

PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES, IV

# Diversitat, evolució i regulació dels tipus de cel·lulars animals

ARNAU SEBÉ-PEDRÓS

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques  
Pius Font i Quer de Ciències de la Vida 2022



Institut  
d'Estudis  
Catalans

SECCIÓ  
DE CIÈNCIES  
BIOLÒGIQUES



Diversitat, evolució  
i regulació dels tipus  
de cel·lulars animals



PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES, IV

# Diversitat, evolució i regulació dels tipus de cel·lulars animals

ARNAU SEBÉ-PEDRÓS

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques  
Pius Font i Quer de Ciències de la Vida 2022

Barcelona, 2023



Institut  
d'Estudis  
Catalans

SECCIÓ  
DE CIÈNCIES  
BIOLÒGIQUES

**Sebé-Pedrés, Arnau, autor**

Diversitat, evolució i regulació dels tipus de cel·lulars animals. — Primera edició. —  
(Premis de la Secció de Ciències Biològiques ; 4)

Bibliografia. — Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques Pius Font i Quer de Ciències  
de la Vida 2022

ISBN 9788499656953

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol

III. Col·lecció: Premis de la Secció de Ciències Biològiques ; 4

1. Cèl·lules animals 2. Genòmica 3. Diferenciació cel·lular

575.113

576.3

576.36

© Arnau Sebé-Pedrés

© 2023, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: gener del 2023

Disseny de la coberta: Azcunze | Ventura

Edició: Flor Edicions, SL

Imprès a Service Point

ISBN: 978-84-9965-695-3

Dipòsit Legal: B 1248-2023

DOI: 10.2436/10.1500.09.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

A proposta de la ponència formada per les senyores i els senyors Teresa Cabré i Castellví (presidenta de l'Institut d'Estudis Catalans), Àngel Messeguer i Peypoch (secretari general de l'Institut d'Estudis Catalans) i Ramon Bartrons i Bach, Anicet Ramon Blanch i Gisbert, Jordi Camí i Morell, Jordi Casanova i Roca i Cèlia Marrasé Peña (membres de la Secció de Ciències Biològiques), en sessió plenària tinguda el 23 de març de 2022, l'Institut d'Estudis Catalans acordà de concedir el Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques Pius Font i Quer de Ciències de la Vida a Arnau Sebé-Pedrós pel seu treball *Diversitat, regulació i evolució dels tipus cel·lulars animals*.

D'acord amb les bases d'aquest Premi, la Secció de Ciències Biològiques publica el treball de revisió sobre el tema de la recerca guanyadora amb el títol *Diversitat, evolució i regulació dels tipus de cel·lulars animals*.





# Taula

Resum	9
1. La revolució de la genòmica funcional: de la seqüència del genoma a la regulació gènica	10
2. La regulació del genoma i l'origen de la multicel·lularitat i la diferenciació cel·lular	12
3. Els tipus cel·lulars són els elements fonamentals de la multicel·lularitat animal	16
4. La comprensió actual de la diversitat de tipus cel·lulars animals	19
5. De fenotips transcripcionals a l'evolució dels tipus cel·lulars	20
6. Resum i perspectiva	22
Referències bibliogràfiques	24
Curriculum d'Arnau Sebé-Pedros	37



## RESUM

Una qüestió fonamental en biologia és com la multiplicitat de comportaments cel·lulars especialitzats observats en un organisme multicel·lular està codificada per una única seqüència del genoma, així com quins mecanismes de regulació gènica orquestren el desplegament i el manteniment espaciotemporal d'aquests programes cel·lulars. Dècades d'anàlisis genètiques i, més recentment, genòmiques han identificat múltiples nivells de regulació, inclosos components moleculars específics i les seves interaccions. Aquesta regulació, en última instància, dona lloc a perfils d'expressió gènica específics que defineixen la cooperació cel·lular a nivell de teixit i organisme sencer. Tanmateix, la diversitat i la dinàmica evolutiva dels tipus cel·lulars romanen pràcticament inexplorades més enllà d'alguns teixits seleccionats en unes poques espècies, i igualment ignorem quines són les xarxes reguladores de gens que els defineixen. De la mateixa manera, se sap poc sobre l'aparició dels mecanismes reguladors del genoma que donen suport a programes cel·lulars específics i que suporten la memòria del llinatge cel·lular, per exemple, la compartimentació espacial del genoma i les modificacions de la cromatina. L'arribada de mètodes epigenòmics i transcriptòmics avançats, fins i tot amb resolució d'una sola cèl·lula, i l'àmplia aplicabilitat d'aquestes tècniques a diversos sistemes evita la necessitat d'obtenir poblacions cel·lulars homogènies mitjançant el cultiu o dissecció de determinats teixits o tipus de cèl·lules. Això obre el camí a l'anàlisi comparativa de la diferenciació cel·lular en espècies i fases ontogenètiques que abasten una amplitud filogenètica sense precedents i que representen diversos nivells de complexitat biològica, que van des de dinàmiques de diferenciació temporal en organismes unicel·lulars i comportaments multicel·lulars simples (com en alguns protistes), passant per conjunts de tipus cel·lulars poc integrats i limitadament diversificats (com en els

animals basals), fins a organismes amb teixits i morfologia complexes (com en els animals bilaterals). L'enfocament comparatiu, a través del prisma de la teoria de l'evolució i recolzat per un marc filogenètic robust, ens pot oferir una visió de gran abast sobre els principis fonamentals que regeixen els sistemes biològics cel·lulars i els mecanismes moleculars associats de regulació del genoma.

## 1. LA REVOLUCIÓ DE LA GENÒMICA FUNCIONAL: DE LA SEQÜÈNCIA DEL GENOMA A LA REGULACIÓ GÈNICA

El primer genoma eucariota seqüenciat fou el del llevat *Saccharomyces cerevisiae* el 1996 (Goffeau *et al.*, 1996), al qual aviat van seguir els assemblatges de genoma inicial de les dues principals espècies model animals: el nemàtode *Caenorhabditis elegans* el 1998 (Consortium, 1998) i l'artròpode *Drosophila melanogaster* el 2000 (Adams *et al.*, 2000). La primera versió del genoma humà va arribar només un any més tard, el 2001 (Lander *et al.*, 2001; Venter *et al.*, 2001). Aquests genomes van inaugurar dues dècades d'expansió taxonòmica progressiva en la seqüenciació del genoma (Dunn i Ryan, 2015), tot i que amb forts biaixos taxonòmics (Del Campo *et al.*, 2014). Un bon exemple d'aquests esforços va ser la seqüenciació, per part del Joint Genome Institute (JGI), dels primers representants de llinatges animals basals: l'esponja *Amphimedon queenslandica* (Srivastava *et al.*, 2010), el cnidari *Nematostella vectensis* (Putnam *et al.*, 2007) i el placozou *Trichoplax adhaerens* (Srivastava *et al.*, 2008). Aquesta abundància de genomes va permetre que la genòmica comparada prosperés, la qual cosa va proporcionar informació sobre els processos microevolutius (variació genètica, estructura poblacional, etc.) i macroevolutius (evolució de famílies gèniques, origen de nous gens, esdeveniments de transferència de gens horitzontals, sintènia gènica, blocs cromosòmics conservats, i molt més). No només això, sinó que la seqüenciació del genoma va transformar completament la nostra comprensió de les relacions filogenètiques entre els llinatges animals. Això va ser gràcies a les anàlisis filogenòmiques que van sorgir de la mà del desenvolupament de nous algorismes i models de reconstrucció filogenètica (Kapli *et al.*, 2020; Lartillot *et al.*, 2007; Schrepf *et al.*, 2019).

La seqüenciació del genoma a través dels eucariotes s'ha accelerat recentment amb el llançament d'iniciatives de seqüenciació del genoma de la biodiversitat a gran escala (Blaxter *et al.*, 2022; Lawniczak *et al.*, 2022; Lewin *et al.*, 2022), com l'Earth Biogenome Project i el Darwin Tree of Life (que té com a objectiu seqüenciar totes les espècies eucariotes del Regne Unit). Com a part d'aquest esforç global, i amb objectius i estàndards similars, el projecte Biogenoma Català també ha iniciat recentment la seqüenciació d'espècies eucariotes dels territoris catalans (<https://www.biogenoma.cat/>). D'aquestes iniciatives no només se n'espera una

expansió quantitativa i filogenètica dels genomes disponibles, sinó que la qualitat dels genomes d'aquesta nova generació és incomparablement millor que la dels genomes de fa 5 o 10 anys. De fet, l'arribada dels mètodes de seqüenciació de lectura llarga (per exemple, Oxford Nanopore) permet ara resoldre amb precisió regions altament repetitives i, juntament amb els mètodes de mapeig de contactes cromosòmics (vegeu més avall), permeten assemblatges a escala cromosòmica, fins i tot de telòmer a telòmer (Manuel *et al.*, 2020; Nurk *et al.*, 2022). Mètodes de genòmica funcional addicionals, com la seqüenciació de transcrits sencers o de l'extrem 5' de l'RNA, han permès progressar de manera important en el repte més gran que, sens dubte, encara presenta la seqüenciació del genoma: la predicció de models gènics (llocs d'inici i final de transcripció, regions no traduïdes, regió codificant, isoformes alternatives, etc.).

Tot i que estem produint genomes a un ritme sense precedents, la nostra comprensió de com «funcionen» aquests genomes encara és extremadament limitada. Per exemple, on i com s'emmagatzema la informació reguladora dels gens? Els mecanismes de regulació gènica són comuns a tots els animals i altres eucariotes? Quin tipus de circuits reguladors subjauen a la diversitat de teixits i tipus cel·lulars observats en els animals? En realitat, sabem molt sobre això per a unes poques espècies (de nou, *C. elegans*, *Drosophila* i humans). Pocs anys després de la finalització d'aquests genomes, projectes a gran escala com ENCODE, Blueprint i modENCODE van establir el catàleg dels RNA transcrits i de la distribució a tot el genoma de seqüències reguladores i modificacions de la cromatina (per exemple, modificacions posttraduccionals de les histones que s'associen a determinats estats transcripcionals, com l'activació i la repressió). Aquests projectes van provocar una certa controvèrsia, atès que se'ls acusava de constituir una cerca *panglossiana* per definir una funció per a cada una de les bases del genoma mitjançant assaigs bioquímics, ignorant completament la possibilitat de seqüències de DNA no adaptatives (Graur *et al.*, 2013). Però més enllà d'aquestes consideracions, aquestes iniciatives van crear el context per al desenvolupament d'un impressionant conjunt d'eines de genòmica funcional: transcripció i transcripció naixent (per exemple, GRO-seq i CAGE-seq), cromatina accessible (p. ex., DNase-seq i ATAC-seq), modificacions i variants d'histones (ChIP-seq i les seves variants), metilació del DNA (p.ex., *bisulfite sequencing*) i contactes cromosòmics (HiC i les seves variants). Més recentment, molts d'aquests mètodes han esdevingut *single-cell*: ara podem mesurar aquestes característiques amb alta precisió en cèl·lules individuals, i això ha obert el camí per entendre la diversitat i la regulació cel·lular amb una resolució sense precedents (com veurem a continuació). El més important per al focus d'aquest assaig és que aquestes metodologies són aptes per a espècies no model. Així doncs, per primer cop es donen les condicions

per iniciar un estudi comparatiu de la funció del genoma. Aquesta *genòmica reguladora comparada* hauria de revelar la diversitat, l'evolució i els principis compartits de regulació gènica, programes d'identitat cel·lular, mecanismes de la cromatina, etc. d'una manera anàloga al progrés que permet la seqüenciació genòmica en la comprensió de l'organització i l'evolució del genoma.

