



MODELS MATEMÀTICS I DE SIMULACIÓ DEL POLIMORFISME CROMOSÒMIC

PRODUÏT PER INVERSIONS

Memòria presentada per  
optar al grau de Doctor  
en Biologia per la Univer-  
sitat de Barcelona per  
en

JORDI OCAÑA I REBULL

Vist i Plau  
El Director de la Tesi

Dr. ANTONI PREVOSTI I PELEGRIN  
Catedràtic de Genètica  
Director del Departament de Genètica  
Facultat de Biologia  
Universitat de Barcelona

Barcelona, Setembre de 1981.



## 2. EL SIGNIFICAT EVOLUTIU DE LES INVERSIONS

---

## 2. EL SIGNIFICAT EVOLUTIU DE LES INVERSIONS

### 2.1. Introducció

En aquesta secció es resumeixen alguns treballs experimentals (de camp i de laboratori), i les anàlisis realitzades mitjançant models, per esbrinar el significat evolutiu de les inversions i els mecanismes associats al manteniment dels polimorfismes cromosòmics. S'ha procurat repassar només els treballs que tenen, per dir-ho d'alguna manera, un enfocament "uniformista i puntual", en el sentit que a ells no es considera l'efecte que pot tenir sobre les poblacions l'heterogeneïtat -temporal o espacial- del medi, ni els factors històrics, qüestions que, com que estan més directament lligades al treball exposat en aquesta memòria, es discuteixen en una secció apart. La consideració d'aixos efectes (heterogeneïtat del medi, història) és implícita en alguns dels treballs que es repassen en aquesta secció i per tant la classificació realitzada és en part arbitrària. Però com la majoria es poden considerar com a primeres aproximacions simplificades, les seves discussions estan basades majoritàriament en mecanismes "clàssics" com ara l'efecte de mutants deleteris, l'heterosi o l'epistàsia.

### 2.2. Dades experimentals i discussions generals

Fa més de quaranta anys (Sturtevant i Beadle (1936)) es va proposar que la recombinació es suprimeix pràcticament als segments heterozigòtics estructurals per inversions, a causa de la composició no balancejada (llevat d'intercanvis dobles) dels productes de re--

combinació. Dades posteriors han qüestionat la validesa d'aquella ex plicació; així per exemple Dobzhansky i Epling (1948) demostraren que a *Drosophila pseudoobscura* l'heterozicosi estructural disminueix dràsticament la freqüència de recombinació no solament a la regió cromosòmica invertida sinó a tot el braç del cromosoma que la conté.

També Carson (1958) va trobar quelcom semblant a *D. robusta*, a més d'indicis que la supressió de la recombinació en aquestes zones va associada en un increment de la probabilitat de producció de quias mes a zones específiques d'altres cromosomes, resultats similars als de Schultz i Redfield (1951) a *D. melanogaster*, entre altres.

Malgrat aquestes possibles precisions, sembla que segueixen essent aproximadament vàlides les discussions basades en la suposi--ció que tota una seqüència de gens inclosa en una regió cromosòmica invertida evolucionarà d'una manera paral·lela, lliure de recombinació (fins a cert punt) amb les seqüències no invertides.

Una discussió molt primerenca és la de Sturtevant i Mather (1938), en la qual es remarca que el significat evolutiu de les inversions s'ha de situar en el context més ampli del significat de la recombinació. Una de les conclusions d'aquest treball és que els heterozigots estructurals per inversions han d'ésser superiors als homozigots ja que els primers presentaran major nombre de loci hete rozigòtics per al·lels deleteris recessius, a causa de l'evolució paral·lela, i possiblement divergent, de les seqüències invertida i no invertida que farà que, amb més probabilitat, siguin portadores de

deleteris a diferents loci. Una extensió immediata seria parlar d'heterosi a nivell dels loci continguts a la inversió. Aquesta és la hipòtesi explicativa fonamental dels primers treballs experimentals a *D. pseudoobscura* sobre el valor selectiu de les inversions (Dobzhansky i Levene (1948), Dobzhansky (1948, b, c)). després que dades sobre els polimorfismes a *D. persimilis* i *D. pseudoobscura*, segons alçada i època de l'any semblessin aportar proves convincents a favor de l'acció de la selecció natural sobre diferents arranjaments de gens produïts per inversions (Dobzhansky (1948a), dades reforçades per moltes altres posteriors, per exemple Dobzhansky (1952), Strickberger i Wills (1966)). Aquesta explicació concorda a més amb les nombroses dades disponibles sobre la relació positiva entre el grau d'heterozigosi gènica i l'eficàcia (o algunes de les seves components), per exemple Maynard Smith i Maynard Smith (1954), Clarke i Maynard Smith (1955) i Hollingsworth i Maynard Smith (1955) a *D. subobscura*, Wallace (1948) i Dobzhansky i Levene (1955) a *D. pseudoobscura* i Parsons (1959) a *D. melanogaster*. És remarcable la relació trobada entre grau d'heterozigosi gènica i superior estabilitat o homeòstasi enfront a canvis a les característiques de l'ambient on es varen realitzar els experiments anteriors, qüestió que enllaça amb els treballs on es considera l'heterogeneïtat del medi com un factor relacionat amb els polimorfismes (veieu per exemple Fontdevila (1969, 1970, 1971, 1973, 1975) a *Drosophila melanogaster*).

A Dobzhansky\*(1948b) es comprova que l'eficàcia dels cariotips és altament dependent de les condicions ambientals (vegeu també Da Cunha (1951) i Dobzhansky i Spassky (1954)) i de la procedència de les poblacions experimentals, és a dir, que la superioritat dels heterozigots estructurals és relativa, funció del medi i que una mateixa inversió sembla contenir diferents "supergens", segons el seu origen geogràfic (encara que aquest efecte és possible que es pugui explicar també parlant d'un mateix supergen immers a diferents "contextos genètics", que modifiquen el seu valor adaptatiu, explicació en la línia d'Epling i col. (1957)). Les dades presentades per Garcia (1979) a *D. subobscura*, on hi ha una associació entre diferents al·lels del sistema Pept-1 i l'ordenació  $O_{3+4}$  (que inclou el locus Pept-1 a la zona invertida) segons la procedència, semblen una dada a favor de la diferenciació entre els continguts genètics d'una mateixa inversió.

