



UNIVERSITAT DE BARCELONA

SOLEMNE INVESTIDURA COM
A DOCTOR HONORIS CAUSA
del professor

Walter Jakob Gehring



Discurs de presentació del professor
Emili Saló i Boix

Gener de 2010

UNIVERSITAT DE BARCELONA

SOLEMNE INVESTIDURA COM
A DOCTOR HONORIS CAUSA
del professor

Walter Jakob Gehring

Discurs de presentació del professor
Emili Saló i Boix

Gener de 2010

ÍNDIX

Protocol de l'acte	5
Discurs de presentació del professor Emili Saló i Boix	11
Discurso de presentación del profesor Emili Saló i Boix	17
Presentation speech by Professor Emili Saló i Boix	21
Discurs del professor Walter Jakob Gehring	25
Discurso del profesor Walter Jakob Gehring	35
Speech by Professor Walter Jakob Gehring	43

DISCURS DE PRESENTACIÓ
DEL PROFESSOR
EMILI SALÓ I BOIX

Excel·lentíssim i Magnífic Senyor Rector
de la Universitat de Barcelona,
digníssimes autoritats acadèmiques,
senyores i senyors:

Com a universitari i com a biòleg és un gran honor i un motiu de viva i intensa satisfacció fer el discurs de presentació del professor Walter Gehring amb motiu de l'acte solemne d'investidura com a doctor honoris causa de la Universitat de Barcelona.

Els paràmetres emprats habitualment com a indicadors d'excel·lència científica, com el nombre i la qualitat de les publicacions, el fet de pertànyer a nombroses societats científiques internacionals i la gran quantitat de premis i honors rebuts arreu del món de manera contínua en els darrers 25 anys, ens durien a atorgar-li immediatament el nomenament de doctor honoris causa.

Per a mi, però, hi ha quelcom molt més significatiu que caracteritza tota la trajectòria científica del professor Walter Gehring i que és el lideratge en el descobriment i anàlisi de nous conceptes que han modificat la genètica del desenvolupament i l'evolució del món animal, que ja formen part dels llibres de text de zoologia, genètica i, molt especialment, del camp del desenvolupament.

Aquest és un privilegi només reservat als que han fet contribucions cabdals, especialment rellevants en el seu camp. Aquestes aportacions singulars s'han donat al llarg de la seva dilatada carrera científica de manera quasi contínua. Aquestes fites han fet que, al llarg d'un període de més de 35 anys, el seu laboratori de biologia cel·lular del Biozentrum de la Universitat de Basilea esdevingués un dels punts de referència i d'atracció de científics interessats en la genètica del desenvolupament a escala mundial. En aquest centre s'hi han format més de cent investigadors —entre els quals cal destacar dos premis Nobel de Medicina de l'any 1995, C. Nüsslein-Volhard i E. Wieschaus— i una

munió d'investigadors, alguns de gran renom internacional, que han generat al seu voltant grups de prestigi.

Walter Gehring neix a Zuric el 1939 i, amb una vocació precoç per la biologia, cursa estudis de zoologia a la Universitat de Zuric a partir de l'any 1958. Després de fer una tesina sobre la seva primera vocació que l'ha acompanyat sempre, l'estudi i migració dels ocells, inicia la tesi sobre fenòmens de transdeterminació en els discs imaginals de *Drosophila* sota la direcció d'un dels millors genetistes del desenvolupament del moment, el professor Ernst Hadorn, i es doctora l'any 1965 a Zuric. Inquiet per conèixer amb més profunditat aquests processos de desenvolupament, inicia una estada postdoctoral amb el Professor Alan Garen a la Universitat de Yale, New Haven, EUA, durant els anys 1967-1968.

L'any 1969 aconsegueix una plaça de professor associat a l'Escola de Medicina de Yale. Durant aquest període adquireix coneixements en una eina fonamental, en aquell moment en plena eclosió, la biologia molecular.