## 2. LA REGULACIÓ DEL GENOMA I L'ORIGEN DE LA MULTICEL·LULARITAT I LA DIFERENCIACIÓ CEL·LULAR

Una qüestió central en biologia evolutiva és com es va originar la multicel·lularitat animal i la diferenciació cel·lular espacial (Brunet i King, 2017; Sebé-Pedrós *et al.*, 2017). Els diferents tipus cel·lulars accedeixen a diferents combinacions d'elements genètics (gens i seqüències reguladores en *cis*) i aquest procés dona lloc a programes transcripcionals únics i estables que defineixen el fenotip cel·lular. Els programes de tipus cel·lular s'implementen mitjançant factors de transcripció (TF) que s'uneixen a elements reguladors en *cis* i també per l'acció mecanismes epigenòmics. Junts, estableixen i mantenen la identitat cel·lular, alhora que sovint també reprimeixen els destins cel·lulars alternatius. Múltiples mecanismes epigenòmics participen en aquesta interpretació genòmica específica i els estudis en vertebrats, *Drosophila* i *C. elegans* han revelat temes comuns en la regulació del genoma entre animals bilaterals. Per exemple, l'ús combinatori generalitzat d'elements potenciadors (*enhancers*) distals per controlar l'expressió gènica, o l'existència d'estats transcripcionals definits per marques d'histones conservades (Bonev and Cavalli, 2016; Ernst *et al.*, 2011; Fillion *et al.*, 2010; Ho *et al.*, 2014; Kvon *et al.*, 2014). Una altre nivell regulador important és el plegament i compartimentació espacial del genoma, tot i que encara no s'ha explorat més enllà d'un grapat d'espècies (Bonev i Cavalli, 2016; Crane *et al.*, 2015; Rao *et al.*, 2014; Sexton *et al.*, 2012). A més, les anàlisis genòmiques comparatives han demostrat que la innovació gènica a l'origen dels animals va ser menys extensa del que es pensava (Brunet i King, 2017; Richter *et al.*, 2018; Sebé-Pedrós *et al.*, 2017; Suga *et al.*, 2013). Això va conduir a la hipòtesi que una innovació animal important va ser la capacitat de corregular aquests gens en múltiples combinacions, donant lloc a l'especialització cel·lular espacial.

En particular, s'ha suggerit que tres mecanismes epigenòmics específics són clau per a la diferenciació estable de tipus cel·lulars: (i) la compartimentació espacial del genoma (Sebé-Pedrós *et al.*, 2017; Tanay i Cavalli, 2013), ja que permet l'organització modular de regions del genoma que es regulen de manera independent; (ii) les regions heterocromàtiques associades a marques d'histones repressives (Reinberg i Vales, 2018), ja que mantenen parts del genoma inaccessible a la cèl·lula i estableixen/restringeixen el llinatge cel·lular; i (iii) l'aparició de la

regulació gènica combinatòria per elements distals (en contraposició a la regulació per elements promotors proximals predominant en eucariotes unicel·lulars (Sebé-Pedrós *et al.*, 2016; Tunnacliffe *et al.*, 2018)), que permet elaborar patrons d'expressió gènica espaciotemporals (Gaiti *et al.*, 2017; Sebé-Pedrós *et al.*, 2017, 2018a).

**(i) Arquitectura física de la cromatina.** Els genomes d'animals bilaterals estudiats fins ara s'organitzen en territoris estructurals de cromatina, com ara dominis associats topològicament (TAD) (Bonev i Cavalli, 2016; Dixon *et al.*, 2012; Nora *et al.*, 2012; Sexton *et al.*, 2012). Aquests dominis físics de cromatina restringeixen la freqüència de contactes dels elements reguladors distals amb els promotors, definint així els paisatges reguladors dels gens. Els recents mapes de contacte de cromatina d'alta resolució a *Drosophila* han revelat l'existència de dos elements estructurals diferents en el genoma: elements aïllants (*insulators*, que defineixen els límits de contactes creuats de dominis limitats) i elements d'ancoratge (*tethering elements*, que faciliten el plegament de la cromatina per associar promotors amb altres promotors o amb *enhancers*) (Batut *et al.*, 2022; Levo *et al.*, 2022). La discretització del genoma en dominis estructurals permet l'existència de blocs reguladors autònoms, amb característiques de cromatina prevalents similars (per exemple, TAD actius o repressius) i dins dels quals es produeixen preferentment les interaccions reguladores (Dixon *et al.*, 2016; Tanay i Cavalli, 2013). La proteïna CTCF es considera un factor essencial per a la formació de TAD i plegaments de la cromatina (*loops*), per tant, l'origen del CTCF a l'ancestre comú de tots els animals bilaterals podria estar relacionat amb una compartimentació estructural del genoma específica d'aquests organismes. Però per contra, proteïnes estructurals alternatives podrien estar actuant en la formació d'estructures de la cromatina en altres organismes. Així, desxifrar i comparar les arquitectures del genoma tridimensional d'animals diversos (particularment, dels animals no bilaterals, com esponges i cnidaris) serà clau per resoldre el vincle evolutiu, si n'hi ha, entre l'origen de la multicel·lularitat animal i l'aparició de mecanismes específics per a la compartimentació i el plegament del genoma.

**(ii) Heterocromatina.** Una altra característica conservada entre els animals és l'existència d'estats transcripcionals definits per modificacions similars de la cromatina (Ho *et al.*, 2014; Schwaiger *et al.*, 2014; Sebé-Pedrós *et al.*, 2016). Per exemple, les marques d'histona que defineixen gens transcripcionalment actius es conserven en diversos eucariotes no metazous, com ara H3K4me3 i H3K27ac als promotors i H3K36me3 als gens. Això suggereix que són marques reguladores antigues i compartides en tots els eucariotes, tot i que ignorem si es conserven els mecanismes de lectura/escriptura/esborrat d'aquestes marques. En canvi, se sap menys sobre la conservació de regions heterocromàtiques mitjançant marques d'histona repressives com H3K9me2/3 (constitutiva) i H3K27me3 (facultativa), encara que aquestes marques també es troben en eucariotes no metazous

(Grau-Bové *et al.*, 2022). S'ha plantejat la hipòtesi que l'existència de dominis heterocromàtics és important per a l'aparició de la multicel·lularitat diferenciada (Reinberg i Vales, 2018). Els dominis heterocromàtics mantenen parts del genoma inaccessible a la cèl·lula, la qual cosa ajudaria a restringir el llinatge cel·lular i estabilitzar la identitat cel·lular. Però ignorem quina és la distribució a tot el genoma dels diferents tipus d'heterocromatina en la majoria de llinatges animals i, el que és més important, quins mecanismes específics (enzims modificadors, proteïnes d'unió, etc.) medien la funció de l'heterocromatina. Per tant, és necessària una millor comprensió de la funció de l'heterocromatina en diferents espècies per provar fins a quin punt representa una novetat evolutiva.

Un paper repressiu similar està mediat per la metilació del DNA, tal i com s'observa en els vertebrats. Però aquesta modificació mostra una presència/absència filogenètica discontinua en metazous i diferències importants en la seva abundància i distribució a tot el genoma (Mendoza *et al.*, 2020). Molts invertebrats presenten la metilació dels gens associada a la transcripció activa (se sap que hi ha una connexió directa entra aquesta metilació de les regions codificants dels gens i la marca d'histona H3K36me3), així com la metilació d'elements repetitius silenciats (un patró de vegades anomenat metilació «mosaic»). En canvi, diversos animals —incloent-hi el *C. elegans*— han perdut completament la metilació del DNA (i això va generalment acompanyat de l'absència dels enzims de metilació DNMT1/3 codificats en els seus genomes) (Mendoza *et al.*, 2020). Un cas extrem entre els metazous és el dels vertebrats, que tenen nivells elevats de metilació a tot el genoma —només les regions reguladores actives/accessibles estan desproveïdes de metilació. Curiosament, un estudi recent ha demostrat que aquest patró de metilació generalitzat també es troba a l'esponja *Amphimedon queenslandica*, probablement com a resultat d'una evolució convergent de la hipermetilació (Mendoza *et al.*, 2019). En resum, mentre que diverses modificacions de la cromatina i la seva distribució a tot el genoma semblen conservades entre els animals, en la majoria dels casos ignorem si els mecanismes d'escriptura/esborrat i la lectura/interpretació d'aquestes marques reguladores estan també conservades.

**(iii) Elements reguladors distals.** Els factors de transcripció (TF) s'uneixen a seqüències curtes i específiques situades en els promotors dels gens i, almenys en animals bilaterals, als elements potenciadors distals (també coneguts com *enhancers*). Els *enhancers* són grups de llocs d'unió de TF amb característiques específiques de cromatina, com ara una depleció de nucleosomes (són el que s'anomena llocs de cromatina «oberts») i marques d'histona particulars (H3K4me1 i H3K27ac) als nucleosomes flanquejants (Andersson *et al.*, 2014; Corces *et al.*, 2016; Heintzman *et al.*, 2009; Rada-Iglesias *et al.*, 2011; Thurman *et al.*, 2012). La presència de p300, una acetiltransferasa d'histones específica d'animals i els seus parents unicel·lulars més propers (Sebé-Pedrós *et al.*, 2011),



també s'ha utilitzat per predir les regions potenciadores i la seva activitat (Visel *et al.*, 2009). Els mètodes per identificar i validar regions reguladores i provar les seves funcions han demostrat que, en animals bilaterals, la majoria d'aquests elements són distals (desenes i fins i tot centenars de kilobases) respecte als promotors de gens que regulen i que actuen mitjançant el plegament físic de la cromatina (Deng *et al.*, 2012; Jin *et al.*, 2013; Shlyueva *et al.*, 2014). Els *enhancers* generalment resideixen en regions intergèniques i, en genomes més compactes, en introns, sovint de gens veïns d'aquells regulats pels *enhancers*. El nombre estimat d'*enhancers* és de l'ordre de milers en *Drosophila* (Kvon *et al.*, 2014) i de desenes de milers en humans (Andersson *et al.*, 2014). A més, a *Drosophila* la gran majoria dels *enhancers* mostren una activitat espacial i temporal molt restringida durant el desenvolupament (Bonn *et al.*, 2012; Kvon *et al.*, 2014), cosa que destaca la importància dels *enhancers* en l'orquestració d'estats reguladors complexos. Una altra característica definitòria dels *enhancers* (Schwarzer i Spitz, 2014) és que sovint actuen de forma combinada sobre el mateix gen, particularment en el cas dels gens del desenvolupament (Ernst *et al.*, 2011; Levine, 2010).

Tot i que la dinàmica evolutiva dels *enhancers* s'ha estudiat àmpliament en alguns bilaterals (Villar *et al.*, 2015), l'existència d'aquests elements reguladors en altres llinatges de metazous o premetazous era fins fa poc un misteri. Un indici indirecte de la possible existència d'una regulació distal en tots els metazous és la profunda conservació evolutiva dels blocs de gens microsintètics (Irimia *et al.*, 2012, 2013). Aquests blocs comprenen un gen (normalment un gen del desenvolupament, com ara una proteïna de senyalització o TF) que està vinculat a un altre gen veí no relacionat funcionalment. Aquest vincle es deu probablement a la presència d'elements reguladors en el gen «espectador». Curiosament, aquests blocs no estan presents en els parents unicel·lulars dels animals (Irimia *et al.*, 2012), cosa que suggereix que la regulació distal va evolucionar a l'ancestre comú dels metazous. La primera evidència experimental directa de la presència d'*enhancers* més enllà dels animals bilaterals prové de l'estudi del cnidari model *Nematostella vectensis* (Schwaiger *et al.*, 2014). En aquest estudi es van predir aproximadament 6.000 *enhancers* a *Nematostella*, que mostraven signatures de cromatina similars (H3K4me1, K3K27ac i presència de p300) a les dels *enhancers* bilaterals. Confirmant aquestes prediccions, 12 d'aquests elements potenciadors de *Nematostella* van mostrar activitat activadora de la transcripció en assajos *in vivo*. A més, es va trobar que els *enhancers* de *Nematostella* estaven especialment enriquits prop de TF, cosa que suggereix l'existència de xarxes reguladores complexes en *Nematostella*. El que encara es desconeix, però, és si aquests potenciadors de *Nematostella* funcionen mitjançant un plegament de la cromatina o per mecanismes de proximitat sense bucle. Això últim se suggereix per l'absència de CTCF, una proteïna clau per al bucle de cromatina, a *Nematostella* i altres

animals no bilaterals (Heger *et al.*, 2012). No obstant això, un mecanisme de proximitat sense plegament és incompatible amb la manca de dependència de l'activitat potenciadora de l'orientació de l'enhancer o de la posició relativa al promotor en els assajos de *in vivo* (Schwaiger *et al.*, 2014). A més, recentment s'ha demostrat que diverses proteïnes estructurals, però no CTCF, s'associen amb bucles de cromatina *enhancer-promotor* a *Drosophila* (Cubañas-Potts *et al.*, 2016; Eagen *et al.*, 2017). Per tant, és possible que es produeixi un bucle potenciador-promotor a *Nematostella*, fins i tot en absència de CTCF, amb un bucle mediat en canvi per la cohesina i/o altres proteïnes estructurals. Més recentment, s'han trobat *enhancers* en altres llinatges animals, com ara esponges i ctenòfors (Gaiti *et al.*, 2017; Sebé-Pedrós *et al.*, 2018b). En canvi, en els parents unicel·lulars més propers dels animals no s'han trobat, de moment, evidències de l'existència d'*enhancers* (Sebé-Pedrós *et al.*, 2016), cosa que suggereix que la regulació gènica per elements reguladors distals és una innovació animal. Els *enhancers* permetrien no només codificar informació reguladora addicional (a banda del promotor proximal del gen), sinó utilitzar-la de manera modular mitjançant l'ús de diferents combinacions d'aquests elements *enhancers*, que donen lloc a patrons d'expressió gènica complexos en el temps i en l'espai. Val la pena assenyalar que, entre els eucariotes no metazous, també s'han identificat elements reguladors distals en diverses espècies de plantes (Lu *et al.*, 2019; Ricci *et al.*, 2019) que suggereixen l'origen convergent dels *enhancers* en les plantes i reforça l'associació entre la regulació distal i l'existència de multicel·lularitat diferenciada.