El resultat de Dobzhansky (1950), on es comprova que l'heterosi es perd quan es formen individus heterozigòtics estructurals creuant mosques de diferent procedència geogràfica, sembla que indiquin que les explicacions basades en l'acció individual i acumulada de gens heteròtics, o en la menor freqüència d'homozigots per al·lels deletoris, "capturats" a la inversió no són suficients\*\*. Es proposa una ex

---

\* A aquest treball s'insinua la hipòtesi que el polimorfisme cromosòmic per inversions és un mecanisme flexible d'adaptació de les poblacions a les diferents possibilitats d'un medi complex.

\*\* Però no despreciables, hi ha casos molt clars, com ara el de la població de Lancetilla (Honduras) de *D. tropicalis*, estudiada per Dobzhansky i Pavolovsky (1955), formada majoritàriament per heterozigots estructurals ja que, malgrat que cada generació es formen homozigots, moren majoritàriament abans d'arribar a adults, possiblement a causa d'un sistema de letals. Encara que a cada generació es perd aproximadament un 50% dels zigots, es tracta d'una població florent.

plicació basada en la superdominància o heterosi a nivell de blocs de gens especialment ben coadaptats a unes condicions concretes. La base d'aquesta heterosi resta poc clara.

Dobzhansky (1957) en un repàs del treball propi i dels seus col·laboradors fins a la data discutí les diferents experiències sobre l'heterosi: quan els heterozigots es formen a partir d'arranjaments del mateix origen geogràfic es dóna heterosi i resultats repetibles en rèpliques successives; hom diria que, en termes de dinàmica de sistemes, les poblacions són al voltant d'un punt d'atracció que determina l'evolució del sistema. Quan els heterozigots es formen a partir d'arranjaments de diferent origen geogràfic es perd l'heterosi i l'evolució de les poblacions és aleatòria, sembla que es destrueixi la integració d'un sistema complex i les poblacions queden fora de l'influència d'un punt d'atracció determinat.

Després de moltes generacions en caixes de poblacions, les mateixes poblacions del treball citat anteriorment varen desenvolupar heterosi estructural i arribaren a equilibris polimòrfics explicables segons un model de superioritat dels heterozigots. Això sembla confirmar que el significat adaptatiu de les inversions és associat a la formació de supergens de composició especialment ben balancejada, adaptats en unes condicions ambientals concretes.

El quadre general es complica amb la troballa que les eficàcies dels cariotips no depenen solament de les condicions físiques sinó de la presència d'altres cariotips específics (facilitació),

quan s'estudien caixes de poblacions amb més de dos arranjaments presents (Levene, Pavlovsky i Dobzhansky (1954, 1958), Pavlovsky i Dobzhansky (1966)). En aquest darrer treball hi ha una sèrie de fets remarcables, com ara el canvi experimentat a les eficàcies del cario--típs respecte de les dades obtingudes als anys quaranta a partir de les mateixes poblacions: desapareix totalment la superioritat dels heterozigots un valor adaptatiu global a caixes de poblacions, pels arranjaments ST i AR. També hi ha indicis que les eficàcies poden ésser dependents de les freqüències, mecanisme explicatiu del poli--morfisme que es discuteix més endavant.

Wasserman (1968) proposà el següent mecanisme per explicar l'heterosi estructural a nivell de supergens: si l'homozigosi estructural no impliqués homizigosi gènica, és a dir, si dins d'una mateixa ordenació hi poguessin haver diversos supergens, tots ben adaptats al medi, la recombinació present als homocariotips entre supergens ben coadaptats donaria lloc a molts productes de segregació que possiblement no ho estarien tant, els quals produirien zigots d'eficà--cia (viabilitat, temps de desenvolupament, ...) inferior als produïts pels heterocariotips. Els heterocariotips formats a partir del creuament de dues poblacions diferents no han d'ésser forçosament heteròtics, perquè com l'ordenació haurà coexistit amb d'altres diferents, s'haurà coadaptat i preservat de la recombinació alguna zona cromosòmica diferent de la protegida en la nova situació. A més, com quan una ordenació és en baixa freqüència és més probable que es presenti en heterozigosi, s'obté un mecanisme que pot ajudar a l'establiment i manteniment del polimorfisme cromosòmic. Un model matemàtic



d'aquest mecanisme, les propietats del qual són analitzades mitjançant simulació contínua, dona lloc a un equilibri polimòrfic similar al que s'obtingria postulant heterosi en el sentit convencional.

Les experiències de Wasserman (1972) a *D. subobscura*, creuant individus amb les seqüències  $U_{st}$  i  $U_{1+2}$  procedents de Zúrich i de Wasserman i Koepfer (1975) amb *D. pseudoobscura* amb els arranjaments AR i PP sembla que confirmen l'existència de quelcom semblant a allò proposat per Wasserman (1968). A aquestes experiències (descriuint el cas de *D. subobscura*, l'altre és similar) es disposava de diferents línies homocariotípiques (tres  $U_{st}/U_{st}$ , tres  $U_{1+2}/U_{1+2}$ ). Es varen fer els següents creuaments:

- a) dins de les pròpies línies.
- b) entre línies
  - 1) amb la mateixa estructura cromosòmica.
  - 2) amb diferent estructura.

si hi ha algun efecte de l'heterozigosi gènica, com en principi el grau d'heterozigosi ha d'estar ordenat segons  $a < (b_1, b_2)$ , s'haurien de detectar diferències en components de l'eficàcia (percentatge d'ous eclosionats i supervivència de larva a adult) dels productes d'eixos creuaments (diguem-ne la  $F_1$ ), ordenades de la mateixa manera. No es trobà cap diferència significativa entre a i b (ajuntant  $b_1$  i  $b_2$ ). Això sembla que significa una manca de diferències d'eficàcia relacionades amb diferències en el grau d'heterozigosi a nivell de gens individuals. En canvi dins de b (amb  $b_1 < b_2$ ) sí que

hi ha diferències significatives. Com el grau d'heterozigosi gènica d'ambdues línies teòricament es pot considerar similar, potser les diferències es podrien atribuir a efectes cromosòmics. El que aquests efectes es basin en la recombinació o en la manca es veu en fer creuaments recíprocs entre els individus de la  $F_1$ , del tipus:

femelles heterocariotípiques x mascles homocariotípics  
(no recombinació) (no recombinació)

femelles homocariotípiques x mascles heterocariotípics  
(recombinació) (no recombinació)

donat el fet que els mascles no presenten recombinació. La descendència dels creuaments del primer tipus és significativament superior a la dels segons. Al mateix temps, això podria ser una explicació dels anomenats efectes maternals o citoplasmàtics.