L'any 1972 esdevé catedràtic del Departament de Biologia Cel·lular del Biozentrum, de la Universitat de Basilea, ciutat on estableix la seva residència durant la resta de la seva carrera científica. Aquest any l'han nomenat Professor emèrit del mateix centre.

El professor Walter Gehring, tot i haver crescut científicament com a drosofilista, sempre ha mostrat una amplitud de mires i una gran plasticitat a l'hora d'estudiar altres organismes model. És notori constatar que en les més de 250 publicacions citades prop de 22.000 vegades, hi ha treballs sobre la majoria d'organismes representatius de l'arbre filogenètic, incloent-hi diblàstics i els tres clades de metazous triblàstics. Quines són les aportacions singulars del professor Walter Gehring a la biologia en general i a l'evolució i genètica del desenvolupament en particular?

En una primera fase es pot considerar pioner en l'aplicació d'estratègies moleculars a la comprensió de la funció dels mutants homeòtics observats durant la redacció de la seva tesi doctoral. En col·laboració amb científics de Stanford, com David Hogness, va clonar els primers gens de *Drosophila*. Posteriorment, al seu laboratori es va posar a punt un mètode de detecció de l'expressió dels gens en teixits, la hibridació in situ, mètode universal per caracteritzar l'expressió de gens en qualsevol organisme. Treballant també amb proteïnes de xoc tèrmic i alguns transposons, van desenvolupar una nova metodologia

d'atrapar estimuladors (*enhancers*). La combinació d'un profund coneixement genètic amb les noves metodologies moleculars va permetre que al seu laboratori, en paral·lel amb un altre laboratori de la Universitat d'Indiana dels Estats Units, l'any 1983 es caracteritzés la seqüència homeòtica (*homeobox*), seqüència d'ADN present en els gens homeòtics. Posteriorment es va observar que corresponia a un domini proteic present en les proteïnes homeòtiques reguladores del desenvolupament de tots els animals, fet que va representar un dels salts qualitius més importants de finals del segle xx, ja que va permetre aïllar gens del desenvolupament en altres organismes sense cap tradició genètica.

Un segon gran bloc de resultats amb una àmplia repercussió en la comunitat científica va sorgir arran de la caracterització pel seu grup del gen *Pax6* i la xarxa gènica associada, responsable de la determinació de la fotorecepció. Aquests resultats van obrir una nova manera d'entendre i analitzar l'evolució dels ulls.

Voldria destacar la publicació, en col·laboració amb el professor Wehner, de les darreres edicions d'un llibre de text clàssic sobre zoologia a Alemanya, publicat per l'editorial Georg Thieme Verlag i de gran èxit a les universitats germàniques, la primera edició del qual és de l'any 1922. En l'edició vint-i-quatrena publicada l'any 2007 es descriu la zoologia del segle xxi, plena d'estudis funcionals cel·lulars, genètics i moleculars i també d'estudis de fisiologia, ecologia i evolució. Esperem que la seva traducció a l'anglès sigui una realitat ben aviat.

Vull esmentar també les seves relacions científiques i personals amb la Universitat de Barcelona. Molts biòlegs de la nostra Universitat han conegut el professor Walter Gehring a través dels seus seminaris impartits a Barcelona i en diferents congressos internacionals, a banda de les seves publicacions. Alguns membres del Departament de Genètica han pogut visitar i fer estades al seu laboratori, i també en laboratoris d'alguns dels seus deixebles com el professor Ernst Hafen de la Universitat de Zuric, amb els quals es mantenen col·laboracions científiques vives.

Molt pocs científics comparteixen amb ell l'honor de ser membre estranger de la National Academy of Sciences i de l'Acadèmia de les Arts i les Ciències dels Estats Units, de la Royal Society de Londres, de l'Acadèmia de Ciències de França, de la Real Acadèmia de

Ciències Sueca, de l'Acadèmia Alemanya Naturalista Leopoldina i de l'Acadèmia Europea.