### 3. ELS TIPUS CELLULARS SÓN ELS ELEMENTS FONAMENTALS DE LA MULTICEL·LULARITAT ANIMAL

Les cèl·lules especialitzades representen el nivell fonamental d'organització dels organismes multicel·lulars (Arendt, 2008). Les regularitats morfològiques i moleculars observades a les cèl·lules animals (fibres musculars, cèl·lules granulars, neurones, etc.) van inspirar en el passat analogies amb la diversitat d'organismes i la seva associació jeràrquica en diferents tàxons (espècies, famílies, etc.). Aquesta analogia suggereix que la taxonomia cel·lular es podria desenvolupar seguint principis similars als subjacents a la classificació linneana: discreció, reproductibilitat i jerarquia. De fet, podem caracteritzar un tipus cel·lular com una entitat discreta, amb propietats morfològiques i funcionals úniques. I podem requerir que un tipus de cèl·lula sigui reproducible, és a dir, que sorgeixi de manera estable a través de generacions mitjançant el desenvolupament embrionari. No obstant això, la naturalesa jeràrquica dels tipus cel·lulars i la naturalesa discreta de la seva classificació segueixen sent més elusives: clarament l'ontogènia i els llinatges cel·lulars dins dels organismes són les principals forces organitzadores dels tipus cel·lulars, però aquests es

remodelen contínuament per la plasticitat i la pleiotropia de les xarxes gèniques a través dels teixits. Atès que els tipus cel·lulars són blocs naturals que enllacen l'evolució molecular (genotip) i l'organisme (fenotip), és de gran interès el seu estudi com a unitats evolutives (Arendt *et al.*, 2016). Amb aquesta finalitat, les eines de caracterització molecular, especialment la transcriptòmica de cèl·lula única (*single-cell transcriptomics*), ofereixen l'oportunitat de fenotipar cèl·lules sistemàticament i de derivar classificacions moleculars de tipus cel·lulars a espècies no models, amb la qual cosa es construeixen atlas sistemàtics de cèl·lules en diferents llinatges animals. Els atlas cel·lulars no només fan avançar la nostra comprensió de la biologia molecular i cel·lular de grups d'animals poc estudiats, com les esponges o els ctenòfors, sinó que són el primer pas necessari cap a una biologia comparada dels programes d'identitat cel·lular. Només mitjançant aquestes comparacions de tipus cel·lular podrem entendre i reconstruir la dinàmica evolutiva del tipus cel·lular.

Els esquemes de classificació de tipus cel·lulars varien en la seva granularitat i en el grau de generalització filogenètica i anatòmica. De fet, les classificacions poden abastar només òrgans/espècies particulars o representar marcs més amplis (fins i tot a nivell d'organisme) (Willmer, 1970). La majoria de classificacions de tipus cel·lulars proposades són jeràrquiques i, amb poques excepcions (Xia i Yanai, 2019), utilitzen conceptes i argot manllevats de la taxonomia (*clades*, *llinatges*, *arbres*, etc.), tot i que no tenen en compte ni intenten transmetre explícitament les relacions evolutives entre tipus cel·lulars (Schwartz *et al.*, 2020). Des d'una perspectiva històrica, els primers esforços en la classificació del tipus cel·lulars es van basar en la morfologia, la disposició espacial dels teixits i les propietats de tinció histològiques de les cèl·lules. Utilitzant aquesta informació, es van fer múltiples intents en l'era pregenòmica per desenvolupar esquemes globals de classificació cel·lular (Willmer, 1970), per caracteritzar sistemàticament tipus cel·lulars en tàxons específics (Baguña i Romero, 1981; Bode *et al.*, 1973; Simpson, 1984) i utilitzar el número de tipus cel·lular com a indicador de la complexitat dels organismes (Valentine *et al.*, 1994). Aquests marcs de classificació estaven restringits pel que fa a la resolució i no podien incorporar consideracions funcionals o ontogenètiques que no fossin fàcilment observables morfològicament. L'arribada de les eines moleculars va ampliar la capacitat de caracteritzar, identificar i classificar tipus cel·lulars. Les estratègies comunes inclouen la detecció de proteïnes específiques mitjançant immunomarcats basats en anticossos (per exemple, els marcadors de superfície encara s'utilitzen àmpliament per al fenotipat molecular de cèl·lules hematopoètiques i immunitàries (Novershtern *et al.*, 2011)) o bé la detecció de transcrits específics mitjançant hibridació in situ d'RNA o (més rarament) també per anàlisi quantitatiu de PCR (Hirano *et al.*, 2013)). Tot i que l'immunomarcatge està limitat per la disponibilitat d'anticossos, la hibridació in situ amb sondes d'RNA va permetre l'extensió ràpida de l'empremta molecular (*molecular footprinting*) a una

àmplia diversitat d'organismes, cosa que la va convertir en una eina bàsica dels estudis moderns d'Evo-Devo (Ogino *et al.*, 2011; Steinmetz *et al.*, 2012; Tessmar-Raible *et al.*, 2007). Una limitació important d'aquestes eines basades en expressió gènica (siguin proteïnes o transcrits) és la necessitat de definir *a priori* el conjunt de marcadors gènics que cal estudiar i l'escalabilitat limitada a desenes de marcadors. Les estratègies d'empremtes moleculars han estat molt efectives quan s'utilitzen en l'estudi comparatiu de l'embriogènesi i les estructures anatòmiques a nivell de teixit/òrgan (Martín-Durán *et al.*, 2018; Sacerdot *et al.*, 2018). Tot i així, fins ara no era factible el mapeig de la diversitat de tipus cel·lulars entre espècies d'una manera realment sistemàtica i detallada.

Una extensió natural de les tècniques moleculars basades en marcadors és l'anàlisi transcriptòmica d'un teixit (prèvia dissecció) o un tipus cel·lular concret (previ enriquiment de cèl·lules del mateix tipus), la qual cosa permet mesurar no només uns pocs gens candidats sinó l'expressió de tots els gens del genoma. Els estudis pioners en transcriptòmica de tipus cel·lulars van proporcionar els primers esquemes de classificació cel·lular (Breschi *et al.*, 2020), van permetre l'anàlisi de l'estructura jeràrquica del transcriptoma d'aquests grups de cèl·lules (Liang *et al.*, 2015) i van permetre els primers intents de construir filogènies de tipus cel·lulars (Kin *et al.*, 2015). Tanmateix, aquesta estratègia està limitada necessàriament a les línies cel·lulars (Breschi *et al.*, 2020; Brown *et al.*, 2014; Cherbas *et al.*, 2011; Forrest *et al.*, 2014) —inexistents en la gran majoria de organismes—, o bé a poblacions cel·lulars homogènies aïllades manualment o per citometria (Alié *et al.*, 2015; Novershtern *et al.*, 2011; Sogabe *et al.*, 2019) —cosa que requereix mètodes especialitzats que no sempre garanteixen la puresa de les poblacions aïllades. Els mètodes de seqüenciació del transcriptoma en cèl·lules individuals (*single-cell transcriptomics* o *scRNA-seq*) superen moltes d'aquestes limitacions, fet que facilita el mostreig sense biaixos i la caracterització molecular de milers de cèl·lules. Això obre les portes a la reconstrucció *in silico* dels repertoris de tipus cel·lulars en espècies que fins ara eren difícils o impossibles d'estudiar.

En general, el desenvolupament d'eines de classificació de tipus cel·lulars és en certa manera anàleg al dels mètodes de filogènia d'espècies en les últimes dècades: de caràcters morfològics a caràcters moleculars (seqüències de nucleòtids o proteïnes). De la mateixa manera que és difícil resoldre les filogènies de les espècies utilitzant només caràcters morfològics, només amb dades moleculars podem començar a desenvolupar esquemes de classificació de tipus cel·lulars filogenèticament inclusius. Però l'analogia acaba aquí: la taxonomia moderna es basa explícitament en la història evolutiva subjacent d'una espècie, que incorpora molt sovint la filogenènia molecular com a eina clau per a la classificació. Les taxonomies cel·lulars són encara, a dia d'avui, fonamentalment linneanes.

#### 4. LA COMPRESIÓ ACTUAL DE LA DIVERSITAT DE TIPUS CELLULARS ANIMALS

Des dels primers estudis de prova de concepte a principis dels anys 2010 (Islam *et al.*, 2011; Jaitin *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2009), hem presenciat la ràpida proliferació d'anàlisis de *single-cell transcriptomics*, amb un nombre cada cop més gran de cèl·lules i passant de fenomenologies descriptives de tipus cel·lulars a assajos de pertorbacions, dinàmiques de desenvolupament i diferenciació temporal i transcriptòmica espacial amb resolució d'una sola cèl·lula (Marx, 2021). Avui dia, la catalogació de tot el repertori de tipus cel·lular en teixits humans i desenvolupament sembla a l'abast (Cao *et al.*, 2020; Regev *et al.*, 2017), i ja s'han fet importants avenços en la catalogació de tipus cel·lulars en ratolí (Han *et al.*, 2018; Schaum *et al.*, 2018). Aplicats a espècies model no tradicionals, els mètodes *scRNA-seq* d'organismes sencers haurien d'obrir el camí a la caracterització i comparació sistemàtica de tipus cel·lulars a través de la filogènia animal i, en conseqüència, fer avançar ràpidament la nostra comprensió de la diversitat, el desenvolupament i l'evolució dels tipus cel·lulars (Marioni i Arendt, 2017).