Hi ha un nombre considerable de treballs, entre els quals destaca la tasca realitzada per Spiess i els seus col·laboradors, principalment a *D. persimilis*, dirigits a determinar quines són els components de l'eficàcia biològica associades als diferents arranjaments cromosòmics que presenten les poblacions naturals de *Drosophila*. Spiess, Ketchell i Kinne (1952), estudiaren els arranjaments WT i KL a caixes de poblacions de *D. persimilis*, i trobaren que l'heterozigot WT/KL és superior a ambdós homozigots quant a fecunditat (els primers dies d'activitat ovípositora de les femelles, que probablement són els més importants, després hi ha igualtat entre cariotips) i a longevitat. Contràriament, Spiess (1954), també a *D. persimilis* però amb

arranjaments ST i WT no detectà cap superioritat en la fecunditat dels heterozigots (són inferiors a ambdós homozigots) però sí que el valor adaptatiu global dels heterozigots és superior (i per tant, en aquesta situació, la fecunditat sembla que no és un component important de l'eficàcia). També hi ha indicis d'un efecte citoplasmàtic a la fecunditat: hi ha diferències entre els heterozigots segons el progenitor del qual procedeix cada ordenació.

Spiess, Terrile i Blumenheim (1952) tampoc no trobaren cap heterosi a la mateixa espècie quant a freqüència en batre les ales i gran dària de l'ala, encara que sí que hi ha associacions entre aquests caràcters i cariotips, però no estables, és a dir, que canvien de població a població. Els heterozigots normalment presenten valors intermitjos entre els dels dos homozigots.

Spiess i Schuellein (1956) estudiaren novament l'associació entre els diferents cariotips, respecte a KL i WT, a *D. persimilis*, i diferents components de l'eficàcia, en condicions quasi òptimes. En general són superiors els heterozigots i, principalment, són més estables o homeostàtics quan es canvien les característiques del medi. Aquesta estabilitat també la trobaren Dobzhansky, Pavlovsky, Spassky i Spassky (1955) a *D. pseudoobscura*, on l'òptim dels homozigots és un conjunt molt restringit d'ambients, mentre que els heterozigots semblen més estables a tota una sèrie més àmplia d'ambients.

Spiess (1957), estudià l'aproximació a l'equilibri en poblacions de *D. persimilis* en caixes que contenen dos tipus cromosòmics,

trobà que realment s'arriba a l'equilibri, però que les trajectòries no s'ajusten a les suposicions simplificadores d'heterosi i constància en els coeficients de selecció. S'haurien d'introduir nous factors, en particular es discuteixen 1) recombinació a la resta del genoma que produeix un "context" genètic que interactua diferent amb el contingut de les inversions, 2) canvis a variables físiques durant el procés, 3) valor adaptatiu dels cariotips dependent de la seva freqüència relativa. Els factors 1 i 2 són rebutjats per l'autor (en contradicció amb les nombroses dades existents sobre l'efecte de l'heterozigosi estructural sobre la recombinació a la resta del genoma i els resultats de Epling i col. (1957) quant al punt 1 i despreciant possibles influències de la població sobre el medi quant al punt 2) i per tant creu que els seus resultats poden indicar un efecte de la freqüència relativa sobre el valor selectiu de cada cariotip.

En condicions d'alta competència, que simulen la situació a les caixes de poblacions, a Spiess (1958) es mesuraren una sèrie de components de l'eficàcia a *D. persimilis* en poblacions amb els arranjaments WT i KL, en un intent d'establir els paràmetres més importants en el valor adaptatiu total observat en caixes de poblacions. Concretament els resultats són: 1) la capacitat ovipositora no mostra diferències significatives amb la mesurada en condicions quasi òptimes (Spiess i Schuellein (1956)), els heterozigots són lleugerament superiors, però hi ha una variabilitat molt gran entre cultius, atribuïble a causes difícils de controlar (contaminants, humitat, ...) i que modifiquen els resultats, 2) la supervivència dels estats anteriors a l'adult és

inferior a la supervivència en condicions òptimes, els heterozigots presenten una supervivència superior, els homozigots són quasi iguals entre ells, 3) la velocitat de desenvolupament dels estats preadults és superior als homozigots WT/WT i intermitja als heterozigots, però el temps fins a la maduresa (de l'eclosió dels ous fins a la posta de les noves femelles) és igual per a tots els cariotips. Els valors adaptatius calculats a partir d'aquestes dades s'assemblen bastant amb els calculats en experiències amb caixes de poblacions.

Sembla que a *D. persimilis* hi ha una associació entre el grau d'heterozigosi al·lèlica, al marge de la constitució cromosòmica, i la resistència als xocs de baixa temperatura.

En uns experiments molt similars als de Wasserman (1972) i Wasserman i Koepfer (1975), Mohn i Spiess (1963) realitzaren tres tipus de creuaments entre soques homozigòtiques pels arranjaments WT, KL o MD:

- a) entre individus d'una mateixa soca.
- b) entre individus de diferent soca
  - 1) WT x WT, KL x KL, MD x MD (és a dir, s'obtenen homozigots estructurals però possiblement portadors d'un alt grau d'heterozigosi gènica).
  - 2) WT x KL, WT x MD, etc. ... (heterozigots estructurals i gènics).

Els individus produïts en aquests creuaments es varen sotmetre a xocs de fred (3°C) durant 1, 10 o 30 dies. La mesura dels valors per a di-



versos components de l'eficàcia (les mateixes que als treballs anteriors d'aquest equip) permet afirmar que hi ha una clara superioritat de b) 1) sobre a), és a dir, sembla que existí una heterosi a nivell gènic quasi sempre present per tots els components exepte el temps de desenvolupament, al marge de l'estructura cromosòmica. A un dia de xoc no es detecta cap superioritat dels heterocariotips (b) 2)), l'homozigot WT/WT és el tipus més afavorit. A 10 i 30 dies tant l'homocariotip WT/WT com els heterocariotips són superiors, però el temps de desenvolupament és menor com més homozigòtic és el tipus d'individu al marge del cariotip, sembla com si els heterozigots fossin més estables i un temps de desenvolupament curt no fos un caràcter gaire important en el seu valor adaptatiu. Aquesta independència dels temps de desenvolupament respecte de l'estructura cromosòmica també es troba a Spiess i Spiess (1964, 1966) on poblacions inicialment polimòrfiques per WT i KL varen ser sotmeses a selecció disruptiva per màxima i mínima velocitat de desenvolupament. Hi ha una ràpida resposta selectiva però a totes les experiències augmenta l'ordenació WT a expenses de KL, al marge del tipus de selecció. Sembla que aquests arranjaments sí que tenen un significat adaptatiu, però independentment d'aquell caràcter. A les caixes de Spiess i Spiess (1966) es detectaren canvis en 1) llargada d'ales, 2) fecunditat de les femelles, 3) tendència a l'aparellament en mosques de 7 dies i en incrementar l'edat, 4) longevitat. Encara que s'observen canvis en aquest caràcters al llarg del temps, no es troben associacions significatives amb els arranjaments cromosòmics, resultats que fan dubtar de la validesa d'interpretacions anteriors.

