

# LA TEORIA DEL NEUTRALISME

## EN L'EVOLUCIÓ

Motoo Kimura

El present treball de M. Kimura explica la teoria de l'evolució anomenada teoria neutralista, segons la qual la major part de les mutacions genètiques que es produeixen són de natura neutra, és a dir, no impliquen a priori cap avantatge ni desavantatge, i, per tant, no actuen de forma selectiva. Segons Kimura, aquest fet explicaria l'heterogeneïtat del material genètic que hom troba en les poblacions salvatges. Aquesta teoria ha sotragat fortament el món de les ciències naturals, acostumades a pensar, no ho oblidem, des de fa més de cent anys, amb criteris darwinistes pel que fa a la selecció natural i als mecanismes que la regeixen.

Des de Lamarck i Darwin, l'objecte de les recerques sobre l'evolució dels éssers vivents ha estat llargament limitat als fenotips visibles (principalment la morfologia). La comparació de les morfologies entre les espècies contemporànies i l'examen de cadàvers d'animals de temps remots permeten d'obtenir informacions valuosíssimes sobre els itineraris seguits per l'evolució.

Hom pensa que els primers avantpassats dels mamífers eren animals de petita talla, que tenien aproximadament la forma i el comportament de rosegadors d'avui dia, i que van aparèixer uns 200 milions d'anys enrera. Cap a la fi del Mesozoic, els mamífers van començar a escampar-se gràcies a una gran adaptabilitat, i hom suposa que les espècies provenen d'un ancestre comú que visqué fa aproximadament uns 80 milions d'anys.

### EL CONCEPTE DE DARWIN SOBRE LA SELECCIÓ NATURAL

El concepte de selecció natural de Darwin ha estat llargament acceptat per tal d'explicar els mecanismes evolutius.



Charles Darwin  
(1809-1882)

Aquest principi, també anomenat principi de supervivència del millor adaptat, enuncia que, dins les variacions hereditàries d'una mateixa espècie, les que són favorables a la supervivència i a la reproducció presentaran una descendència més nombrosa, que, en acumular-se, transformarà progressivament l'espècie en la direcció d'una millor adaptació a l'entorn. Quan Darwin publicà *L'origen de les espècies*, els mecanismes de l'herència no quedaven clars. Més tard, Mendel va descobrir les lleis de l'herència.

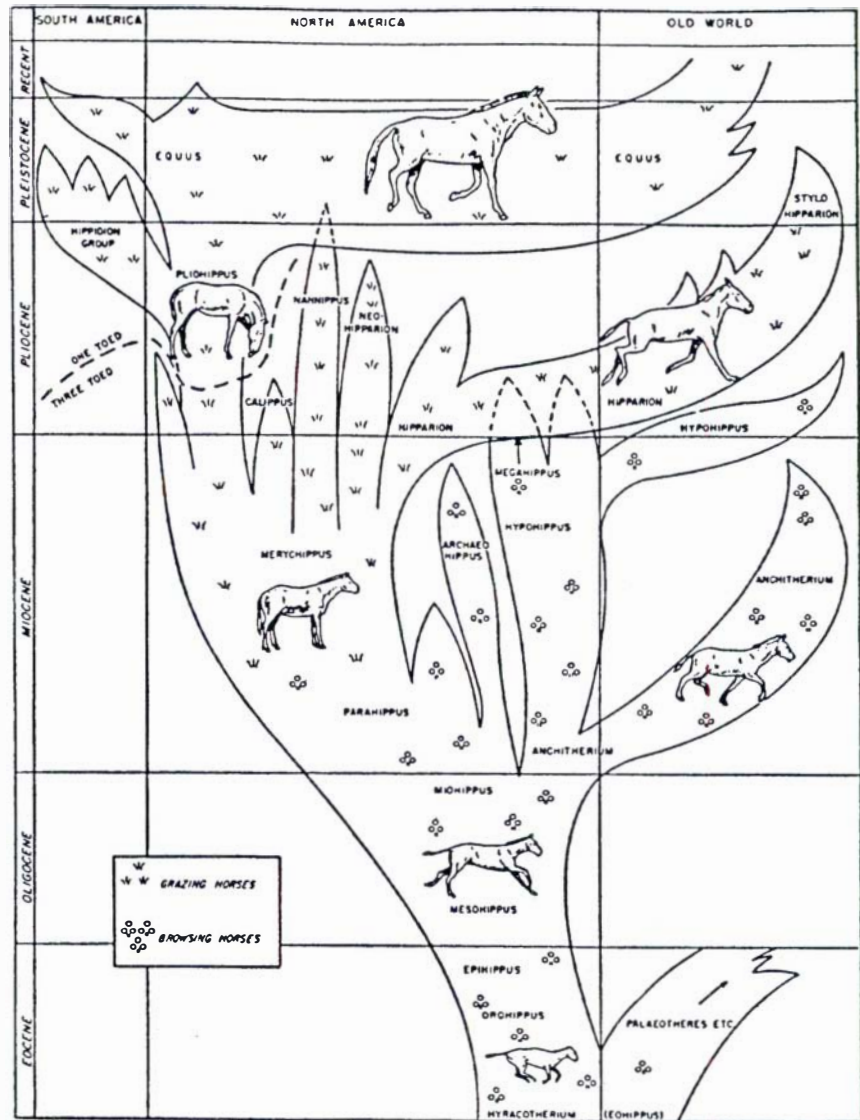
D'altra banda, en el decurs d'aquest segle, la genètica s'ha desenvolupat d'una manera prodigiosa i els seus progressos han permès de descobrir que els gens es transformaven per mutacions.