Des d'una perspectiva taxonòmica, actualment hi ha disponibles atlas cel·lulars d'organisme sencer per a set llinatges d'animals (en la majoria dels casos representats per una sola espècie), incloent-hi un ctenòfor (Sebé-Pedrós *et al.*, 2018b), dues esponges (Musser *et al.*, 2019; Sebé-Pedrós *et al.*, 2018b), un placozou (Sebé-Pedrós *et al.*, 2018b), quatre cnidaris (Chari *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2020; Sebé-Pedrós *et al.*, 2018a; Siebert *et al.*, 2019), un acel (Duruz *et al.*, 2021), craniats (tenint en compte els transcriptomes unicel·lulars d'òrgans sencers del ratolí (Cao *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2018)) i platihelminths (Fincher *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2021; Plass *et al.*, 2018). A més, ja hi ha disponibles atlas cel·lulars específics de teixit per a espècies models, inclosos múltiples conjunts de dades de *Drosophila* (Arthropoda) (Allen *et al.*, 2020; Croset *et al.*, 2018; Davie *et al.*, 2018; Hung *et al.*, 2020; Rust *et al.*, 2020; Slaidina *et al.*, 2020) i *C. elegans* (Nematoda). A més, s'han estudiat estadis embrionaris i larvaris en dues espècies d'eriçons de mar (Echinodermata) (Foster *et al.*, 2020; Massri *et al.*, 2020), al poliquet marí *Platynereis dumerilii* (Anèlida) (Achim *et al.*, 2018), al tunicat *Ciona intestinalis* (Horie *et al.*, 2018) i de nou tant a *Drosophila* com a *C. elegans* (Karaiskos *et al.*, 2017; Packer *et al.*, 2019). El llinatge més densament mostrejat són els vertebrats, inclosos els atlas de desenvolupament cel·lular en quatre espècies (humà, ratolí, peix zebra i *Xenopus*) (Briggs *et al.*, 2018; Cao *et al.*, 2019, 2020; Farrell *et al.*, 2018; Pijuan-Sala *et al.*, 2019; Wagner *et al.*, 2018) i els atlas cel·lulars del cervell (en la majoria dels casos, de regions específiques del cervell) per a diversos mamífers, rèptils i teleostis (Hodge *et al.*, 2019; Shafer *et al.*, 2021; Tosches *et al.*, 2018).

És interessant comparar l'expansió filogenètica dels atlas cel·lulars amb la dels genomes de referència durant els últims cinc anys. El 2015, 15-17 anys després de la publicació del primer esborrany de genomes d'animals, Dunn i Ryan (Dunn i Ryan, 2015) van revisar l'estat de la seqüenciació del genoma en diferents llinatges animals. Aleshores, 212 genomes de 14 filums animals estaven disponibles a NCBI. Avui dia, hi ha 11 404 genomes de 27 filums animals disponibles o en curs, i se n'esperen molts més en un futur proper en el context d'iniciatives de seqüenciació de la biodiversitat a gran escala. És important destacar que els biaixos de mostreig d'alguns llinatges persisteixen, amb un 86 % d'aquests genomes procedents de vertebrats (6.454) i artròpodes (3.383), el 95 % si incloem mol·luscs (518) i nematodes (253). En comparació, des de la publicació dels atlas cel·lulars el 2015 (Jaitin *et al.*, 2014; Klein *et al.*, 2015; Pollen *et al.*, 2014; Zeisel *et al.*, 2015), s'han publicat altres atlas per a 12 espècies animals no models. Donat el ritme ràpid en l'escala i la sofisticació dels mètodes de *single-cell transcriptomics* en espècies model (i l'àmplia disponibilitat de solucions comercials), el mostreig taxonòmic d'atles cel·lulars a través de l'arbre de la vida animal sembla més aviat modest.

## 5. DE FENOTIPS TRANSCRIPCIONALS A L'EVOLUCIÓ DELS TIPUS CEL·LULARS

Més enllà de catalogar cèl·lules en diferents organismes, el repte clau per entendre l'evolució dels tipus cel·lulars és de quina manera comparar-los per avaluar si comparteixen un origen evolutiu comú (és a dir, si són homòlegs) (Arendt, 2008; Arendt *et al.*, 2016; Wagner, 2014). Els caràcters complexos com els tipus cel·lulars o els òrgans tenen múltiples components, sovint amb històries evolutives no coherents (Liebeskind *et al.*, 2016; Shubin *et al.*, 2009). Això complica les inferències evolutives, especialment a grans distàncies filogenètiques (Arendt, 2008; Hejnal i Lowe, 2014; Liebeskind *et al.*, 2016). De fet, malgrat les òbvies similituds fenotípiques (i fins i tot moleculars) entre els tipus cel·lulars dels llinatges animals, encara és molt incert si aquests tipus de cèl·lules similars (per exemple, neurones, cèl·lules mare, fibres musculars o cèl·lules epitelials) són homòlegs i, per tant, estaven presents a l'ancestre comú de tots els animals o si, per contra, van sorgir de manera independent en diferents llinatges mitjançant la cooptació de gens efectors similars (és a dir, homoplàsia). Les trajectòries ontogenètiques també són sovint un mal indicador de l'afinitat evolutiva a grans distàncies, ja que sovint els mateixos tipus de cèl·lules sorgeixen de manera convergent de diferents progenitors o capes germinals, i viceversa (Wagner *et al.*, 2018).

Una alternativa a la comparació de transcriptomes complets és centrar-se en l'expressió de combinacions de factors de transcripció (TF), sovint anomenats selectors terminals (Hobert, 2008), com a reguladors clau dels programes

d'identitat cel·lular (Arendt *et al.*, 2016). El supòsit implícit és que els TF poden representar una bona aproximació als mòduls gènics utilitzats en aquest tipus de cèl·lula en particular. Una segona hipòtesi subjacent quan ens centrem en els TF és que les similituds reguladores tenen menys restriccions selectives i, per tant, s'aproximen millor a l'homologia del tipus cel·lular (en comparació amb l'ús de gens efectors, p. ex., enzims, proteïnes de la matriu extracel·lular, citoesquelet, etc.). Tanmateix, encara no sabem prou sobre la freqüència amb què es poden substituir els TF d'identitat cel·lular, sobretot tenint en compte la complicada història evolutiva d'aquestes proteïnes reguladores. Així, els atlas de tipus cel·lulars recentment derivats destaquen el paper dels TF de grans famílies multigèniques (p. ex., *zf-C2H2*, Ets o Sox TF) amb històries evolutives complexes (duplicacions, pèrdues, etc.). A més, sovint desenes de TF diferents s'expressen en un tipus de cèl·lula particular (per exemple, en coanòcits d'esponja), cosa que dificulta establir quins d'ells són els principals determinants de la identitat cel·lular i quina és la importància evolutiva de la conservació d'uns quants d'aquests TF. Així, tot i que representa un marc teòric excel·lent per intentar modelar l'evolució cel·lular, tenim dades molt limitades per implementar i avaluar sistemàticament els límits d'aquesta comparació de caràcters reguladors (com l'ús compartit de TF) i també per entendre quines característiques reguladores (per exemple, associacions de mòduls de gens amb TF, llocs d'unió de TF, conservació de seqüències reguladores en *cis*, etc.) poden ser màximament informatives per a la reconstrucció evolutiva.

Els TF controlen l'expressió gènica reconeixent i unint-se a motius de seqüència curts (6-12 bps) situats a les regions reguladores *cis* (promotors i *enhancers*) associades als gens (Spitz i Furlong, 2012). La identitat transcripcional del tipus cel·lular és recapitulada fortament pel patró d'enriquiment d'aquests motius (Sebé-Pedrés *et al.*, 2018a, 2018b), representant el conjunt de seqüències reguladores en *cis* del programa de cada tipus cel·lular (Hobert, 2008). A més, amb algunes excepcions (com els TF de la classe *zf-C2H2*), les seqüències d'unió dels TF es conserven molt sovint a grans distàncies filogenètiques (Lambert *et al.*, 2019; Sebé-Pedrés *et al.*, 2013; Weirauch *et al.*, 2014). Això obre la possibilitat de comparar els tipus de cèl·lules no a través dels seus perfils d'expressió gènica, sinó a través del conjunt de seqüències reguladores que defineixen el programa d'identitat cel·lular. Un estudi recent va ser pioner en la idea de la comparació de seqüències reguladores (Minnoye *et al.*, 2020). Treballant amb línies cel·lulars de melanoma en diferents espècies de vertebrats, Minnoye *et al.* van descobrir un programa regulador en *cis* altament conservat, que implicava una combinació de motius d'unió de quatre TF (SOX10, TFAP2A, MITF i ETS) en *enhancers* que sovint mostraven poca o cap conservació de la seqüència global. Finalment, estudis centrats en la conservació d'elements reguladors

(majoritàriament entre vertebrats (Carvunis *et al.*, 2015; Stergachis *et al.*, 2014; Vierstra *et al.*, 2014; Villar *et al.*, 2015) i insectes (Arnold *et al.*, 2014; Carvunis *et al.*, 2015; Lewis *et al.*, 2016)), així com l'anàlisi comparativa de xarxes de regulació gènica específiques (principalment en fongs (Habib *et al.*, 2012; Koch *et al.*, 2017; Roy *et al.*, 2013; Tanay *et al.*, 2005)) mostren que els circuits reguladors es poden conservar durant centenars de milions d'anys d'evolució i que, per tant, hauria de ser possible modelar la dinàmica evolutiva dels programes d'identitat cel·lular a través de llinatges animals.

Els diferents elements que constitueixen un programa d'expressió gènica d'identitat cel·lular (TF, gens efectors, llocs d'unió de TF, connexions reguladores, etc.) no tenen necessàriament històries evolutives congruents (Shubin *et al.*, 2009; Tschopp i Tabin, 2017); de la mateixa manera, els arbres filogenètics de gens individuals no sempre estan d'acord amb l'arbre de les d'espècies (com a resultat de transferències de gens horitzontals i altres processos). Combinant l'anàlisi de motius de seqüència amb dades d'accessibilitat de cromatina d'alta resolució (Vierstra *et al.*, 2020), podríem reconstruir sistemàticament les xarxes reguladores de gens que defineixen els tipus cel·lulars en espècies no models. En el futur, disseccionar i comparar programes reguladors en múltiples espècies estretament relacionades permetrà el desenvolupament de models quantitius d'evolució de tipus cel·lulars, incloses les taxes evolutives de diferents caràcters reguladors: ús/substitució de TF, motius de seqüència, interaccions reguladores i composició dels mòduls gènics (Feregrino i Tschopp, 2021), entre d'altres. Aquests models haurien de constituir la base d'una futura filogènia cel·lular i ajudaran a abordar qüestions importants en l'evolució del tipus cel·lular: es conserven universalment aquestes taxes evolutives (Carvunis *et al.*, 2015)? O hi ha programes cel·lulars «d'evolució ràpida»? Com són de robustes les xarxes genètiques d'identitat cel·lular i quins components són especialment evolucionables? Finalment, identificar caràcters reguladors d'evolució lenta (per exemple, motius de seqüències) podria ajudar a formular millors hipòtesis d'homologia cel·lular i, eventualment, reconstruir l'origen i evolució dels tipus cel·lular animals.

## 6. RESUM I PERSPECTIVA

La transcriptòmica de cèl·lula única (*single-cell transcriptomics*) d'organismes sencers ens està permetent reconstruir catàlegs complets de tipus cel·lulars en sistemes filogenèticament diversos. Els atlas moleculars de tipus cel·lulars avancen de manera crucial en la nostra comprensió de la biologia i la història evolutiva dels grups d'animals sense mostrejar (Dunn *et al.*, 2015). Això és similar a la manera com la seqüenciació i l'anotació de genomes de nous llinatges animals permet descobrir nova biologia en aquests organismes i permet el desenvolupament d'estudis



de filogenòmica i genòmica comparada. El repte més immediat és desenvolupar estàndards metodològics per construir mapes de tipus cel·lulars de la manera més consistent. Només amb un mostreig filogenètic dens i tècnicament compatible podrem iniciar un estudi comparatiu sistemàtic dels programes d'identitat cel·lular. A partir d'aquest mostreig, la biologia comparada de tipus cel·lulars permetrà desenvolupar models filogenètics aplicables als tipus cel·lulars i pot promoure la comprensió dels canvis genètics associats a la novetat cel·lular. En general, això permetrà vincular models clàssics d'evolució molecular (genotip) amb un fenotip molecular intermedi: els tipus cel·lulars i les seves xarxes reguladores gèniques associades.