Per tots aquests mèrits científics, docents i humans, sol·licitem la vènia, en nom del Departament de Genètica de la Facultat de Biologia, perquè el professor Walter Gehring sigui investit doctor honoris causa de la Universitat de Barcelona.

DISCURS DEL PROFESSOR
WALTER JAKOB GEHRING

Excel·lentíssim i Magnífic Senyor Rector
de la Universitat de Barcelona,
digníssimes autoritats acadèmiques,
senyores i senyors:

La meva vida en la ciència

La meva trajectòria com a biòleg va començar quan era només un nen, en observar l'eclosió d'una meravellosa papallona del seu capoll. De seguida em van assaltar preguntes sobre la metamorfosi i el desenvolupament d'un ésser tan extraordinari com la papallona. Aquest tipus de misteris m'han perseguit durant tota la vida. Han estat l'estímul de les meves investigacions al llarg dels últims cinquanta anys i m'han permès desxifrar alguns dels grans secrets del desenvolupament i l'evolució.

Mosques amb potes al cap

Quan feia el doctorat, vaig descobrir una mutació que transforma les antenes del cap de la mosca en un parell de potes mitjanes. Aquests mutants s'anomenen *homeòtics*, i això indica que transformen una cosa a imatge i semblança d'una altra; per exemple, antenes per potes. Pel poeta alemany Christian Morgenstern —que en un dels seus poemes descrivia un animal imaginari que caminava amb el nas i que s'anomenava Nasobem—, vaig batejar aquest mutant amb el nom de *nasobemia*.

Vaig elaborar-ne el mapa genètic i vaig descobrir que la mutació s'assemblava al gen *Antennapedia*, descrit anteriorment, però en aquell moment no disposàvem de mètodes per saber si aquestes mutacions dominants afectaven els mateixos gens o dos gens diferents íntimament lligats. En un breu article vaig descriure detalladament els efectes fenotípics de la mutació, vaig presentar les dades del mapa genètic i vaig interpretar el gen afectat com un gen regulador involucrat en l'activació de tots els gens necessaris per formar una pota. Es tractava d'una conclusió audaç, però, amb el temps, s'ha vist que era

completament encertada. I des que vaig descobrir aquesta fascinadora mutació, li he tingut una especial afecció. Intuïtivament, sabia que proporcionava la clau per conèixer les decisions sobre el destí d'una cèl·lula (si s'havia de formar una cèl·lula d'antena o de pota), però aleshores semblava impossible identificar la base molecular i el mecanisme genètic d'aquell gen.

L'enfocament molecular

Quan vaig decidir investigar la base molecular de l'acció dels gens homeòtics, la majoria dels meus col·legues amb més experiència s'hi van mostrar molt escèptics. Els biòlegs moleculars consideraven que un gen que controlés un gran nombre de gens per convertir una antena en pota era un problema massa complicat de resoldre. Ells se centaven sobretot en gens individuals que codificaven un sol enzim. De fet, els biòlegs «clàssics» es mostraven crítics amb l'enfocament molecular en conjunt: consideraven que els biòlegs moleculars no plantejaven les preguntes adequades.

Malgrat tot, no em vaig deixar portar per aquells comentaris i vaig decidir traslladar-me als Estats Units, que en aquell temps era la meca de la biologia molecular, per fer-hi estudis postdoctorals. Em vaig unir a l'equip d'Alan Garen, de la Universitat de Yale, per endinsar-me en la biologia molecular. Garen tenia formació biofísica i el seu mètode era molt més rigorós i quantitatiu que el dels biòlegs clàssics. Per això, no només vaig aprendre biologia molecular, sinó que també em vaig acostumar a dissenyar i interpretar els experiments de manera més rigorosa.