La impressió de linealitat i de gradualisme en una línia d'evolució ve del fet que diversos canvis estan correlacionats i que, per tant, afecten caràcters que permeten estendre un component comú de variabilitat. Il·lustració de Horses de G.C. Simpson (Nova York, 1951)

## LA GENÈTICA DE POBLACIONS

Després de 1930, temes com la transmissió de gens, i el que s'anomena **genètica de poblacions**, que tracta del comportament dels gens mutants a l'interior de les poblacions (o espècies), s'han desenvolupat remarcablement. Si volguéssim formular la teoria darwiniana de la selecció natural en termes més moderns, faríem: en una espècie determinada es produeixen constantment variacions heretables degudes a les mutacions; la freqüència relativa d'aquelles que afavoreixen la supervivència i la reproducció dels individus augmenta pel mecanisme de la selecció natural i, finalment, les mutacions queden fixades a l'espècie (la freqüència relativa arriba aleshores al 100 %), i la composició genètica de les espècies canvia mica en mica per repetició d'aquest procés; d'aquesta manera s'acompleix l'evolució de l'espècie.

Això constitueix la base de la **teoria sintètica de l'evolució**, que representa el corrent principal de les teories evolutives. Estudiosos de diverses disciplines (paleontologia, taxonomia, genètica de poblacions, ecologia, etc) han participat en la formació i desenvolupament d'aquesta teoria; nombrosos biòlegs li han donat suport, i al començament dels anys 60 hom pensava que els mecanismes de l'evolució dels éssers vivents quedarien totalment resolts gràcies a aquesta teoria. Aquesta doctrina representava un punt de vista extremadament panse-



leccionista, que exclouïa del tot l'existència de mutacions selectivament neutres, és a dir, aquelles que no influeixen en la selecció natural ni de manera positiva ni negativa. Des de fa temps, hom sap que si es produeixen mutacions neutres al si d'una espècie, el comportament d'aquesta ve determinat per l'atzar. D'això se'n diu deriva genètica aleatòria; en les espècies vivents amb reproducció sexual, un nombre relativament petit d'entre la infinitat de gàmits masculins i femenins participa en la formació de la següent generació.