Més enllà d'això, el principal factor limitant d'aquest estudi comparatiu de programes cel·lulars és la manca de dades reguladores del genoma a partir de les quals modelar aquests programes d'identitat cel·lular en la gran majoria d'espècies. Aquesta limitació es podrà superar gràcies a l'arribada d'eines addicionals de genòmica funcional i de cèl·lula única. Si bé la transcriptòmica permet la caracterització molecular de les cèl·lules, combinant aquesta fenomenologia dels tipus cel·lulars amb l'anàlisi de l'accessibilitat de la cromatina (la qual cosa revela l'ús d'elements reguladors en cada tipus cel·lular) i l'anàlisi de seqüències d'unió dels TF (Jolma *et al.*, 2013; Weirauch *et al.*, 2014), podem anar un pas més enllà del simple fenotip transcripcional (el conjunt de gens expressats) i caracteritzar les seqüències reguladores en *cis* i les interaccions genètiques subjacents a aquests tipus de cèl·lules (Stegle *et al.*, 2015; Tanay i Regev, 2017). És important destacar que aquestes metodologies són especialment adequades per estudiar espècies model no estàndard, ja que obvien la necessitat d'obtenir grans quantitats de material biològic i requereixen una manipulació experimental molt limitada. Aquestes característiques úniques obren el camí a l'anàlisi comparativa multinivell de la regulació del tipus cel·lular en espècies de metazous que abasten una amplitud filogenètica sense precedents.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- ACHIM, K.; ELING, N.; VERGARA, H. M.; BERTUCCI, P. Y.; MUSSER, J.; VOPALENSKY, P.; BRUNET, T.; COLLIER, P.; BENES, V.; MARIONI, J. C., *et al.* (2018). «Whole-Body Single-Cell Sequencing Reveals Transcriptional Domains in the Annelid Larval Body». *Mol. Biol. Evol.* 35, 1047–1062.
- ADAMS, M. D.; CELNIKER, S. E.; HOLT, R. A.; EVANS, C. A.; GOCAYNE, J. D.; AMANATIDES, P. G.; SCHERER, S. E.; LI, P. W.; HOSKINS, R. A.; GALLE, R. F., *et al.* (2000). «The Genome Sequence of *Drosophila melanogaster*». *Science* 287, 2185–2195.
- ALIÉ, A.; HAYASHI, T.; SUGIMURA, I.; MANUEL, M.; SUGANO, W.; MANO, A.; SATOH, N.; AGATA, K.; FUNAYAMA, N. (2015). «The ancestral gene repertoire of animal stem cells». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, E7093–E7100.
- ALLEN, A. M.; NEVILLE, M. C.; BIRTLES, S.; CROSET, V.; TREIBER, C. D.; WADDELL, S.; GOODWIN, S. F. (2020). «A single-cell transcriptomic atlas of the adult *Drosophila* ventral nerve cord». *Elife* 9, 1–32.
- ANDERSSON, R.; GEBHARD, C.; MIGUEL-ESCALADA, I.; HOOF, I.; BORNHOLDT, J.; BOYD, M.; CHEN, Y.; ZHAO, X.; SCHMIDL, C.; SUZUKI, T., *et al.* (2014). «An atlas of active enhancers across human cell types and tissues». *Nature* 507, 455–461.
- ARENDRT, D. (2008). «The evolution of cell types in animals: emerging principles from molecular studies». *Nat. Rev. Genet.* 9, 868–882.
- ARENDRT, D.; MUSSER, J. M.; BAKER, C. V. H.; BERGMAN, A.; CEPKO, C.; ERWIN, D. H.; PAVLICEV, M.; SCHLOSSER, G.; WIDDER, S.; LAUBICHLER, M. D., *et al.* (2016). «The origin and evolution of cell types». *Nat. Rev. Genet.* 17, 744–757.
- ARNOLD, C. D.; GERLACH, D.; SPIES, D.; MATTS, J. A.; SYTNIKOVA, Y. A.; PAGANI, M.; LAU, N. C.; STARK, A. (2014). «Quantitative genome-wide enhancer activity maps for five *Drosophila* species show functional enhancer conservation and turnover during cis-regulatory evolution». *Nat. Genet.* 46, 685–692.
- BAGUÑÁ, J.; ROMERO, R. (1981). «Quantitative analysis of cell types during growth, degrowth and regeneration in the planarians *Dugesia mediterranea* and *Dugesia tigrina*». *Hydrobiologia* 84, 181–194.
- BATUT, P. J.; BING, X. Y.; SISCO, Z.; RAIMUNDO, J.; LEVO, M.; LEVINE, M. S. (2022). «Genome organization controls transcriptional dynamics during development». *Science* 375, 566–570.
- BLAXTER, M.; ARCHIBALD, J. M.; CHILDERS, A. K.; CODDINGTON, J. A.; CRANDALL, K. A.; DI PALMA, F.; DURBIN, R.; EDWARDS, S. V.; GRAVES, J. A. M.; HACKETT, K. J., *et al.* (2022). «Why sequence all eukaryotes?» *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119.

- BODE, H.; BERKING, S.; DAVID, C. N.; GIERER, A.; SCHALLER, H.; TREKNER, E. (1973). «Quantitative analysis of cell types during growth and morphogenesis in Hydra». Wilhelm Roux. Arch. Entwickl. Mech. Org. 171, 269–285.
- BONEV, B.; CAVALLI, G. (2016). «Organization and function of the 3D genome». *Nat. Rev. Genet.* 17, 661–678.
- BONN, S.; ZINZEN, R. P.; GIRARDOT, C.; GUSTAFSON, E. H.; PÉREZ-GONZÁLEZ, A.; DELHOMME, N.; GHAVI-HELM, Y.; WILCZYŃSKI, B.; RIDDELL, A.; FURLONG, E. E. M. (2012). «Tissue-specific analysis of chromatin state identifies temporal signatures of enhancer activity during embryonic development». *Nat. Genet.* 44, 148–156.
- BRESCHI, A.; MUÑOZ-AGUIRRE, M.; WUCHER, V.; DAVIS, C. A.; GARRIDO-MARTÍN, D.; DJEBALI, S.; GILLIS, J.; PERVOUCHINE, D. D.; VLASOVA, A.; DOBIN, A., *et al.* (2020). «A limited set of transcriptional programs define major cell types». *Genome Res.* 30, 1047–1059.
- BRIGGS, J. A.; WEINREB, C.; WAGNER, D. E.; MEGASON, S.; PESHKIN, L.; KIRSCHNER, M. W.; KLEIN, A. M. (2018). «The dynamics of gene expression in vertebrate embryogenesis at single-cell resolution». *Science* 5780, eaar5780.
- BROWN, J. B.; BOLEY, N.; EISMAN, R.; MAY, G. E.; STOIBER, M. H.; DUFF, M. O.; BOOTH, B. W.; WEN, J.; PARK, S.; SUZUKI, A. M., *et al.* (2014). «Diversity and dynamics of the *Drosophila* transcriptome». *Nature* 512, 1–7.
- BRUNET, T.; KING, N. (2017). «The Origin of Animal Multicellularity and Cell Differentiation». *Dev. Cell* 43, 124–140.
- CAMPO, J. del; SIERACKI, M. E.; MOLESTINA, R.; KEELING, P.; MASSANA, R.; RUIZ-TRILLO, I. (2014). «The others: our biased perspective of eukaryotic genomes». *Trends Ecol. Evol.* 29, 252–259.
- CAO, J.; SPIELMANN, M.; QIU, X.; HUANG, X.; IBRAHIM, D. M.; HILL, A. J.; ZHANG, F.; MUNDLOS, S.; CHRISTIANSEN, L.; STEEMERS, F. J., *et al.* (2019). «The single-cell transcriptional landscape of mammalian organogenesis». *Nature* 566, 496–502.
- CAO, J.; O'DAY, D. R.; PLINER, H. A.; KINGSLEY, P. D.; DENG, M.; DAZA, R. M.; ZAGER, M. A.; ALDINGER, K. A.; BLECHER-GONEN, R.; ZHANG, F., *et al.* (2020). «A human cell atlas of fetal gene expression». *Science* 370, eaba7721.
- CARVUNIS, A.-R.; WANG, T.; SKOLA, D.; YU, A.; CHEN, J.; KREISBERG, J. F.; IDEKER, T. (2015). «Evidence for a common evolutionary rate in metazoan transcriptional networks». *Elife* 4, 1–22.
- CHARI, T.; WEISSBOURD, B.; GEHRING, J.; FERRAIOLI, A.; LECLÈRE, L.; GAO, F.; CHEVALIER, S.; COPLEY, R. R.; HOULISTON, E.; ANDERSON, D. J., *et al.* (2021). Whole Animal Multiplexed Single-Cell RNA-Seq Reveals Plasticity of Clytia Medusa Cell Types». *BioRxiv* 14–18.

- CHERBAS, L.; WILLINGHAM, A.; ZHANG, D.; YANG, L.; ZOU, Y.; EADS, B. D.; CARLSON, J. W.; LANDOLIN, J. M.; KAPRANOV, P.; DUMAIS, J., *et al.* (2011). «The transcriptional diversity of 25 *Drosophila* cell lines». *Genome Res.* 21, 301–314.
- CONSORTIUM, C. *ELEGANS* S. (1998). «Genome sequence of the nematode *C. elegans*: A platform for investigating biology». *Science* 282, 2012–2018.
- CORCES, M. R.; BUENROSTRO, J. D.; WU, B.; GREENSIDE, P. G.; CHAN, S. M.; KOENIG, J. L.; SNYDER, M. P.; PRITCHARD, J. K.; KUNDAJE, A.; GREENLEAF, W. J., *et al.* (2016). «Lineage-specific and single-cell chromatin accessibility charts human hematopoiesis and leukemia evolution». *Nat. Genet.* 48, 1193–1203.
- CRANE, E.; BIAN, Q.; MCCORD, R. P.; LAJOIE, B. R.; WHEELER, B. S.; RALSTON, E. J.; UZAWA, S.; DEKKER, J.; MEYER, B. J. (2015). «Condensin-driven remodelling of X chromosome topology during dosage compensation». *Nature* 523, 240–244.
- CROSET, V.; TREIBER, C. D.; WADDELL, S. (2018). «Cellular diversity in the *Drosophila* midbrain revealed by single-cell transcriptomics». *Elife* 7, 1–31.
- CUBEÑAS-POTTS, C.; ROWLEY, M. J.; LYU, X.; LI, G.; LEI, E. P.; CORCES, V. G. (2016). «Different enhancer classes in *Drosophila* bind distinct architectural proteins and mediate unique chromatin interactions and 3D architecture». *Nucleic Acids Res.* 45, 39–53.
- DAVIE, K.; JANSSENS, J.; KOLDERE, D.; WAEGENEER, M. de; PECH, U.; KREFT, Ł.; AIBAR, S.; MAKHZAMI, S.; CHRISTIAENS, V.; BRAVO GONZÁLEZ-BLAS, C., *et al.* (2018). «A Single-Cell Transcriptome Atlas of the Aging *Drosophila* Brain». *Cell* 174, 982–998.e20.
- DENG, W.; LEE, J.; WANG, H.; MILLER, J.; REIK, A.; GREGORY, P. D.; DEAN, A.; BLOBEL, G. (2012). «Controlling long-range genomic interactions at a native locus by targeted tethering of a looping factor». *Cell* 149, 1233–1244.
- DIXON, J. R.; SELVARAJ, S.; YUE, F.; KIM, A.; LI, Y.; SHEN, Y.; HU, M.; LIU, J. S.; REN, B. (2012). «Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions». *Nature* 485, 376–380.
- DIXON, J. R.; GORKIN, D. U.; REN, B. (2016). «Chromatin Domains: The Unit of Chromosome Organization». *Mol. Cell* 62, 668–680.
- DUNN, C. W.; RYAN, J. F. (2015). «The evolution of animal genomes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 35, 25–32.
- DUNN, C. W.; LEYS, S. P.; HADDOCK, S. H. D. (2015). «The hidden biology of sponges and ctenophores». *Trends Ecol. Evol.* 30, 282–291.
- DURUZ, J.; KALTENRIEDER, C.; LADURNER, P.; BRUGGMANN, R.; MARTÍNEZ, P.; SPRECHER, S. G. (2021). «Acoel Single-Cell Transcriptomics: Cell Type Analysis of a Deep Branching Bilaterian». *Mol. Biol. Evol.* 38, 1888–1904.