Encara que hi pugui haver alguna influència dels arranjaments del tercer cromosoma, sembla que en gran part aquests caràcters estiguin relacionats amb la resta del genoma, d'una manera difícil de determinar.

White (1956), a la llagosta australiana *Moraba scurra* trobà que hi ha viabilitat diferencial a favor dels individus heterozigòtics per inversions, factor que podria explicar el manteniment del polimorfisme cromosòmic existent en aquestes poblacions.

Druger (1966) i Druger i Nickerson (1972), en oposició al que sovint troben altres autors, no trobaren cap superioritat dels heterozigots estructurals, quant a viabilitat, a *D. pseudoobscura*. Resultats similars són els de Strickberger (1972) a la mateixa espècie.

Hi ha fortes evidències a favor de les hipòtesis que relacionen l'estructura cromosòmica amb l'èxit sexual. Spiess i Langer (1961) estudiant només homozigots estructurals WT/WT o KL/KL a *D. persimilis*, detectaren clares diferències d'activitat sexual a favor dels mascles WT. Spiess i Langer (1964 a,b) en experiències més completes a la mateixa espècie i a *D. pseudoobscura* i els mateixos arranjaments comprovaren que la femella és determinant en l'èxit d'un aparellament; són les homozigotes WT les més receptives. Els heterozigots presenten valors intermitjos quan s'aparellen entre ells; quan s'aparellen amb homozigots és determinant el patró d'activitat de l'homozigot. Contràriament, Brnic i Koref-Santibañez (1964) descriviren una capacitat d'aparellament superior en els mascles heterocariotípics de poblacions polimòrfiques de *D. pavani*. El temps d'espera mitjà fins a l'aparella

ment, tant a mascles com femelles, també és menor als heterocariotips de *D. robusta* (Prakash (1965)). Kaul i Parsons (1965) a *D. pseudoobscura* i estudiant la relació del temps fins a la còpula i la duració d'aquesta amb l'estructura cromosòmica per ST i CH, suggeriren que el mascle sembla més important, que no hi ha cap interacció significativa entre els cariotips dels partenaires (p.e. no hi ha atraccions o repulsions específiques) dependent additivament la duració de la còpula o el temps fins ella, del patró d'activitat de cada membre per separat, finalment, que hi ha una ordenació  $ST/ST < ST/CH, CH/CH$  quant al temps fins la còpula i una ordenació  $CH/CH < ST/CH < ST/ST$  quant a durada; com que hi ha una correlació negativa entre els dos temps, la suma d'ambdós és més uniforme en general i menor pels heterozigots, la qual cosa podria indicar una certa heterosi per aquest caràcter global.

Sembla que tota generalització a partir d'experiències d'aquest tipus s'ha de fer amb molta precaució, ja que són altament dependents de les condicions ambientals. Spiess, Langer i Spiess (1966) també a *D. pseudoobscura*, amb diferents combinacions dels arranjaments AR, ST, TL, CM i PP de la població de Mather (California), indicaren nombrosos casos d'heterosi estructural pels mascles, quan es combinen amb diferents tipus de femelles. En general els mascles heterocariotípics presenten una major constància amb tots els tipus de femelles. A més hi ha interaccions no additives molt marcades com ara tipus específics que combinen millor amb determinats altres tipus específics. Al mateix treball es comprova l'alt grau de dependència dels resul--



tats respecte de la temperatura en estudiar la freqüència de còpules realitzades i la duració de l'aparellament. Trobaren això sí, associacions entre cariotips i caràcters. També es troba una superior ho<sub>me</sub>ostasi als heterozigots, l'activitat sexual dels quals no desapareix a 25°, temperatura extrema per *D. pseudoobscura*. Spiess i Spiess (1967), estudiaren una població de *D. persimilis*, procedent d'Humboldt County, Califòrnia, també detectaren una associació significativa entre l'estructura del tercer cromosoma i la velocitat d'aparellament, dependent de la temperatura (només es troba heterosi a baixa temperatura).

La consideració de la possible relació existent entre els components de l'eficàcia biològica i les ordenacions cromosòmiques porta a discutir, en alguns dels treballs citats anteriorment, l'existència d'alguna relació entre el valor adaptatiu i la freqüència relativa dels cariotips. Aquest és un mecanisme que podria explicar, almenys en part o en alguns casos, els polimorfismes (un repàs d'aquesta qüestió es troba a Ayala i Campbell (1974)). L'existència d'efectes d'aquest tipus es pot deduir de treballs no relacionats directament amb el comportament sexual, per exemple Tobarí (1964) a *D. ananassae*, a caixes fundades amb les mateixes ordenacions però amb freqüències relatives diferents, obtingué corbes de freqüències en el temps, i valors adaptatius, diferents. Però realment la majoria d'estudis sobre selecció dependent de les freqüències s'han fet respecte al comportament sexual (p.e. Petit (1966) Ehrman, Spassky, Pavlovsky i Dobzhansky (1965), Fontdevila, Starmer, Heed, Russell (1977), Ehrman (1966, 1970), Ehrman i Petit (1968), un repàs molt complet es troba a Ehrman

i Propper (1978)). És un tema que porta associats nombrosos problemes de tot tipus: bioquímics, fisiològics, teòrics i que és lluny encara d'una solució adequada.

Estudis específics de la relació entre freqüències de genotips cromosòmics i eficàcia són Ehrman (1967) a *D. willistoni*, on sembla que les femelles accepten més freqüentment els mascles amb cariotip minoritari, Spiess (1968) amb els arranjaments AR i PP de *D. pseudoobscura* i Spiess i Spiess (1969) a *D. persimilis*, on es troba que aquest efecte es dona no solament entre tipus diferents genèticament, sinó entre individus pertanyents a la mateixa soca però desenvolupats en condicions diferents.