Són mostres lliures escollides a l'atzar, i, per tant, les freqüències dels diferents alels fluctuen aleatòriament a cada generació. Segons la teoria sintètica de l'evolució, la deriva genètica aleatòria exerciria tan sols una influència negligible

en la formació de la composició genètica. Aquesta opinió, però, només es basa en proves indirectes i en una visió panseleccionista; d'altra banda, el mètode analògic emprat per a determinar les variacions heretables a través dels canvis d'aspecte, no permet de conèixer d'una manera inequívoca els comportaments de diversos gens mutants.

## LA BIOLOGIA MOLECULAR

Fa una vintena d'anys, els mètodes i els conceptes de la biologia molecular es van incorporar a les recerques sobre l'evolució i les variacions, i la situació va canviar completa-



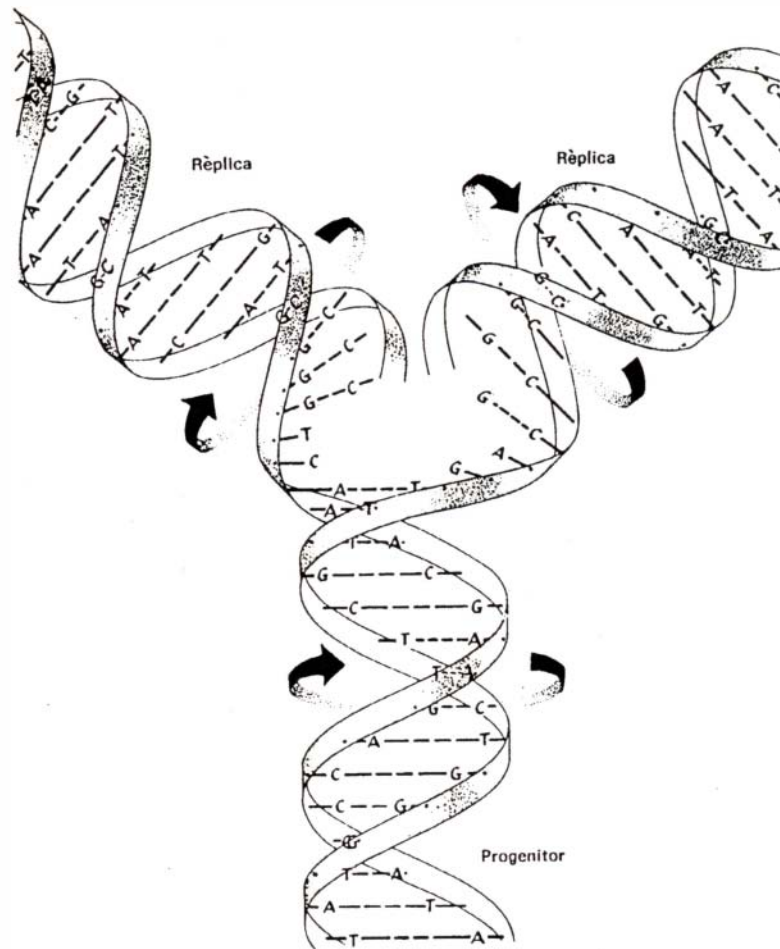
ment. La possibilitat de tractar l'evolució a nivell molecular, és a dir, a nivell de l'estructura interna dels gens, ha representat un progrés revolucionari.

Des del punt de vista molecular, el gen és un segment d'ADN que ocupa una plaça fixa al cromosoma. Hom el pot considerar com una mena de consigna hereditària escrita en un llenguatge, el vocabulari del qual comporta quatre elements, les quatre bases de l'ADN: adenina, timina, guanina i citosina, representades per les lletres A, T, G i C; el que nosaltres anomenem un gen, és una combinació seqüencial d'aproximadament un miler d'aquestes bases. Els gens contenen la informació necessària per a la formació de les proteïnes; se'n diu codó a un conjunt de tres bases, i cada codó designa un dels vint aminoàcids; existeix també el que se'n diu codons de final, que no corresponen a cap aminoàcid i que indiquen l'acabament de la síntesi de proteïna.

Els aminoàcids s'encadenen linealment i formen polipèptids; després, els polipèptids es pleguen i adquireixen la seva particular estructura tridimensional; les molècules de proteïna formades així esdevenen els materials de construcció dels éssers vivents, o com en el cas dels enzims, són les encarregades d'accelerar les reaccions químiques.