- EAGEN, K. P.; LIEBERMAN AIDEN, E.; KORNBERG, R. D. (2017). «Polycomb-Mediated Chromatin Loops Revealed by a Sub-Kilobase Resolution Chromatin Interaction Map». *BioRxiv*.
- ERNST, J.; KHERADPOUR, P.; MIKKELSEN, T. S.; SHORESH, N.; WARD, L. D.; EPSTEIN, C. B.; ZHANG, X.; WANG, L.; ISSNER, R.; COYNE, M., *et al.* (2011). «Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types». *Nature* 473, 43–49.
- FARRELL, J. A.; WANG, Y.; RIESENFELD, S. J.; SHEKHAR, K.; REGEV, A.; SCHIER, A. F. (2018). «Single-cell reconstruction of developmental trajectories during zebrafish embryogenesis». *Science* 3131, eaar3131.
- FEREGRINO, C.; TSCHOPP, P. (2021). «Assessing evolutionary and developmental transcriptome dynamics in homologous cell types». *Dev. Dyn.* dvy.384.
- FILION, G. J.; VAN BEMMEL, J. G.; BRAUNSCHWEIG, U.; TALHOUT, W.; KIND, J.; WARD, L. D.; BRUGMAN, W.; DE CASTRO, I. J.; KERKHOVEN, R. M.; BUSSEMAKER, H. J., *et al.* (2010). «Systematic protein location mapping reveals five principal chromatin types in *Drosophila* cells». *Cell* 143, 212–224.
- FINCHER, C. T.; WURTZEL, O.; HOOG, T. de; KRAVARIK, K. M.; REDDIEN, P. W. (2018). «Cell type transcriptome atlas for the planarian *Schmidtea mediterranea*». *Science* 360, eaaq1736.
- FORREST, A. R. R.; KAWAJI, H.; REHLI, M.; KENNETH BAILLIE, J.; HOON, M. J. L. de; HABERLE, V.; LASSMANN, T.; KULAKOVSKIY, I. V.; LIZIO, M.; ITOH, M., *et al.* (2014). «A promoter-level mammalian expression atlas». *Nature* 507, 462–470.
- FOSTER, S.; OULHEN, N.; WESSEL, G. (2020). «A single cell RNA sequencing resource for early sea urchin development». *Development* 147, dev191528.
- GAITI, F.; JINDRICH, K.; FERNÁNDEZ-VALVERDE, S. L.; ROPER, K. E.; DEGNAN, B. M.; TANURDŽIĆ, M. (2017). «Landscape of histone modifications in a sponge reveals the origin of animal cis-regulatory complexity». *Elife* 6, 1–33.
- GOFFEAU, A.; BARRELL, B. G.; BUSSEY, H.; DAVIS, R. W.; DUJON, B.; FELDMANN, H.; GALIBERT, F.; HOHEISEL, J. D.; JACQ, C.; JOHNSTON, M., *et al.* (1996). «Life with 6000 Genes». *Science* 274, 546–567.
- GRAU-BOVÉ, X.; NAVARRETE, C.; CHIVA, C.; PRIBASNIG, T.; ANTÓ, M.; TORRUELLA, G.; GALINDO, L. J.; LANG, B. F.; MOREIRA, D., LÓPEZ-GARCÍA, P., *et al.* (2022). «A phylogenetic and proteomic reconstruction of eukaryotic chromatin evolution». *Nat. Ecol. Evol.* 6, 1007–1023.
- GRAUR, D.; ZHENG, Y.; PRICE, N.; AZEVEDO, R. B. R.; ZUFALL, R. A.; ELHAIK, E. (2013). «On the Immortality of Television Sets: “Function” in the Human Genome According to the Evolution-Free Gospel of ENCODE». *Genome Biol. Evol.* 5, 578–590.

- HABIB, N.; WAPINSKI, I.; MARGALIT, H.; REGEV, A.; FRIEDMAN, N. (2012). «A functional selection model explains evolutionary robustness despite plasticity in regulatory networks». *Mol. Syst. Biol.* 8, 1–18.
- HAN, X.; WANG, R.; ZHOU, Y.; FEI, L.; SUN, H.; LAI, S.; SAADATPOUR, A.; ZHOU, Z.; CHEN, H.; YE, F., *et al.* (2018). «Mapping the Mouse Cell Atlas by Microwell-Seq». *Cell* 172, 1091–1107.e17.
- HEGER, P.; MARIN, B.; BARTKUHN, M.; SCHIERENBERG, E.; WIEHE, T. (2012). «The chromatin insulator CTCF and the emergence of metazoan diversity». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 17507–17512.
- HEINTZMAN, N. D.; HON, G. C.; HAWKINS, R. D.; KHERADPOUR, P.; STARK, A.; HARP, L. F.; YE, Z.; LEE, L. K.; STUART, R. K.; CHING, C. W., *et al.* (2009). «Histone modifications at human enhancers reflect global cell-type-specific gene expression». *Nature* 459, 108–112.
- HEJNOL, A.; LOWE, C. J. (2014). «Animal evolution: Stiff or squishy notochord origins? » *Curr. Biol.* 24, R1131–R1133.
- HIRANO, M.; GUO, P.; MCCURLEY, N.; SCHORPP, M.; DAS, S.; BOEHM, T.; COOPER, M. D. (2013). «Evolutionary implications of a third lymphocyte lineage in lampreys». *Nature* 501, 435–438.
- HO, J. W. K.; JUNG, Y. L.; LIU, T.; ALVER, B. H.; LEE, S.; IKEGAMI, K.; SOHN, K.-A.; MINODA, A.; TOLSTORUKOV, M. Y.; APPERT, A., *et al.* (2014). «Comparative analysis of metazoan chromatin organization». *Nature* 512, 449–452.
- HOBERT, O. (2008). «Regulatory logic of neuronal diversity: terminal selector genes and selector motifs». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 20067–20071.
- HODGE, R. D.; BAKKEN, T. E.; MILLER, J. A.; SMITH, K. A.; BARKAN, E. R.; GRAYBUCK, L. T.; CLOSE, J. L.; LONG, B.; JOHANSEN, N.; PENN, O., *et al.* (2019). «Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex». *Nature* 573, 61–68.
- HORIE, R.; HAZBUN, A.; CHEN, K.; CAO, C.; LEVINE, M.; HORIE, T. (2018). «Shared evolutionary origin of vertebrate neural crest and cranial placodes». *Nature* 560, 228–232.
- HU, M.; ZHENG, X.; FAN, C.-M.; ZHENG, Y. (2020). «Lineage dynamics of the endosymbiotic cell type in the soft coral *Xenia*». *Nature* 582, 534–538.
- HUNG, R.-J.; HU, Y.; KIRCHNER, R.; LIU, Y.; XU, C.; COMJEAN, A.; TATTIKOTA, S. G.; LI, F.; SONG, W.; HO SUI, S., *et al.* (2020). «A cell atlas of the adult *Drosophila* midgut». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117, 1514–1523.
- IRIMIA, M.; TENA, J. J.; ALEXIS, M. S.; FERNÁNDEZ-MIÑAN, A.; MAESO, I.; BOGDANOVIC, O.; DE LA CALLE-MUSTIENES, E.; ROY, S. W.; GÓMEZ-SKARMETA, J. L.; FRASER, H. B., *et al.* (2012). «Extensive conservation of ancient microsyn-teny across metazoans due to cis-regulatory constraints». *Genome Res.* 22, 2356–2367.

- IRIMIA, M.; MAESO, I.; ROY, S. W.; FRASER, H. B. (2013). «Ancient cis-regulatory constraints and the evolution of genome architecture». *Trends Genet.* 29, 521–528.
- ISLAM, S.; KJALLQUIST, U.; MOLINER, A.; ZAJAC, P.; FAN, J.-B.; LONNERBERG, P.; LINNARSSON, S. (2011). «Characterization of the single-cell transcriptional landscape by highly multiplex RNA-seq». *Genome Res.* 21, 1160–1167.
- JAITIN, D. A.; KENIGSBERG, E.; KEREN-SHAUL, H.; ELEFANT, N.; PAUL, F.; ZARETSKY, I.; MILDNER, A.; COHEN, N.; JUNG, S.; TANAY, A., *et al.* (2014). «Massively parallel single-cell RNA-seq for marker-free decomposition of tissues into cell types». *Science* 343, 776–779.
- JIN, F.; LI, Y.; DIXON, J. R. J.; SELVARAJ, S.; YE, Z.; LEE, A. Y. A.; YEN, C.-A.; SCHMITT, A. D.; ESPINOZA, C. A.; REN, B. (2013). «A high-resolution map of the three-dimensional chromatin interactome in human cells». *Nature* 503, 290–294.
- JOLMA, A.; YAN, J.; WHITINGTON, T.; TOIVONEN, J.; NITTA, K. R.; RASTAS, P.; MORGUNOVA, E.; ENGE, M.; TAIPALE, M.; WEI, G., *et al.* (2013). «DNA-binding specificities of human transcription factors». *Cell* 152, 327–339.
- KAPLI, P.; YANG, Z.; TELFORD, M. J. (2020). «Phylogenetic tree building in the genomic age». *Nat. Rev. Genet.* 21, 428–444.
- KARAISKOS, N.; WAHLE, P.; ALLES, J.; BOLTENGAGEN, A.; AYOUB, S.; KIPAR, C.; KOCKS, C.; RAJEWSKY, N.; ZINZEN, R. P. (2017). «The *Drosophila* Embryo at Single Cell Transcriptome Resolution». *Science* 3235, 117382.
- KIN, K.; NNAMANI, M. C.; LYNCH, V. J.; MICHAELIDES, E.; WAGNER, G. P. (2015). «Cell-type Phylogenetics and the Origin of Endometrial Stromal Cells». *Cell Rep.* 10, 1398–1409.
- KLEIN, A. M.; MAZUTIS, L.; AKARTUNA, I.; TALLAPRAGADA, N.; VERES, A.; LI, V.; PESHKIN, L.; WEITZ, D. A.; KIRSCHNER, M. W. (2015). «Droplet Barcoding for Single-Cell Transcriptomics Applied to Embryonic Stem Cells». *Cell* 161, 1187–1201.
- KOCH, C.; KONIECZKA, J.; DELOREY, T.; LYONS, A.; SOCHA, A.; DAVIS, K.; KNAACK, S. A.; THOMPSON, D.; O'SHEA, E. K.; REGEV, A., *et al.* (2017). «Inference and Evolutionary Analysis of Genome-Scale Regulatory Networks in Large Phylogenies». *Cell Syst.* 4, 543-558.e8.
- KVON, E. Z.; KAZMAR, T.; STAMPFEL, G.; YÁÑEZ-CUNA, J. O.; PAGANI, M.; SCHERNHUBER, K.; DICKSON, B. J.; STARK, A. (2014). «Genome-scale functional characterization of *Drosophila* developmental enhancers in vivo». *Nature* 512, 91–95.
- LAMBERT, S. A.; YANG, A. W. H.; SASSE, A.; COWLEY, G.; ALBU, M.; CADDICK, M. X.; MORRIS, Q. D.; WEIRAUCH, M. T.; HUGHES, T. R. (2019). «Similarity regression predicts evolution of transcription factor sequence specificity». *Nat. Genet.* 51, 981–989.