Un resum del treball sobre aquest tema es troba a Spiess (1970).

Arribats en aquest punt i ja per cloure aquesta secció es pot esmentar un altre factor aparegut a la segona meitat dels anys seixanta: el descobriment dels alts graus de variació enzimàtica, detectada per electroforesi, present a les poblacions naturals (Hubby i Lewontin (1966)). A la polèmica sobre el possible valor selectiu o neutralitat d'aquesta variabilitat hi ha associada la qüestió de les relacions entre ambdós tipus de polimorfismes. Encara que aquestes qüestions tenen més sentit quan s'analitzen els polimorfismes en el temps o l'espai, i pertant moltes consideracions es deixen per més endavant, podríem citar el treball de Prakash i Lewontin (1968) on es trobà associació entre al·lels del locus amilasa i ordenacions cromosòmiques a *D. pseudoobscura*, associació que concorda amb un ar

bre filogenètic deduït a partir de les estructures cromosòmiques que relaciona *D. pseudoobscura* amb *D. persimilis*. Aquestes associacions o desequilibris en el lligament tant podrien indicar unes condicions inicials, donat el probable caràcter no recurrent de les inversions i la supressió de recombinació, sobretot si els loci estudiats són dins de la inversió, com l'acció de la selecció natural sobre els al·lels d'eixos loci, per exemple afavorint determinades combinacions al·leliques especialment ben balancejades. En aquest darrer cas també s'haurien d'observar desequilibris entre loci, els quals també podrien ser causats per efectes de la deriva i admetre una explicació neutralista (recordem el treball de Sved (1968) citat a l'apartat 1.3) i també indicar que hi ha barreja entre dues poblacions, no necessàriament en desequilibri al lligament (Cavalli-Sforza i Bodmer (1971), Nei i Li (1973), Li i Nei (1974), demostraren que quan es barregen dues poblacions en equilibri, si les freqüències del mateix al·lel són diferents a ambdues poblacions, es genera un desequilibri transitori, sense necessitat de cap mena d'interacció epistàtica). Hi ha nombrosos treballs en aquesta línia però els resultats no són gaire concloents. Kojima, Gillespie i Tobarí (1970) han repassat aquest tipus de dades a *Drosophila*. Mukai, Mettler i Chigusa (1970) en estudiar els loci ADH,  $\alpha$ -GPDH-1 i MDH-1 a *D. melanogaster* no trobaren cap desequilibri entre loci i sí una associació entre un al·lel d'ADH i una inversió; com aquest locus és a la vora de la inversió, aquesta associació podria explicar-se per una manca de recombinació en aquella part del cromosoma. Mukai, Mettler i Chigusa (1971) donaren una interpretació neutralista a aquestes dades.

Nair i Brnic (1971) trobaren associació entre un al·lel d'ADH i una inversió al braç dret del quart cromosoma a *D. pavani*, de tota manera la mateixa inversió pot contenir diferents al·lells en freqüència gran, la qual cosa fa sospitar que si hi ha coadaptació aquesta no és tan estricta com per mantenir un únic supergen associat a la inversió, o potser dins d'una inversió es manté un conjunt de loci fortament seleccionats i un altre quasi lliures de canvi. Charlesworth i Charlesworth (1973a) en estudiar l'associació entre 5 loci en una mateixa ordenació de *D. melanogaster* han obtingut 4 correlacions significatives (i molt) d'un total de 13 aparellaments estudiats. També hi ha associació entre loci específics i inversions. La mateixa tendència es manté a 3 poblacions. Els autors donaren una interpretació seleccionista, ja que l'existència de desequilibris només entre loci molt específics no concorda amb les teories neutralistes. Prakash i Levitan (1973), a *D. robusta*, també indicaren associació entre loci i inversions i deduíren que els resultats no admeten una interpretació neutralista. Langley, Tobarí i Kojima (1974) presentaren dades de *D. melanogaster* on hi ha desequilibri entre loci i inversions i l'associació concorda en poblacions americanes i japoneses, d'acord amb una interpretació seleccionista, contràriament a Mukai, Watanabe i Yamaguchi (1974) no es troben associacions entre loci enzimàtics (4 al cromosoma 2, 3 al cromosoma 3) i inversions, també a *D. melanogaster*.

Tomás (1975) ha trobat desequilibri al lligament, a *Drosophila melanogaster*, entre els loci ADH i  $\alpha$ -Gpdh-1, encara que hi ha indi-

cis que aquest desequilibri és associat a la presència d'una inversió. Garcia (1979), a *D. subobscura*, ha trobat associació entre al·lels del locus Lap i ordenacions de la filada  $O_{3+4}$  i  $O_{st}$  i entre Pept-1 i  $O_{3+4}$ , encara que canviants segons la població. En canvi, en aquest darrer treball, hi ha una majoritària absència de desequilibris entre loci (Lap, Pept-1, Est-5). Loukas, Krimbas i Morgan (1980) a la mateixa espècie, també han trobat associacions loci/inversions.

En general es pot dir que la qüestió de la relació entre ambdós polimorfismes segueix oberta igual que la qüestió del significat adaptatiu del polimorfisme enzimàtic. Hi ha una quantitat creixent de dades a favor de la realitat de diferències funcionals entre els al·loenzims, amb probable importància adaptativa (un repàs es troba a Hedrick, Ginevan i Ewing (1976)), però també nombroses excepcions, casos que admeten explicacions alternatives, etc... . Sembla que l'heterosi és un mecanisme d'una existència real en aquest nivell (hi ha un repàs de les dades més clares i de possibles mecanismes explicatius a Berger (1976)) i això donaria suport a la validesa de les primeres explicacions de Dobzhansky i col·laboradors del polimorfisme cromosòmic. El que ja no sembla tan clar és que aquests efectes siguin la base fonamental del polimorfisme cromosòmic. Inclús, darrerament, la validesa de l'heterosi per mantenir polimorfismes amb més de dos al·lels en freqüències relativament altes, com sovint s'ha trobat, ha estat qüestionada seriosament a Lewontin, Ginzburg i Tuljapurkar (1978).