Des del punt de vista de la biologia molecular, l'espècie *Drosophila* presentava un desavantatge important: era difícil d'obtenir-ne teixit en forma pura per a l'anàlisi bioquímica. Per això, vam ampliar els estudis des dels discs imaginals fins als embrions, que es poden obtenir en quantitats més grans. En dissociar els embrions en l'etapa primerenca del blastoderma, reagrupar les cèl·lules i conrear-les *in vivo*, vam poder demostrar que les cèl·lules precursors dels discs imaginals estaven determinades —programades respecte a la seva futura via de desenvolupament embrionària— ja des de l'etapa del blastoderma. Encara que el blastoderma es presenta com una capa unicel·lular homogènia, les seves cèl·lules ja estan programades i existeix un mapa invisible sobre el seu destí; és el que més tard podríem visualitzar mitjançant marcadors moleculars.

Com que el treball de François Jacob i de Jacques Monod havia revelat l'existència, almenys en els bacteris, de gens que tenen la funció de regular l'activitat d'altres gens, Alan Garen i jo vam conjecturar que els gens homeòtics, com el cas de l'*Antennapedia*, eren també gens reguladors. Walter Gilbert i Benno Müller-Hill havien aïllat el repressor de la lactosa —el més conegut d'aquests gens reguladors bacterians— i havien demostrat que es tracta d'una proteïna capaç d'unir-se a seqüències específiques d'ADN en el genoma bacterià, inhibint així els seus gens diana, per la qual cosa nosaltres ens vam concentrar en les proteïnes de fixació de l'ADN.

Mitjançant mètodes sofisticats, vam intentar trobar diferències en les característiques de les proteïnes d'unió a l'ADN en diferents tipus de discs imaginals; per exemple, entre els discs de les potes i els de les antenes o ales. No obstant això, els mètodes disponibles en aquell moment no eren prou sensibles per detectar diferències en aquestes proteïnes, que presenten una baixa concentració. Ara bé, si girem la vista enrere, és gratificant observar que anàvem ben encaminats.

L'arribada de la clonació genètica: el descobriment de l'*homeobox*

El desenvolupament de noves tècniques és extremament important en ciència, ja que obre noves perspectives davant de qüestions que abans no es podien resoldre. Em vaig enfrontar a la dificultat d'identificar el producte del gen *Antennapedia* (o nasobemia), i el fet d'intentar aïllar, d'entre milers, el producte d'un sol gen era com buscar una agulla en un paller. No obstant això, la clonació genètica em va obrir les portes.

A partir dels mètodes desenvolupats per Stanley Cohen i Herb Boyer, el meu amic David Hogness i els seus col·laboradors de la Universitat de Stanford havien aïllat els primers gens de *Drosophila*. Els primers gens aïllats estaven repetits moltes vegades en el genoma o bé s'expressaven tan clarament que el seu producte gènic es podia aïllar amb mètodes bioquímics. Tanmateix, el gen *Antennapedia* no es repetia i no teníem cap indicatiu sobre la naturalesa del seu producte gènic, excepte per la suposició que podia ser una proteïna reguladora gènica capaç d'unir-se a l'ADN dels seus gens diana. El problema era que aquestes proteïnes s'expressen normalment a concentracions molt baixes i eren difícils de purificar.

En aquell moment, David Hogness i el seu equip van desenvolupar un mètode anomenat *recorregut cromosòmic*, que permetia la clonació de qualsevol gen la posició del qual s'hagués identificat amb exactitud a partir de les mutacions corresponents. El recorregut començava amb un segment prèviament clonat d'ADN, que es cartografiava fins al més a prop possible del gen que s'havia d'aïllar, en el nostre cas l'*Antennapedia*. Progressivament, s'aïllaven segments superposats d'ADN, pas a pas, fins a assolir el gen que es volia aïllar. D'aquesta manera, David Hogness i els seus col·laboradors van clonar el gen homeòtic del complex *bithorax*, i el meu equip va emprendre un «recorregut cromosòmic» per identificar l'*Antennapedia*.