- LANDER, E. S.; LINTON, L. M.; BIRREN, B.; NUSBAUM, C.; ZODY, M. C.; BALDWIN, J.; DEVON, K.; DEWAR, K.; DOYLE, M.; FITZHUGH, W., *et al.* (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* 409, 860–921.
- LARTILLOT, N.; BRINKMANN, H.; PHILIPPE, H. (2007). «Suppression of long-branch attraction artefacts in the animal phylogeny using a site-heterogeneous model». *BMC Evol. Biol.* 7, S4.
- LAWNICZAK, M. K. N.; DURBIN, R.; FLICEK, P.; LINDBLAD-TOH, K.; WEI, X.; ARCHIBALD, J. M.; BAKER, W. J.; BELOV, K.; BLAXTER, M. L.; MARQUÈS-BONET, T., *et al.* (2022). «Standards recommendations for the Earth BioGenome Project». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 119, e2115639118.
- LEVINE, M. (2010). «Transcriptional enhancers in animal development and evolution». *Curr. Biol.* 20, R754-63.
- LEVO, M.; RAIMUNDO, J.; BING, X. Y.; SISCO, Z.; BATUT, P. J.; RYABICHKO, S.; GREGOR, T.; LEVINE, M. S. (2022). «Transcriptional coupling of distant regulatory genes in living embryos». *Nature* 605, 754–760.
- LEWIN, H. A.; RICHARDS, S.; LIEBERMAN AIDEN, E.; ALLENDE, M. L.; ARCHIBALD, J. M.; BÁLINT, M.; BARKER, K. B.; BAUMGARTNER, B.; BELOV, K.; BERTORELLE, G., *et al.* (2022). «The Earth BioGenome Project 2020: Starting the clock». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 119, e2115635118.
- LEWIS, J. J.; VAN DER BURG, K. R. L.; MAZO-VARGAS, A.; REED, R. D. (2016). «ChIP-Seq-Annotated *Heliconius erato* Genome Highlights Patterns of cis-Regulatory Evolution in Lepidoptera». *Cell Rep.* 16, 2855–2863.
- LI, P.; NANES SARFATI, D.; XUE, Y.; YU, X.; TARASHANSKY, A. J.; QUAKE, S. R.; WANG, B. (2021). «Single-cell analysis of *Schistosoma mansoni* identifies a conserved genetic program controlling germline stem cell fate». *Nat. Commun.* 12, 485.
- LIANG, C.; FORREST, A. R. R.; WAGNER, G. P. (2015). «The statistical geometry of transcriptome divergence in cell-type evolution and cancer». *Nat. Commun.* 6, 6066.
- LIEBESKIND, B. J.; HILLIS, D. M.; ZAKON, H. H.; HOFMANN, H. A. (2016). «Complex Homology and the Evolution of Nervous Systems». *Trends Ecol. Evol.* 31, 127–135.
- LU, Z.; MARAND, A. P.; RICCI, W. A.; ETHRIDGE, C. L.; ZHANG, X.; SCHMITZ, R. J. (2019). The prevalence, evolution and chromatin signatures of plant regulatory elements. *Nat. Plants* 5, 1250–1259.
- MARIONI, J. C.; ARENDT, D. (2017). «How Single-Cell Genomics Is Changing Evolutionary and Developmental Biology». *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 33, 537–553.
- MARTÍN-DURÁN, J. M.; PANG, K.; BØRVE, A.; LÊ, H. S.; FURU, A.; CANNON, J. T.; JONDELIUS, U.; HEJNOL, A. (2018). «Convergent evolution of bilaterian nerve cords». *Nature* 553, 45.



- MARX, V. (2021). «Method of the Year 2020: spatially resolved transcriptomics». *Nat. Methods* 18, 1–1.
- MASSRI, A. J.; GREENSTREET, L.; AFANASSIEV, A.; ESCOBAR, A. B.; WRAY, G. M.; SCHIEBINGER, G.; MCCLAY, D. R. (2020). «Developmental Single-cell transcriptomics in the *Lytechinus variegatus* Sea Urchin Embryo». *BioRxiv* 2020.11.12.380675.
- MENDOZA, A. de; HATLEBERG, W. L.; PANG, K.; LEININGER, S.; BOGDANOVIC, O.; PFLUEGER, J.; BUCKBERRY, S.; TECHNAN, U.; HEJNOL, A.; ADAMSKA, M., *et al.* (2019). «Convergent evolution of a vertebrate-like methylome in a marine sponge». *Nat. Ecol. Evol.* 3, 1464–1473.
- MENDOZA, A. de; LISTER, R.; BOGDANOVIC, O. (2020). «Evolution of DNA Methylome Diversity in Eukaryotes». *J. Mol. Biol.* 432, 1687–1705.
- MINNOYE, L.; TASKIRAN, I. I.; MAUDUIT, D.; FAZIO, M.; VAN AERSCHOT, L.; HULSELMANS, G.; CHRISTIAENS, V.; MAKHZAMI, S.; SELTENHAMMER, M.; KARRAS, P., *et al.* (2020). «Cross-species analysis of enhancer logic using deep learning». *Genome Res.* 30, 1815–1834.
- MUSSER, J. M.; SCHIPPERS, K. J.; NICKEL, M.; MIZZON, G.; KOHN, A. B.; PAPE, C.; HAMMEL, J. U.; WOLF, F.; LIANG, C.; HERNÁNDEZ-PLAZA, A., *et al.* (2019). «Profiling cellular diversity in sponges informs animal cell type and nervous system evolution». *BioRxiv* 1–36.
- NORA, E. P.; LAJOIE, B. R.; SCHULZ, E. G.; GIORGETTI, L.; OKAMOTO, I.; SERVANT, N.; PILOT, T.; VAN BERKUM, N. L.; MEISIG, J.; SEDAT, J., *et al.* (2012). «Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation centre». *Nature* 485, 381–385.
- NOVERSHTERN, N.; SUBRAMANIAN, A.; LAWTON, L. N.; MAK, R. H.; HAINING, W. N.; MCCONKEY, M. E.; HABIB, N.; YOSEF, N.; CHANG, C. Y.; SHAY, T., *et al.* (2011). «Densely Interconnected Transcriptional Circuits Control Cell States in Human Hematopoiesis». *Cell* 144, 296–309.
- NURK, S.; KOREN, S.; RHIE, A.; RAUTIAINEN, M.; BZIKADZE, A. V.; MIKHEENKO, A.; VOLLGER, M. R.; ALTEMOSE, N.; URALSKY, L.; GERSHMAN, A., *et al.* (2022). «The complete sequence of a human genome». *Science* 376, 44–53.
- OGINO, K.; TSUNEKI, K.; FURUYA, H. (2011). «Distinction of cell types in *Dicyema japonicum* (phylum Dicyemida) by expression patterns of 16 genes». *J. Parasitol.* 97, 596–601.
- PACKER, J. S.; ZHU, Q.; HUYNH, C.; SIVARAMAKRISHNAN, P.; PRESTON, E.; DUECK, H.; STEFANIK, D.; TAN, K.; TRAPNELL, C.; KIM, J., *et al.* (2019). «A lineage-resolved molecular atlas of *C. elegans* embryogenesis at single-cell resolution». *Science* 365, eaax1971.
- PIJUÁN-SALA, B.; GRIFFITHS, J. A.; GUIBENTIF, C.; HISCOCK, T. W.; JAWAID, W.; CALERO-NIETO, F. J.; MULAS, C.; IBARRA-SORIA, X.; TYSER, R. C. V.;

- HO, D. L. L., *et al.* (2019). «A single-cell molecular map of mouse gastrulation and early organogenesis». *Nature* 566, 490–495.
- PLASS, M.; SOLANA, J.; WOLF, F. A.; AYOUB, S.; MISIOS, A.; GLAŽAR, P.; OBERMAYER, B.; THEIS, F. J.; KOCKS, C.; RAJEWSKY, N. (2018). «Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics». *Science* 1723, eaaq1723.
- POLLEN, A., A; NOWAKOWSKI, T. J.; SHUGA, J.; WANG, X.; LEYRAT, A. A; LUI, J. H.; LI, N.; SZPANKOWSKI, L.; FOWLER, B.; CHEN, P., *et al.* (2014). «Low-coverage single-cell mRNA sequencing reveals cellular heterogeneity and activated signaling pathways in developing cerebral cortex». *Nat. Biotechnol.* 32, 1053–1058.
- PUTNAM, N. H.; SRIVASTAVA, M.; HELSTEN, U.; DIRKS, B.; CHAPMAN, J.; SALAMOV, A.; TERRY, A.; SHAPIRO, H.; LINDQUIST, E.; KAPITONOV, V., *et al.* (2007). «Sea Anemone Genome Reveals Ancestral Eumetazoan Gene Repertoire and Genomic Organization». *Science* 317, 86–94.
- RADA-IGLESIAS, A.; BAJPAI, R.; SWIGUT, T.; BRUGMANN, S. A; FLYNN, R. A; WYSOCKA, J. (2011). «A unique chromatin signature uncovers early developmental enhancers in humans». *Nature* 470, 279–283.
- RAO, S. S. P.; HUNTLEY, M. H.; DURAND, N. C.; STAMENOVA, E. K. (2014). «A 3D Map of the Human Genome at Kilobase Resolution Reveals Principles of Chromatin Looping». *Cell* 159, 1–16.
- REGEV, A.; TEICHMANN, S. A.; LANDER, E. S.; AMIT, I.; BENOIST, C.; BIRNEY, E.; BODENMILLER, B.; CAMPBELL, P.; CARNINCI, P.; CLATWORTHY, M., *et al.* (2017). «The human cell atlas». *Elife* 6, 1–30.
- REINBERG, D.; VALES, L. D. (2018). «Chromatin domains rich in inheritance». *Science* 361, 33–34.
- RICCI, W. A.; LU, Z.; JI, L.; MARAND, A. P.; ETHRIDGE, C. L.; MURPHY, N. G.; NOSHAY, J. M.; GALLI, M.; MEJÍA-GUERRA, M. K.; COLOMÉ-TATCHÉ, M., *et al.* (2019). «Widespread long-range cis-regulatory elements in the maize genome». *Nat. Plants* 5, 1237–1249.
- RICHTER, D. J.; FOZOUNI, P.; EISEN, M. B.; KING, N. (2018). «Gene family innovation, conservation and loss on the animal stem lineage». *Elife* 7, 1–43.
- ROSA, P. M. G. de la; THOMSON, M.; TRIVEDI, U.; TRACEY, A.; TANDONNET, S.; BLAXTER, M. (2020). *A telomere to telomere assembly of Oscheius tipulae and the evolution of rhabditid nematode chromosomes*. BioRxiv 2020.05.15.097428.
- ROY, S.; WAPINSKI, I.; PFIFFNER, J.; FRENCH, C.; SOCHA, A.; KONIECZKA, J.; HABIB, N.; KELLIS, M.; THOMPSON, D.; REGEV, A. (2013). «Arboretum: reconstruction and analysis of the evolutionary history of condition-specific transcriptional modules». *Genome Res.* 23, 1039–1050.

- RUST, K.; BYRNES, L. E.; YU, K. S.; PARK, J. S.; SNEDDON, J. B.; TWARD, A. D.; NYSTUL, T. G. (2020). «A single-cell atlas and lineage analysis of the adult *Drosophila* ovary». *Nat. Commun.* 11, 5628.
- SACERDOT, C.; LOUIS, A.; BON, C.; BERTHELOT, C.; ROEST CROLLIUS, H. (2018). Chromosome evolution at the origin of the ancestral vertebrate genome». *Genome Biol.* 19, 166.
- SCHAUM, N.; KARKANIAS, J.; NEFF, N. F.; MAY, A. P.; QUAKE, S. R.; WYSS-CORAY, T.; DARMANIS, S.; BATSON, J.; BOTVINNIK, O.; CHEN, M. B., *et al.* (2018). «Single-cell transcriptomics of 20 mouse organs creates a Tabula Muris». *Nature* 562, 367–372.
- SCHREMPF, D.; LARTILLOT, N.; SZÖLLÖSI, G. (2020). «Scalable Empirical Mixture Models That Account for Across-Site Compositional Heterogeneity». *Mol. Biol. Evol.* 37, 3616–3631.
- SCHWAIGER, M.; SCHONAUER, A.; RENDEIRO, A. F.; PRIBITZER, C.; SCHAUER, A.; GILLES, A. F.; SCHINKO, J. B.; RENFER, E.; FREDMAN, D.; TECHNAU, U. (2014). «Evolutionary conservation of the eumetazoan gene regulatory landscape». *Genome Res.* 24, 639–650.
- SCHWARTZ, G. W.; ZHOU, Y.; PETROVIC, J.; FASOLINO, M.; XU, L.; SHAFFER, S. M.; PEAR, W. S.; VAHEDI, G.; FARYABI, R. B. (2020). «TooManyCells identifies and visualizes relationships of single-cell clades». *Nat. Methods* 17, 405–413.
- SCHWARZER, W.; SPITZ, F. (2014). «The architecture of gene expression: integrating dispersed cis-regulatory modules into coherent regulatory domains». *Curr. Opin. Genet. Dev.* 27, 74–82.
- SEBÉ-PEDRÓS, A.; MENDOZA, A. de; LANG, B. F.; DEGNAN, B. M.; RUIZ-TRILLO, I. (2011). Unexpected repertoire of metazoan transcription factors in the unicellular holozoan *Capsaspora owczarzaki*. *Mol. Biol. Evol.* 28, 1241–1254.
- SEBÉ-PEDRÓS, A.; ARIZA-COSANO, A.; WEIRAUCH, M. T.; LEININGER, S.; YANG, A.; TORRUELLA, G.; ADAMSKI, M.; ADAMSKA, M.; HUGHES, T. R.; GÓMEZ-SKARMETA, J. L., *et al.* (2013). «Early evolution of the T-box transcription factor family». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 16050–16055.
- SEBÉ-PEDRÓS, A.; BALLARÉ, C.; PARRA-ACERO, H.; CHIVA, C.; TENA, J. J.; SABIDÓ, E.; GÓMEZ-SKARMETA, J. L.; DI CROCE, L.; RUIZ-TRILLO, I. (2016). «The Dynamic Regulatory Genome of *Capsaspora* and the Origin of Animal Multicellularity». *Cell* 165, 1224–1237.
- SEBÉ-PEDRÓS, A.; DEGNAN, B. M.; RUIZ-TRILLO, I. (2017). «The origin of Metazoa: a unicellular perspective». *Nat. Rev. Genet.* 18, 498–512.
- SEBÉ-PEDRÓS, A.; SAUDEMONT, B.; CHOMSKY, E.; PLESSIER, F.; MAILHÉ, M.-P.; RENNO, J.; LOE-MIE, Y.; LIFSHITZ, A.; MUKAMEL, Z.; SCHMUTZ, S., *et al.*