## LES PROTEÏNES I LES ESPÈCIES

Les recerques a nivell molecular sobre l'evolució han començat amb la comparació de proteïnes homòlogues en espècies properes. Prenem, per exemple, l'hemoglobina en els vertebrats superiors; aquesta molècula se'ns presenta com un tetràmer, compost de cadenes alfa i de cadenes beta; és una molècula indispensable per a la vida i l'activitat dels animals, perquè transporta l'oxigen als òrgans. En els mamífers, les cadenes es componen de 141 aminoàcids. Si comparem l'home i el gorila, la disposició dels aminoàcids és idèntica, tret d'un punt. Entre l'home i el macaco, aquesta disposició difereix en quatre llocs. Entre l'home i



La replicació de l'ADN segons el model de Watson i Crick.

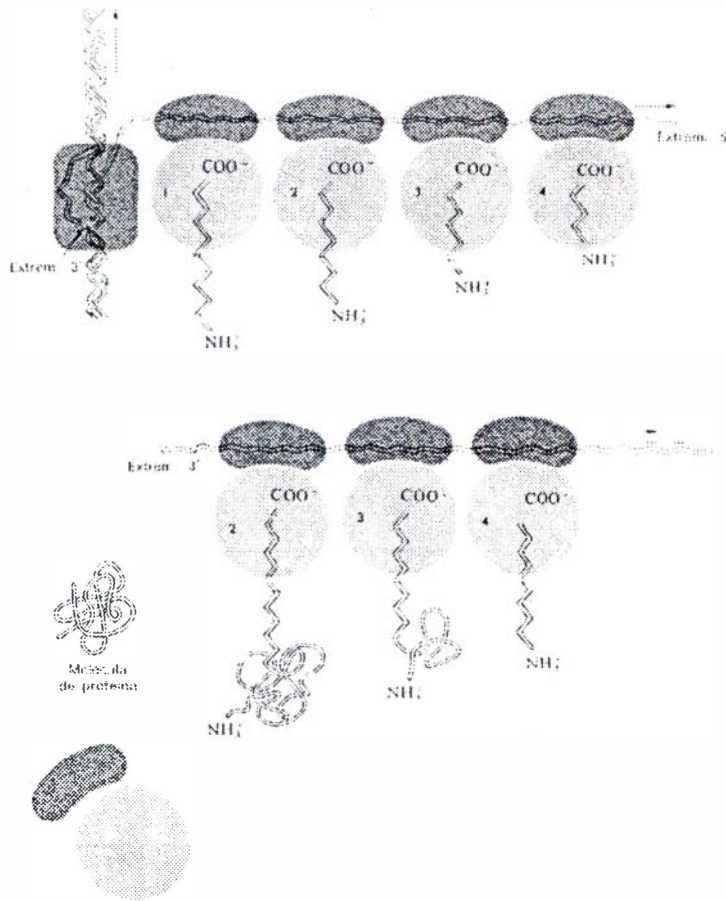
animals filogenèticament més allunyats, com ara la vaca, el cavall, la cabra, el conill, etc, la disposició difereix en una vintena d'indrets. Les cadenes de l'home i la carpa -encara més allunyats, ja que els seus ancestres comuns es remunten a uns 400 milions d'anys- difereixen per aproximadament la meitat dels aminoàcids. Aquestes diferències s'expliquen pel fet que en el curs de l'evolució, els aminoàcids de les cadenes són progressivament reemplaçats. Aprofitant que coneixem la disposició dels aminoàcids en nombroses espècies de vertebrats, podem comparar aquestes de dues en dues, i tot tenint en compte el temps necessari per a remuntar a ancestres comuns, podem avaluar una taxa de substitució dels aminoàcids. Totes les comparacions donen aproximadament el mateix resultat; per a cada posició d'aminoàcid es dona una substitució cada mil milions d'anys.