Els primers que ho van aconseguir van ser Richard Garber i Atsushi Kuroiwa, dos dels meus becaris postdoctorals. El «recorregut cromosòmic» per aïllar el gen *Antennapedia* va durar més de tres anys i mig, però finalment els esforços van donar fruit. En cartografiar els segments clonats de l'ADN en el mapa físic i comparar-los amb els del mapa genètic, Richard Garber va fer la interessant observació que un dels segments de l'ADN trobats en el gen *Antennapedia* presentava hibridació encreuada amb un gen veí, cosa que indicava que el gen *Antennapedia* i el seu gen veí compartien algunes seqüències comunes de l'ADN. Es tractava del primer indicatiu de l'*homeobox*.

Com ocorre en molts descobriments, com ja apuntava Louis Pasteur, «en el camp de l'observació, l'oportunitat només afavoreix la ment preparada». En realitat, nosaltres buscàvem aquestes homologies perquè Ed Lewis havia proposat que els gens homeòtics, que s'agrupen en el tercer cromosoma, es podien haver originat a partir de la duplicació gènica, la qual cosa significava que compartien algunes seqüències similars. El gen veí adjacent a l'*Antennapedia* va ser identificat per Atsushi Kuroiwa com *fushi tarazu* (que significa 'segments insuficients'), un gen que controla la segmentació en l'embrió. William McGinnis va detallar la naturalesa de l'homologia entre el gen *Antennapedia* i el *fushi tarazu*. Curiosament, no es distribuïa per tot el gen, sinó que es limitava a un curt segment de 180 parells de bases. I com que també vam trobar aquest mateix segment en el gen *Ultrabithorax*, un altre gen homeòtic aïllat al laboratori de David Hogness, el vam anomenar *homeobox*.

L'*homeobox* codifica un segment específic de les proteïnes homeòtiques, que vam anomenar homeodomini. Les proteïnes homeòtiques tenen una funció reguladora gènica i utilitzen els seus homeodomini

per reconèixer els seus gens diana i unir-s'hi, a fi d'activar-los o de reprimir-los. Utilitzant l'*homeobox* com una sonda, podíem aïllar un conjunt complet d'altres gens homeòtics en l'espècie *Drosophila*, la qual cosa justificava el terme *homeobox*. Més endavant, vam demostrar de manera definitiva que els gens homeòtics tenen una funció reguladora gènica i codifiquen les proteïnes d'unió a seqüències específiques de l'ADN, com jo sempre havia sospitat. Serveixen com a gens principals (*master genes*) del control del desenvolupament i determinen el pla corporal. Aquest punt es va demostrar clarament mitjançant l'expressió en tota la mosca del gen *Antennapedia* aïllat, especialment als discs antenals de larves joves. En aquestes circumstàncies, les antenes es transformaven en potes. Aquest experiment el va fer Stephan Schneuwly, un dels meus doctorands, i va ser el nostre primer èxit de redissenar la mosca del vinagre.

El gen *fushi tarazu* ens va proporcionar pistes fonamentals sobre l'establiment del pla corporal. En aquell moment, Ernst Hafen i Michael Levine, del meu laboratori, van fer un altre avenç tècnic important: van desenvolupar el mètode d'hibridació in situ, cosa que ens va permetre detectar, en talls de teixit, les transcripcions de l'ARN missatger de gens homeòtics com l'*Antennapedia*. Quan Atsushi Kuroiwa va aïllar el gen *fushi tarazu*, ell i Ernst Hafen van voler aplicar aquesta nova tècnica a aquest gen de segmentació. Els embrions amb el mutant *fushi tarazu* manquen de segments corporals alterns i els embrions acaben tenint només la meitat del nombre de segments, cosa que sens dubte és mortal. Aquest fet indicava que el *fushi tarazu* s'expressa normalment en segments alterns.

A fi de localitzar les transcripcions del *fushi tarazu* (ARN missatger), Atsushi i Ernst van hibridar l'ADN marcat radioactivament del *fushi tarazu* en seccions de l'embrió normal en les seves fases inicials. Mai no oblidaré el moment en què em van cridar perquè ho mirés al microscopi: s'observaven les bandes segmentals, que representaven el pla corporal de l'embrió en una etapa en què totes les cèl·lules semblaven idèntiques.

