; LIN, M. F.; KHERADPOURT, P. [et al.] (2007). «Discovery of functional elements in 12 *Drosophila* genomes using evolutionary signatures». *Nature*, 450: 219-232.
- VALENTINE, J. W. (2004). *On the origin of phyla*. Chicago, Londres: The University of Chicago Press.
- WAGNER, G. P.; LARSSON, H. C. E. (2003). «What is the promise of developmental evolution? III. The crucible of developmental evolution». *J. Exp. Zool.*, 300B: 1-4.
- WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. (1953). «Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acids». *Nature*, 171: 964-996.