Obtenim el mateix valor si comparem les cadenes de l'hemoglobina, i aquest és indepen-

dent de les espècies o famílies comparades. La constància de la taxa d'evolució és una de les característiques més importants de l'evolució molecular; la rapidesa de l'evolució molecular és la mateixa tant si es tracta d'animals que han evolucionat ràpidament com d'animals anomenats "fòssils vivents", que no han canviat gaire en centenars de milions d'anys. Aquesta velocitat s'evidencia a la taxa de substitució d'aminoàcids, com ja hem indicat. La constància d'aquesta taxa s'aplica a d'altres molècules, per exemple el citocrom C, on aquest valor és aproximadament una tercera part que en l'hemoglobina.

En l'evolució, la substitució dels aminoàcids de les proteïnes prové de la substitució de les bases de l'ADN dels gens que codifiquen aquestes proteïnes. Conseqüentment, la constància de la taxa d'evolució s'aplica també a les substitucions de bases de l'ADN (o també ARN).

Entenem amb això que si el gen és diferent, la velocitat d'evolució també ho és. La



Una cadena d'ADN es transcriu i dona l'ARN missatger, que és el que transporta la informació genètica a l'exterior del nucli. La informació que transporta aquest ARN missatger és desxifrada pels ribosomes, que tradueixen la informació inicialment codificada a l'ADN, i "fabriquen" el producte final, que són les proteïnes.

doble que la taxa de l'hemoglobina.

Existeix un fenomen similar per a les seqüències d'ADN; les substitucions de bases que no modifiquen aminoàcids en les proteïnes, anomenades substitucions sinònimes, són extremadament freqüents; les substitucions d'aminoàcids es donen de manera que modifiquen el mínim possible les funcions de les molècules; és el que se'n diu la naturalesa "conservadora" de l'evolució molecular.

## LA TEORIA DE L'EVOLUCIÓ NO DARWINISTA

constància de la taxa d'evolució molecular ha donat lloc al naixement del terme "rellotge molecular". Gràcies a aquest, podem avui reconstruir arbres filogenètics fiables, fins i tot en els casos en què no existeix cap material fòssil. Això constitueix un pas revolucionari per a la biologia filogenètica, i permet de resoldre problemes que abans no podien ser resolts amb comparacions morfològiques. Per exemple, l'equip de Shozo Osawa i Hiroshi Hori de la facultat de ciències de la Universitat de Nagoya, que treballava sobre l'ARN ribosòmic 5S, ha deduït molts resultats interessants de les comparacions.

Un exemple: la idea, fins ara vàlida, segons la qual les moltes haurien evolucionat cap a les falgueres, és falsa; en realitat, la molta és un tipus degenerat de falguera. Hem dit ja que cada molècula té la seva pròpia velocitat evolutiva; les molècules que evolucionen més ràpidament -d'acord amb el nostre coneixement del cas- són els fibrinopèptids (que tenen una taxa evolutiva bastant més elevada que la de l'hemoglobina); la molècula més lenta evolutivament parlant és la Histona

H4 (presenta una centèsima de la velocitat determinada per l'hemoglobina).

La segona gran característica de l'evolució molecular és el fenomen següent: com més inactiva des del punt de vista funcional sigui una molècula, més gran és la seva velocitat evolutiva. Per exemple, hom considera que els fibrinopèptids (ja esmentats) representen la part sacrificada en el fenomen de la coagulació sanguínia quan es forma la fibrina a partir del fibrinogen; després d'aquesta separació, els fibrinopèptids esdevenen inútils. Més interessant encara és el cas de la molècula precursora de la insulina: la pro-insulina està formada per tres segments, A, B i C; quan es forma la insulina, el segment C, que ocupa la part central -aproximadament una tercera part del total- és refusat. A i B es connecten aleshores per a formar la molècula de la insulina activa. La taxa de substitució d'aminoàcids de la insulina (A, B) és baixa, aproximadament una tercera part de la taxa que presenta l'hemoglobina; per contra, la taxa que presenta el segment refusat C és 5 o 6 cops més elevada, és a dir, el