A partir d'aquell moment, vam investigar el gen *Antennapedia*, des de les potes antenals fins a arribar al nivell atòmic. En col·laboració amb Kurt Wüthrich, vam determinar l'estructura de l'homeodomini d'*Antennapedia* i de la seva unió a la regió diana de l'ADN mitjançant espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear amb resolució atòmica. Era una llarga trajectòria, des de les potes antenals fins a

l'homeodomini amb resolució atòmica. Si l'*homeobox* s'hagués trobat exclusivament en insectes, la troballa hauria tingut una repercussió escassa. Tanmateix, poc després del seu descobriment, després d'un animat debat en un seminari del departament, Eddy de Robertis i jo vam decidir esbrinar si els vertebrats també tenien *homeobox*, sabent que els vertebrats i els insectes presenten models de desenvolupament molt diferents. Al cap de poc temps, Andrés Carrasco i Bill McGinnis van clonar el primer gen d'*homeobox* de la granota *Xenopus*.

En col·laboració amb Frank Ruddle, es van clonar els primers gens amb *homeobox* de ratolins i, a partir del treball de Denis Duboule, sobretot, es va descobrir que, com a *Drosophila*, els gens homeòtics del ratolí també estan agrupats i distribuïts al llarg del cromosoma en el mateix ordre en què s'expressen en l'eix anteroposterior del cos, des del cap fins a la cua. Cada vegada hi ha més proves que en els vertebrats i invertebrats s'utilitzen els mateixos gens homeòtics per especificar el pla corporal, cosa que també és vàlida per als éssers humans. Per tant, el descobriment de l'*homeobox* va revelar un principi universal i proporciona un concepte unificat del desenvolupament.

Gens principals reguladors del desenvolupament de l'ull

En un experiment comparatiu, la meva doctoranda Rebecca Quiring va clonar un gen de *Drosophila* que és homòleg al gen *Pax6* del ratolí. El gen *Pax6* del ratolí va ser aïllat per Claudia Walther i Peter Gruss, i el gen equivalent humà, per Ton i els seus col·laboradors. Els gens clonats corresponen a les mutacions d'ull petit en el ratolí i d'anirídia en els éssers humans. En cas d'homozigosi, amb ambdues còpies del gen defectuós, els embrions mutants no tenen ulls ni nas i presenten una lesió cerebral greu, per la qual cosa moren. El gen *Pax6* conté dues seqüències, una homeoseqüència i una seqüència aparellada que codifiquen en la mateixa proteïna dos dominis diferents d'unió a l'ADN. La troballa d'un homòleg de *Pax6* en l'espècie *Drosophila* no va resultar estranya, però el fet sorprenent va ser que el gen clonat de *Drosophila*, segons va demostrar Uwe Walldorf, corresponia a la mutació sense ulls de *Drosophila*. Va ser una gran sorpresa, perquè tots els llibres expliquen que l'ull compost dels insectes i l'ull «tipus càmera» dels vertebrats van evolucionar separatament, i que els diversos tipus d'ulls trobats en diferents filums animals tenen un origen independent en l'evolució, és a dir, segons un model polifilètic. Al contrari, les nostres dades em feien pensar que els diversos tipus

d'ulls podrien compartir bàsicament el mateix programa genètic i que el *Pax6* podria ser el gen principal regulador universal del desenvolupament de l'ull.

Quan vaig presentar aquesta idea en el congrés anual sobre *Drosophila* a Creta, els meus col·legues s'hi van mostrar reticents. Vaig proposar induir l'expressió del gen *Pax6* en altres regions del cos per descobrir si aquest gen aïllat podia donar lloc a la formació d'un ull. Vaig convèncer dos dels meus col·laboradors, Patrick Callaerts i Georg Halder, perquè duguessin a terme aquest absurd experiment, mitjançant l'expressió del gen *Pax6* de *Drosophila* en altres regions del cos de l'embrió i la larva.