### 2.3. Models matemàtics i de simulació

Hi ha alguns intents d'analitzar les inversions cromosòmiques mitjançant models estadístics que podríem qualificar d' "estàtics", en el sentit que s'intenta saber quina és la distribució de probabilitats associada amb alguna variable aleatòria segons algun mecanisme d'aparició o d'increment de les inversions, i posteriorment es comparen les freqüències esperades de valors d'aquesta variable amb les observades.

Federer, Steel i Wallace (1967), per analitzar la probabilitat de producció d'inversions a les diferents zones cromosòmiques dedueixen la distribució de la llargada i el punt mitjà de les inversions segons diferents hipòtesis. Així, pel cas continu: a) distribució uniforme dels punts de ruptura i independència entre ells, b) uniformitat però dependència expressada en la distribució conjunta dels punts de ruptura definida segons el sistema de construcció de distribucions bivariants de Gumbel i c) segons un sistema d'ajustament estadístic, no interpretable directament. Pel cas discret (si es considera el cromosoma dividit en 1, 2, 3, ..., n segments idèntics): d) punts de trencadura distribuïts també uniformement  $p(i) = \frac{1}{n}$  i amb independència. Per tots aquests casos també es considerarà la distribució truncada per absència d'inversions molt curtes, tal com sembla el cas. Cap de les distribucions teòriques obtingudes s'ajusta gaire a dues sèries de dades experimentals de 49 i 58 inversions produïdes per irradiació amb raigs X. De fet les dades experimentals amb les que es comparen les distribucions teòriques

són insuficients per prendre una conclusió definitiva.

Van Valen i Levins (1968) realitzaren un estudi de la distribució esperada de la llargada de les inversions si per l'establiment d'una nova inversió en equilibri calgués a) un efecte de posició, b) més de  $k$  loci amb una combinació al·lèlica favorable perquè es doni heterosi acumulada o potser epistàsia, se suposa que tant a) com b), finalment, impliquen heterosi estructural: superioritat dels heterocariotips sobre els homocariotips.

Estudiaren les inversions ja establertes, fent el supòsit que la probabilitat que una inversió es perdi per atzar (sense considerar les probabilitats que això passi, ni la dinàmica del canvi de freqüències quan una inversió progressa) és independent de tot l'anterior i que l'establiment final d'una inversió depèn de l'heterosi estructural, intentant esbrinar quina és la base d'aquesta heterosi.

Es suposa que els punts de ruptura segueixen una distribució uniforme i són estocàsticament independents, suposicions que, encara que inexactes, es poden considerar aproximadament vàlides segons el treball experimental repassat pels autors, sobretot de Bauer i col·laboradors. És fàcil demostrar que sota les suposicions anteriors, la llargada relativa d'una inversió, si es pren el total del cromosoma com 1, té una funció de densitat de probabilitat

$$f(x) = \begin{cases} 2(1-x) & \text{si } x \in (0,1) \\ 0 & \text{en cas contrari} \end{cases}$$

si se'n diu  $P(x)$  a la probabilitat que una inversió de llargada  $x$  resulti heteròtica

$$P(x) = \text{Prob} \{ \text{"heterosi"} / X=x \}$$

la funció de densitat de la llargada  $x$  dins de les heteròtiques (que es suposa que són les que han arribat a establir-se) serà, segons la fórmula de Bayes:

$$g(x) = f(x/\text{"heterosi"}) = \frac{f(x)P(x)}{\text{Prob} \{ \text{"heterosi"} \}} = \frac{f(x) P(x)}{\int_0^1 f(u)P(u) du}$$

La forma de  $P(x)$  no és coneguda d'antuvi, cal fer alguna suposició addicional. Si es fa la suposició "a)", que hi ha efecte de posició, en principi la presència d'heterosi és independent de la llargada de la inversió

$$P(x) = \text{Prob} \{ \text{"heterosi"} / X=x \} = \text{Prob} \{ \text{"heterosi"} \}$$

de manera que  $g(x) = f(x) = 2(1-x)$ ,  $x \in (0,1)$ . Si es suposa "b)", alguna dependència del nombre de loci "favorables", "capturats" dins de la inversió, si se suposa una repartició a l'atzar del esmentats loci, el nombre de loci favorables dins d'un segment de longitud  $x$  seguirà una distribució de Poisson de paràmetre  $\lambda x$

$$P(k) = e^{-\lambda x} \cdot \frac{(\lambda x)^k}{k!}, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$



si calen  $k$  loci com a mínim perquè hi hagi heterosi  $P(x)$  serà:

$$P(x) = \sum_{i=k}^{\infty} \left[ e^{-\lambda x} \frac{(\lambda x)^i}{i!} \right] = 1 - \sum_{i=0}^{k-1} \left[ e^{-\lambda x} \frac{(\lambda x)^i}{i!} \right]$$

de manera que

$$g_k(x) = \frac{\left(1 - \sum_{i=0}^{k-1} \left[ e^{-\lambda x} \frac{(\lambda x)^i}{i!} \right]\right) (1-x)}{\int_0^1 \left(1 - \sum_{i=0}^{k-1} \left[ e^{-\lambda u} \frac{(\lambda u)^i}{i!} \right]\right) (1-u) du}$$

si  $\lambda \rightarrow \infty$ , per tot  $k$ ,  $g_k(x) \rightarrow g(x) = 2(1-x)$ .

Si es compara la teoria amb dades sobre dípters, la suposició a) només sembla aproximadament vàlida a *Drosophila*. L'alternativa b) és més versemblant en tots els casos, llevat que hi ha un esbiaix de les dades respecte de la teoria quant a les inversions més llargues, menys freqüents a la pràctica. Cal dir que les dades amb que es compara el model són per polimorfismes establerts i no per inversions en progrés com al cas modelitzat. No obstant, segons els autors, cal ampliar el model suposant que hi ha un equilibri entre la probabilitat que quedin "capturats" suficients loci favorables a la inversió, més gran per a les més llargues, i els efectes del doble cross-over, més probable a les inversions grans, destructor de blocs de gens coadaptats. Aquesta ampliació no s'expressà matemàticament al treball de Van Valen i Levins. Alguns experiments (Wallace (1966), Sperlich (1966), Vann (1966)), precisament amb *Drosophila*, reforcen, segons