Aquesta teoria va ser avançada el 1968 per l'autor d'aquest article, com una teoria que explicava els mecanismes de l'evolució a nivell molecular. Aquesta teoria sosté que l'acumulació de mutacions intra-específiques no és deguda a la selecció natural de Darwin, sinó que és el resultat d'una fixació aleatòria deguda a la deriva genètica de mutants; les mutacions són, en la majoria dels casos, selectivament neutres (ni favorables ni desfavorables). L'any següent, els americans J.L. King i T.H. Jukes van publicar llur teoria, essencialment idèntica a la meua (la teoria neutralista), la qual van anomenar "Evolució no-Darwiniana". L'única diferència entre les dues teories és que la neutralista ha estat proposada no tan sols per a explicar l'evolució de cada molècula, sinó també el mecanisme del manteniment de la variabilitat intraespecífica.



## LA TEORIA DEL NEUTRALISME EN L'EVOLUCIÓ

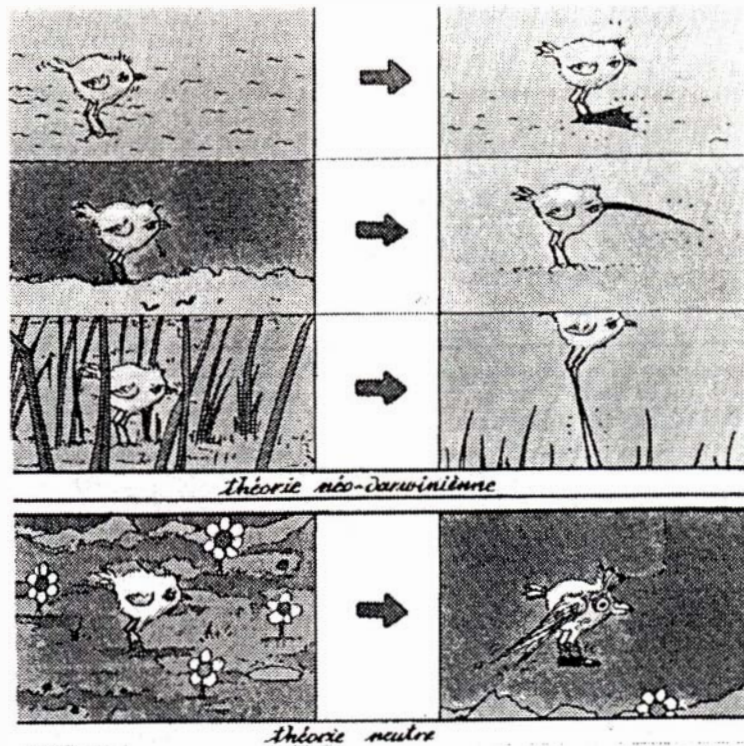
La teoria neutra és incompatible amb la teoria sintètica, propera al pansel·leccionisme, que havia esdevingut la teoria ortodoxa en els dominis evolutius. Els savis que sostenien que la teoria darwiniana de la selecció natural era suficient per a explicar l'evolució de la molècula i les mutacions a l'interior de les espècies, han atacat la teoria neutralista, i se n'ha originat una controvèrsia bastant violenta. Nombroses experiències de genètica de poblacions han fet de l'intent de provar que la teoria neutra era errònia, la seva raó d'existir. Amb el pas dels anys, però, les proves s'han multiplicat en favor de la teoria neutra. En particular, ja fa alguns anys que s'han desenvolupat les tecnologies de recombinació i identificació ràpida de seqüències d'ADN. Ara és ben conegut que les substitucions de bases de l'ADN que no modifiquen aminoàcids en les proteïnes -incloent-hi les substitucions sinònimes ja esmentades-, es produeixen a un ritme més ràpid en el curs de l'evolució.