Finalment, els resultats d'aquest experiment van aparèixer a la primera pàgina del *New York Times* i a la revista *Science*. Per a sorpresa de tothom, un sol gen principal regulador del desenvolupament (*Pax6*) és capaç d'induir tota una cascada de gens, uns 2.000, necessaris per a la morfogènesi de l'ull, cosa que origina un ull compost complet i funcional a les antenes, les ales o les potes de la mosca.

Noves perspectives en l'evolució de l'ull

Fins i tot el gen *Pax6* del ratolí introduït a *Drosophila* és capaç d'induir-li un ull, per descomptat un ull de *Drosophila*, ja que el gen *Pax6* del ratolí és tan sols l'interruptor principal que activa tota la cascada de gens que proporciona *Drosophila*. Més recentment, també vam aconseguir dur a terme l'experiment recíproc d'induir altres estructures de l'ull en la granota, mitjançant la injecció d'ARN mis-satger del gen *Pax6* de *Drosophila* en embrions de granota. Aquests resultats indiquen que els gens *Pax6* dels insectes i dels mamífers són intercanviables.

Com que també trobem un gen *Pax6* en platihelminths, nematodes, mol·luscs i molts altres fílums animals, estem convençuts que els diferents tipus d'ull tenen un origen monofilètic. Aquesta idea resol l'antic problema de l'evolució de l'ull plantejat per Charles Darwin a *L'origen de les espècies*, on confessava espontàniament que «sembla completament absurd suposar que l'ull, amb totes les seves inimitables disposicions per acomodar el focus a diferents distàncies, per admetre una quantitat variable de llum i per a la correcció de les aberracions esfèrica i cromàtica, es formés per selecció natural». Tanmateix, a continuació, l'autor planteja una solució al dilema i propo-

sa un ull prototípic: «l'òrgan més senzill al qual es pot donar el nom d'ull consisteix en un nervi òptic —fotoreceptor— envoltat per cèl·lules pigmentàries i cobert per pell translúcida, però sense cristal·lí ni un altre cos refringent». Aquests ulls prototípics formats per un sol fotoreceptor i una sola cèl·lula pigmentària poden trobar-se en certs platihelminths i larves d'anèl·lids. Darwin sosté que «si es pot demostrar que hi ha moltes gradacions, des d'un ull senzill i imperfecte fins a un ull complex i perfecte, i cada grau és útil a l'animal que el posseeixi [...]», la teoria de la selecció natural pot proporcionar una explicació vàlida. Les nostres dades sobre l'origen monofilètic dels ulls corroboren completament l'opinió de Darwin.

Els neodarwinistes com Salvini-Plaven i Ernst Mayr han proposat que els ulls dels diferents fílums s'han transformat de manera independent d'unes 40 a 60 vegades, cosa que és incompatible amb la teoria de Darwin. La selecció natural pot actuar només com a força impulsora una vegada que l'ull prototípic s'hagi desenvolupat. Per tant, l'evolució del prototip és un esdeveniment estocàstic rar, i la probabilitat de la formació d'un prototip és molt petita.

Com que el *Pax6* és un factor de transcripció que pot regular bàsicament qualsevol gen que tingui les seqüències reguladores apropiades, no hi ha una necessitat funcional que el *Pax6* controli el desenvolupament de l'ull en tots els fílums avaluats fins ara. La raó que el *Pax6* controli el desenvolupament de l'ull ha de ser històrica, és a dir, el *Pax6* es va veure implicat en el desenvolupament de l'ull prototípic i es va conservar en els diferents tipus d'ull que s'han originat a partir d'aquest únic prototip. En l'evolució, les verdaderes noves «invencions» són rares i la diversitat de la vida es genera per allò que François Jacob ha anomenat *bricolatge de l'evolució*.