Van Valen i Levins, la versemblança de l'existència d'algun mecanisme similar. Això sembla clar pel treball de Vann, els altres dos donen una informació no directament aplicable a les hipòtesis en qüestió. Malgrat tot, les situacions reals són prou complexes per fer dubtar de la validesa d'una explicació tan simple com l'anterior, que no impliqui consideració de deriva, ni migració, etc... . Hi ha dades molt complexes, més recents que les emprades pels autors, a les quals és difícil aplicar estrictament el model anterior. Per exemple, poc després de l'aparició d'aquest article, Martin (1969) publicà dades de mosquits que concorden amb el model de Van Valen (balanç entre epistàssia i doble cros-over), mentre que Acton (1969) publicà dades a

Ja en el camp dels models dinàmics, es podria citar primerament el model de Kimura (1956) que es pot considerar un primer model determinista dinàmic d'aparició d'un polimorfisme cromosòmic per inversions, les propietats del qual ja han estat comentades. Es tracta d'una primera aproximació, molt restrictiva. Haldane (1957) analitzà l'estabilitat de polimorfismes cromosòmics mantinguts per heterosi, mitjançant les teories de Wright (1949) sobre "topografies adaptatives", deduí que un polimorfisme cromosòmic per inversions serà estable si és mantingut per heterosi acumulativa, és a dir, si l'heterozigosi a un locus té més efecte si els altres loci són també heterozigòtics.

Nei, Kojima i Schaffer (1967) definiren un model determinista, les propietats del qual varen estudiar mitjançant simulació contínua. Si es considera l'existència d'al·lels deleteris, amb dominància o

amb efecte intermedi, es comprova que una inversió apareguda de nou pot incrementar considerablement de freqüència, fins arribar a substituir el tipus original en alguns casos, si conté un nombre d'alels deleteris menor que la mitjana de la població. Això és possible si és prou gran i al mateix temps amb una composició al·lèlica favorable. La inversió incrementa en freqüència fins que l'efecte de la mutació recurrent homogeneïtza el seu contingut respecte de la resta de la població i esdevé aleshores neutra. Aquest model pot ajudar a explicar l'increment inicial d'una inversió rara, concorda amb les explicacions primeres sobre el valor selectiu del polimorfisme cromosòmic i no tant amb la informació posterior de la qual es disposa.

Fraser, Burnell i Miller (1966) i Fraser i Burnell (1970), realitzaren una sèrie de simulacions, mitjançant un programa de simulació genètica discreta general (GSD-1), adaptat al cas d'inversions. Segons aquest model de simulació, els cromosomes poden estar en els estats "estàndard" o "invertit", sense més possibilitats. La funció que dóna el fenotipus és absolutament additiva i determinista. Es consideren dos tipus de selecció: a) prendre com a individus reproductors, només aquells amb fenotip exactament igual a la mediana. b) la probabilitat de participar en la següent generació és una funció decreixent de l'allunyament del fenotipus al medià, concretament es considera:

$$p = 1 - \left| \frac{M - A}{M} \right|^\beta, \quad 0 < \beta < 1$$

essent  $M$  el fenotipus medià,  $A$  el fenotipus de l'individu en què

ció i  $\beta$  un paràmetre relacionat amb la intensitat de la selecció. També es poden introduir diferències a les eficàcies degudes a la presència de la inversió, per exemple per simular una disminució en la fertilitat dels heterozigots estructurals.

Tots els processos parteixen d'un equilibri en el lligament complet i amb una freqüència de recombinació de 0.25 entre loci adjacents, sense considerar interacció. Pel cas d'heterozigots estructurals, aquesta freqüència es feia molt petita ( $10^{-3}$ ), no nul·la, no per preveure la possibilitat de rars intercanvis, sinó per restriccions imposades pel programa, que no funciona adequadament amb distàncies genètiques nul·les. La grandària poblacional és fixa i igual a 1024 individus, les freqüències al·lèliques inicials totes de 0.5.

Amb manca d'inversions, les poblacions evolucionen ràpidament cap a constitucions genètiques intermèdies, associades amb probabilitat màximes de formació de genotipus intermedis. Introduint cromosomes invertits amb una constitució equilibrada o intermèdia, a una freqüència inicial de 0.25, aquesta augmenta ràpidament, tendint cap a freqüències properes a 1 en el cas de cromosomes estrictament intermedis i vers a 0.5 (aproximadament) en cromosomes propers al valor intermedi (és a dir, quan consten d'al·lels d'un tipus i de l'altre a parts iguals). La inversió no pot ésser avantatjosa quan la disminució de fecunditat en els heterozigots és superior al 10%. En el cas del tipus b) de selecció, només s'estableix polimorfisme per valors de  $\beta$  inferiors a 0.19.

Variant la freqüència inicial es comprova que una inversió només pot progressar, al marge del tipus de selecció, quan s'introdueix a una freqüència inicial superior a cert llindar, de l'ordre de 0.12. Això sembla difícil de fer concordar amb el caràcter no recurrent de les inversions (per exemple amb 1024 individus, si es produeix una inversió, aquesta estarà en una freqüència inicial de  $1/(2 \times 1024) \approx 0.000488$ ) encara que sí amb una eventual introducció per migració.

A Fraser i Burnell (1967) es troba un llindar semblant (aquesta vegada entre 0.136 i 0.142) en definir un inici de model determinista amb la grandària poblacional infinita, però basat en les suposicions del model de simulació anterior. Les propietats de les equacions definides s'estudiaren també mitjançant tècniques de simulació, però en aquest cas consistent en l'estudi numèric de les equacions.

Prenent com a punt de partida el model determinista de Lewontin i Kojima (1960) sobre un sistema de dos loci lligats amb dos al·lels cada un, Deakin (1972) derivà les equacions que descriuen la interacció de selecció i recombinació en condicions de polimorfisme per in-versions, quan la inversió inclou els dos loci i amb una manca absoluta de recombinació entre cromosomes estructuralment diferents. Una vegada derivades les equacions que lliguen els vuit tipus cromosòmics (4 respecte als al·lels, cada un pot estar en forma estàndard o invertida), donà una llista de tots els equilibris possibles i n'estudià l'estabilitat. Els equilibris carents totalment del tipus invertit (o del normal) són inestables enfront a la introducció d'una ordenació estructuralment diferent. En canvi sembla haver-hi unes quantes solu-

cions estables quan coexisteixen tipus invertits amb estàndard. Aquest estudi ha estat completat per Charlesworth (1974).