Són les proteïnes les que tenen una funció fonamental en el manteniment de la vida; llur funció depèn de l'estructura tridimensional definitiva produïda per l'ordenació dels aminoàcids; entre les substitucions de bases de l'ADN, les que modifiquen aminoàcids tenen generalment una influència fenotípica més gran que les que no en modifiquen cap, i haurien d'estar més estretament lligades a la selecció natural. Es, doncs, difícil d'explicar amb la teoria de la selecció natural de Darwin el fet que els canvis que, a nivell molecular, estan menys lligats a la selecció natural, són alhora els que es produeixen més freqüentment en el procés evolutiu. D'altra banda, segons la teoria neutralista, els gens menys afectats per la selecció natural, tenen més possibilitats de romandre selectivament neutres, fins i tot en cas de mutació. És molt probable que se'n fixin en la població per deriva genètica. Entre les evidències

que donen suport a la teoria neutralista, la més important és la rapidesa evolutiva anormalment elevada que s'ha descobert als pseudo-gens. Un pseudo-gen, també anomenat "gen mort", és un gen que ha perdut la seva funció com a tal.

Si comparem pseudo-gens d'hemoglobina amb gens normals d'hemoglobina en espècies properes, descobrim el següent: quan els pseudo-gens es formen a partir de gens normals pel mecanisme de duplicació o per d'altres, la taxa de substitució de les bases de l'ADN en aquests pseudo-gens esdevé anormalment elevada, i aquesta taxa és igualment elevada en cadascuna de les tres posicions dels codons.

La raó és, evidentment, que els pseudo-gens no tenen funció expressiva i tampoc no tenen cap relació amb la selecció natural (en són neutres); podem suposar que evolucionen a la màxima velocitat prevista per



Segons la teoria neodarwinista de l'evolució, les variacions genètiques que es donen al si d'una espècie es conserven millor si n'afavoreixen la supervivència. Aquestes mutacions benèfiques es fixen aleshores definitivament al patrimoni hereditari, i porten progressivament l'espècie a transformar-se i a adaptar-se millor al seu entorn. Aquesta teoria sintètica de l'evolució no té en compte un altre component: múltiples mutacions ni favorables ni desfavorables s'esdevenen en el decurs de l'evolució. Aquestes mutacions "neutres", que no es veuen afectades per la selecció natural poden, també, establir-se al patrimoni hereditari a través de la deriva genètica aleatòria.

la teoria neutra.

Hom ha anat comprovant progressivament (respecte a l'evolució i a les variacions intraespecífiques a nivell molecular) que el resultat de les observacions s'explicaven millor tot emprant-hi un model que tractés de les variacions de les freqüències dels gens a l'interior d'una població finita com un procés aleatori: el model de les mutacions neutres.

Com ja hem dit, la història de les recerques sobre l'evolució a nivell molecular no és antiga. Aquestes van aparèixer fa només una vintena d'anys, però no van començar veritablement fins fa aproximadament deu anys. S'hi han descobert nous fets que les recerques ortodoxes sobre l'evolució morfològica no haurien pogut ni tan sols preveure. L'aparició de la ciència de l'evolució molecular és, sens dubte, un esdeveniment que servirà de referència en la història de les recerques sobre l'evolució dels éssers vivents.

La influència de les recerques en evolució molecular sobre les teories que afecten l'evolució dels éssers vivents en general, és immensa, fins i tot si tan sols tenim en compte la possibilitat que ara tenim d'establir arbres filogenètics fiables sobre grups d'animals dels quals no existeix cap resta fòssil. El debat sobre els mecanismes de l'evolució no pot deixar de banda els coneixements sobre evolució molecular. Quant a la teoria sintètica de l'evolució, teoria que semblava confirmada en la primera meitat dels anys seixanta, se sent la necessitat d'una nova represa després de l'aparició de la teoria neutralista. Afegim-ne que les recerques sobre l'evolució molecular tenen un altre avantatge: llurs mètodes són generalment quantitius, la qual cosa facilita la verificació d'experiències, observacions i models teòrics. Per contra, les teories sobre l'evolució enunciades en el passat, només donaren lloc a disputes verbals. Les teories matemàtiques sobre la genètica de poblacions, que tractaven de l'evolució a nivell molecular i a nivell de les variacions intraespecífiques, han donat lloc a importants progressos d'una quinzena d'anys ençà. La genètica de poblacions representa un nou domini de les ciències naturals ple de sentit. Com ja hem remarcat, hi ha una diferència sensible entre l'evolució a nivell fenotípic i l'evolució a nivell molecular. Les característiques de l'evolució molecular són: la velocitat constant i el caràcter conservador dels canvis; per contra, és difícil de trobar una velocitat evolutiva a nivell fenotípic, el que hi ha, aparentment, són grans diferències segons les èpoques o segons les famílies. D'altra banda, l'evolució fenotípica és oportunista. És indiferent als materials emprats, per tal que serveixin a la supervivència, i ni el temps ni l'espai hi tenen cap influència. Com hem d'entendre diferències tals entre l'evolució molecular i l'evolució fenotípica?. És aquesta una qüestió important. L'autor d'aquest article ha publicat el seu parer sobre aquest punt, però no el tractarem aquí.

El creixement de l'interès en les qüestions d'evolució molecular és degut als recents progressos de la biologia molecular, dels quals se n'ha parlat

com a "mini-revolució". En aquesta "revolució", les tecnologies de recombinació i els mètodes d'identificació ràpida de seqüències d'ADN han tingut una importància cabdal. El resultat n'és que, actualment, els coneixements sobre els eucariotes superiors s'acumulen a una velocitat vertiginosa. Nombrosos descobriments han estimulat les recerques sobre evolució molecular, com, per exemple, l'estructura dels gens seccionats per introns, els pseudo-gens de globina que esdevenen "gens morts" i que han perdut llurs funcions, els grans intervals (spacer) entre gens, el predomini de les duplicacions de gens i, com a il·lustració d'això, les famílies multigèniques, els transposons que es desplacen per cromosomes (elements genètics mòbils), etc. Existeix també una nova tendència: fins ara, els especialistes de biologia molecular treballaven principalment sobre microorganismes i no s'interessaven gaire pels problemes de l'evolució; avui dia, els nous especialistes en biologia molecular tenen per objecte d'estudi els organismes superiors i mostren majoritàriament un profund interès pels problemes de l'evolució.

El que sembla més important per tal de comprendre les evolucions fenotípiques, particularment les evolucions progressives, és l'augment del material genètic per duplicació. C. Bridges ha parlat de la significació de la duplicació genètica per a l'evolució. Susumu Ohno n'ha remarcat la importància des del punt de vista de la biologia moderna. Sembla que assistim, de poc temps ençà, a un increment de significació de la duplicació dels gens pel que fa a l'evolució. L'interès actual se centra particularment en les famílies multigèniques que posseeixen una estructura llargament repetitiva, i en l'evolució "concertada" (de vegades anomenada evolució per coincidències), que és una característica d'aquestes famílies. En aquest sentit, el britànic G. Dover ha atret l'atenció recentment, en proposar en una publicació un concepte que ell anomena "molecular drive". Manté que aquest concepte explica l'especiació (formació de noves espècies). Tomoko Ohta ha desenvolupat un model matemàtic que tracta de l'evolució i de les variacions de les famílies multigèniques;

aquest és un resultat important en el domini de les recerques teòriques sobre la genètica de poblacions. Esperem que les recerques en evolució molecular, deixant-ne de banda la relació amb la genètica de poblacions, es desenvolupin cada cop més, i abastin la biologia filogenètica i les qüestions sobre l'origen de la vida.

M. Kimura

#### BIBLIOGRAFIA

THE EVOLUTION OF DNA SEQUENCES. M. Kimura Ed. B.C. Clarke, A. Robertson et A.J. Jeffreys. Trans. Roy. Society. London (in press), 1985

THE NEUTRAL THEORY OF MOLECULAR EVOLUTION. M. Kimura. Cambridge University Press. Cambridge (1983)

POPULATION GENETICS AND MOLECULAR EVOLUTION. T. Ohta and T. Aoki. Japan Scientific Societies Press, Tokio, and Springer-Verlag Berlin (in press), 1985.

TRAITÉ DU VIVANT. J. Ruffie. Fayard 1982.