Charlesworth i Charlesworth (1973b) han analitzat la dinàmica d'una inversió introduïda a una freqüència inicial baixa, com és d'esperar en una mutació no recurrent, en un sistema de  $n$  loci, en equilibri sota selecció i recombinació. Les expressions deduïdes són també aproximadament vàlides si el sistema no està en equilibri. La pressió de selecció pel nou cromosoma depen de l'existència d'un equilibri estable a les freqüències gamètiques, amb desequilibri en el lligament. La probabilitat de supervivència d'una inversió introduïda en una població gran en aquestes condicions és aproximadament la meitat de l'arrel quadrada de la pèrdua d'eficàcia biològica deguda a la presència de recombinació. En canvi, quan hi ha equilibri gamètic, la inversió es manté en una freqüència estacionària.

El problema de com una tal mutació cromosòmica pot augmentar en freqüència, en una població amb aparellament a l'atzar, malgrat partir d'una freqüència inicial molt baixa i amb un efecte negatiu sobre la fertilitat dels heterozigots (problema inexistent en les poblacions de *Drosophila* actuals, degut a la manca de recombinació en els mascles i a la meïosi diferencial a les femelles) ha estat tractat més exhaustivament per Bengston i Bodmer (1976). Llevat d'alguns mecanismes de dubtosa importància o existència real, els autors discutiren:

a) L'efecte de la deriva, apreciable a poblacions finites. És indicativa una taula de probabilitats de fixació, basada en les

fòrmules de Kimura (1970). La grandària poblacional és determinant: una mutació cromosòmica que no tingui cap efecte sobre la fertilitat no té pràcticament cap esperança de romandre i arribar a fixar-se en una població de 10.000 individus; en canvi, una mutació reductora de l'eficàcia en un 25% es pot fixar fàcilment en una població de 10 individus.

b) L'efecte de la pròpia inversió (efecte de posició) sobre l'eficàcia, que afavorirà l'increment de la mutació estructural quan la viabilitat de l'heterozigot estructural sigui superior a la de l'homozigot estàndard.

c) L'efecte sobre la recombinació, amb uns resultats semblants als de Charlesworth i Charlesworth (1973b).

En cap dels dos treballs anteriors no es trobà cap restricció a la freqüència inicial de la inversió, del tipus de les trobades per Fraser i col·laboradors. Apart de diferències quant a les funcions d'eficàcia i al tipus de model, és remarcable la diferència respecte al desequilibri en el lligament inicial, absent en el model de Fraser, present en els dos darrers comentats. Manca un estudi més profund per poder afirmar res, encara que és significatiu el fet que Charlesworth i Charlesworth (1973) demostraren que, quan hi ha equilibri gamètic, la inversió es manté amb una freqüència estacionària (no desapareix), si no s'introdueix amb una freqüència inicial alta, cas en el qual augmenta.

Alguns autors (Feldman i Balkau (1973), Feldman i Krakauer (1976), Karlin i McGregor (1972a, 1974)) han intentat generalitzar la teoria de les inversions cromosòmiques, considerades com a modificadors de la recombinació, en una teoria general dels gens o mecanismes, en si neutres, modificadors dels paràmetres més rellevants en un sistema genètic (recombinació, migració, mutació ...). Si anomenem  $\theta_1$  al valor (o vector de valors) del paràmetre (freqüència de recombinació, taxes de mutació, ...) associat al genotip MM pel gen modificador, (o a la població quan aquest genotip és en freqüència igual a 1)  $\theta_2$  al valor associat als heterozigots Mm i  $\theta_3$  al de mm, si  $p(\theta_i)$  són les freqüències gèniques d'equilibri associades al valor  $\theta_i$  del paràmetre i  $\bar{W}(p(\theta_i))$  al valor d'eficàcia mitjana de la població associat a aquell equilibri, es defineix la funció  $F(\theta_i) = \bar{W}(p(\theta_i))$  que permet enunciar un teorema o criteri fonamental: Si  $F(\theta_1) > F(\theta_2)$  s'extingirà m quan és introduït en una freqüència inicial baixa, si  $F(\theta_1) < F(\theta_2)$  m progressarà, si  $F(\theta_1) < F(\theta_2) < F(\theta_3)$  es fixarà m, si  $F(\theta_2) > \max\{F(\theta_1), F(\theta_3)\}$  s'establirà un polimorfisme balancejat, si  $F(\theta_2) < \max\{F(\theta_1), F(\theta_3)\}$  el sistema tendirà a la fixació de M o de m, segons quin sigui en una freqüència més propera a 1. La tendència general és vers la minimització de  $\theta$ . La causa que no s'arribi a  $\theta = 0$  a la realitat cal buscar-la en raons externes i també pròpies de la teoria. De les segones, la fonamental és que quan  $\theta = 0$  el valor propi dominant de les matrius de transició que defineixen la dinàmica del sistema és 1, la qual cosa implica una evolució extremadament lenta als voltants de  $\theta = 0$ . També, sovint, en aproximar-se a  $\theta = 0$  el sistema experi-



menta una degeneració o discontinuïtat. Les raons externes són les pròpies limitacions del models per ajustar-se a la realitat, per exemple la no consideració de possibles perturbacions o canvis del medi en el temps o l'espai.

Ja per finalitzar aquest apartat, es pot citar el treball de Ishii i Charlesworth (1977) que és una anàlisi teòrica de la hipòtesi que les associacions entre al·lels a loci al·loenzímics i arranjaments de gens, observades sovint, poden explicar-se pel manteniment d'associacions -ja existents quan es produï la inversió i mantingudes per manca de recombinació als heterocariotips- mitjançant un estudi dels efectes del doble cross-over i de la selecció sobre altres loci lligats al gen al·loenzímic, que es considera neutre. La conclusió final és que la selecció a nivell de loci lligats és poc probable que retardi d'una manera significativa la disminució d'aquesta associació, de manera que no es pot excloure una explicació neutralista per les associacions observades. Això ens retorna a la discussió del significat del polimorfisme al·loenzimàtic i al paper de les associacions entre al·lels i ordenacions cromosòmiques. Un treball recent (Voelker i col. (1978)), amb un estrany mètode estadístic per a destriar la part de variància a una clina al·loenzimàtica explicable a partir de clines per inversions cromosòmiques, sembla contradir el punt de vista segons el qual les clines d'al·loenzims serien explicades a partir de les d'inversions a les quals serien associats: els autors dedueixen que a *D. melanogaster*, hi ha clines al·loenzimàtiques que només en part poden explicar-se mitjançant

les d'inversions, altres totalment independents i altres en sentit contrari, per tant, les clines al·loenzimàtiques necessiten una explicació pròpia, sigui neutralista o de qualsevol altre tipus.