- (2018a). «Cnidarian Cell Type Diversity and Regulation Revealed by Whole-Organism Single-Cell RNA-Seq». *Cell* 173, 1520-1534.e20.
- SEBÉ-PEDRÓS, A.; CHOMSKY, E.; PANG, K.; LARA-ASTIASO, D.; GAITI, F.; MUKAMEL, Z.; AMIT, I.; HEJNOL, A.; DEGNAN, B. M.; TANAY, A. (2018b). «Early metazoan cell type diversity and the evolution of multicellular gene regulation». *Nat. Ecol. Evol.* 2, 1176–1188.
- SEXTON, T.; YAFFE, E.; KENIGSBERG, E.; BANTIGNIES, F.; LEBLANC, B.; HOICHMAN, M.; PARRINELLO, H.; TANAY, A.; CAVALLI, G. (2012). «Three-dimensional folding and functional organization principles of the *Drosophila* genome». *Cell* 148, 458–472.
- SHAFFER, M. E. R.; SAWH, A. N.; SCHIER, A. F. (2021). «Gene family evolution underlies cell type diversification in the hypothalamus of teleosts». *BioRxiv*.
- SHLYUEVA, D.; STAMPFEL, G.; STARK, A. (2014). «Transcriptional enhancers: from properties to genome-wide predictions». *Nat. Rev. Genet.* 15, 272–286.
- SHUBIN, N.; TABIN, C.; CARROLL, S. (2009). «Deep homology and the origins of evolutionary novelty». *Nature* 457, 818–823.
- SIEBERT, S.; FARRELL, J. A.; CAZET, J. F.; ABEYKOON, Y.; PRIMACK, A. S.; SCHNITZLER, C. E.; JULIANO, C. E. (2019). «Stem cell differentiation trajectories in *Hydra* resolved at single-cell resolution». *Science* 365, eaav9314.
- SIMPSON, T. L. (1984). *The Cell Biology of Sponges* (New York, NY: Springer New York).
- SLAIDINA, M.; BANISCH, T. U.; GUPTA, S.; LEHMANN, R. (2020). «A single-cell atlas of the developing *Drosophila* ovary identifies follicle stem cell progenitors». *Genes Dev.* 34, 239–249.
- SOGABE, S.; HATLEBERG, W. L.; KOCOT, K. M.; SAY, T. E.; STOUPIN, D.; ROPER, K. E.; FERNÁNDEZ-VALVERDE, S. L.; DEGNAN, S. M.; DEGNAN, B. M. (2019). «Pluripotency and the origin of animal multicellularity». *Nature* 570, 519–522.
- SPITZ, F.; FURLONG, E. E. M. (2012). «Transcription factors: from enhancer binding to developmental control». *Nat. Rev. Genet.* 13, 613–626.
- SRIVASTAVA, M.; BEGOVIC, E.; CHAPMAN, J.; PUTNAM, N. H.; HELLSTEN, U.; KAWASHIMA, T.; KUO, A.; MITROS, T.; SALAMOV, A.; CARPENTER, M. L., *et al.* (2008). The Trichoplax genome and the nature of placozoans. *Nature* 454, 955–960.
- SRIVASTAVA, M.; SIMAKOV, O.; CHAPMAN, J.; FAHEY, B.; GAUTHIER, M. E.; MITROS, T.; RICHARDS, G. S.; CONACO, C.; DACRE, M.; HELLSTEN, U., *et al.* (2010). «The Amphimedon queenslandica genome and the evolution of animal complexity». *Nature* 466, 720–726.
- STEGLE, O.; TEICHMANN, S. A.; MARIONI, J. C. (2015). «Computational and analytical challenges in single-cell transcriptomics». *Nat. Rev. Genet.* 16, 133–145.

- STEINMETZ, P. R. H.; KRAUS, J. E. M.; LARROUX, C.; HAMMEL, J. U.; AMON-HASSENZAHL, A.; HOULISTON, E.; WÖRHEIDE, G.; NICKEL, M.; DEGNAN, B. M.; TECHNAU, U. (2012). «Independent evolution of striated muscles in cnidarians and bilaterians». *Nature* 487, 231–234.
- STERGACHIS, A. B.; NEPH, S.; SANDSTROM, R.; HAUGEN, E.; REYNOLDS, A. P.; ZHANG, M.; BYRON, R.; CANFIELD, T.; STELHING-SUN, S.; LEE, K., *et al.* (2014). «Conservation of trans-acting circuitry during mammalian regulatory evolution». *Nature* 515, 365–370.
- SUGA, H.; CHEN, Z.; MENDOZA, A. de; SEBÉ-PEDRÓS, A.; BROWN, M. W.; KRAMER, E.; CARR, M.; KERNER, P.; VERVOORT, M.; SÁNCHEZ-PONS, N., *et al.* (2013). «The Capsaspora genome reveals a complex unicellular prehistory of animals». *Nat. Commun.* 4, 1–9.
- TANAY, A.; CAVALLI, G. (2013). «Chromosomal domains: epigenetic contexts and functional implications of genomic compartmentalization». *Curr. Opin. Genet. Dev.* 23, 197–203.
- TANAY, A.; REGEV, A. (2017). «Scaling single-cell genomics from phenomenology to mechanism». *Nature* 541, 331–338.
- TANAY, A.; REGEV, A.; SHAMIR, R. (2005). «Conservation and evolvability in regulatory networks: The evolution of ribosomal regulation in yeast». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 7203–7208.
- TANG, F.; BARBACIORU, C.; WANG, Y.; NORDMAN, E.; LEE, C.; XU, N.; WANG, X.; BODEAU, J.; TUCH, B. B.; SIDDIQUI, A., *et al.* (2009). «mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell». *Nat. Methods* 6, 377–382.
- TESSMAR-RAIBLE, K.; RAIBLE, F.; CHRISTODOULOU, F.; GUY, K.; REMBOLD, M.; HAUSEN, H.; ARENDT, D. (2007). «Conserved Sensory-Neurosecretory Cell Types in Annelid and Fish Forebrain: Insights into Hypothalamus Evolution». *Cell* 129, 1389–1400.
- THURMAN, R.E.; RYNES, E.; HUMBERT, R.; VIERSTRA, J.; MAURANO, M. T.; HAUGEN, E.; SHEFFIELD, N. C.; STERGACHIS, A. B.; WANG, H.; VERNOT, B., *et al.* (2012). «The accessible chromatin landscape of the human genome». *Nature* 489, 75–82.
- TOSCHES, M. A.; YAMAWAKI, T. M.; NAUMANN, R. K.; JACOBI, A. A.; TUSHEV, G.; LAURENT, G. (2018). «Evolution of pallium, hippocampus, and cortical cell types revealed by single-cell transcriptomics in reptiles». *Science* 360, 881–888.
- TSCHOPP, P.; TABIN, C. J. (2017). «Deep homology in the age of next-generation sequencing». *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 372, 20150475.
- TUNNAcliffe, E.; CORRIGAN, A. M.; CHUBB, J. R. (2018). «Promoter-mediated diversification of transcriptional bursting dynamics following gene duplication». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 201800943.

- VALENTINE, J. W.; COLLINS, A. G.; MEYER, C. P. (1994). «Morphological complexity increase in metazoans». *Paleobiology* 20, 131–142.
- VENTER, J. C.; ADAMS, M. D.; MYERS, E. W.; LI, P. W.; MURAL, R. J.; SUTTON, G. G.; SMITH, H. O.; YANDELL, M.; EVANS, C. A.; HOLT, R. A., *et al.* (2001). «The Sequence of the Human Genome». *Science* 291, 1304–1351.
- VIERSTRA, J.; RYNES, E.; SANDSTROM, R.; ZHANG, M.; CANFIELD, T.; HANSEN, R. S.; STEHLING-SUN, S.; SABO, P. J.; BYRON, R.; HUMBERT, R., *et al.* (2014). «Mouse regulatory DNA landscapes reveal global principles of cis-regulatory evolution». *Science* 346, 1007–1012.
- VIERSTRA, J.; LAZAR, J.; SANDSTROM, R.; HALOW, J.; LEE, K.; BATES, D.; DIEGEL, M.; DUNN, D.; NERI, F.; HAUGEN, E., *et al.* (2020). «Global reference mapping of human transcription factor footprints». *Nature* 583, 729–736.
- VILLAR, D.; BERTHELOT, C.; FLICEK, P.; ODOM, D. T.; ALDRIDGE, S.; RAYNER, T. F.; LUKK, M.; PIGNATELLI, M. (2015). «Enhancer Evolution across 20 Mammalian Species». *Cell* 160, 554–566.
- VISEL, A.; BLOW, M. J.; LI, Z.; ZHANG, T.; AKIYAMA, J. A.; HOLT, A.; PLAJZER-FRICK, I.; SHOUKRY, M.; WRIGHT, C.; CHEN, F., *et al.* (2009). «ChIP-seq accurately predicts tissue-specific activity of enhancers». *Nature* 457, 854–858.
- WAGNER, G. P. (2014). *Homology, genes, and evolutionary innovation* (Princeton University Press).
- WAGNER, D. E.; WEINREB, C.; COLLINS, Z. M.; BRIGGS, J. A.; MEGASON, S. G.; KLEIN, A. M. (2018). «Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo». *Science* 4362, eaar4362.
- WEIRAUCH, M. T.; YANG, A.; ALBU, M.; COTE, A. G.; MONTENEGRO-MONTERO, A.; DREWE, P.; NAJAFABADI, H. S.; LAMBERT, S. A.; MANN, I.; COOK, K., *et al.* (2014). «Determination and Inference of Eukaryotic Transcription Factor Sequence Specificity». *Cell* 158, 1431–1443.
- WILLMER, E. N. (1970). *Cytology and evolution* (New York, NY: Academic Press).
- XIA, B.; YANAI, I. (2019). «A periodic table of cell types». *Development* 146, dev169854.
- ZEISEL, A.; MUÑOZ-MANCHADO, A. B.; CODELUPPI, S.; LÖNNERBERG, P.; LA MANNO, G.; JURÉUS, A.; MARQUES, S.; MUNGUBA, H.; HE, L.; BETSHOLTZ, C., *et al.* (2015). «Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq». *Science* 347, 1138–1142.

**CURRÍCULUM D'ARNAU SEBÉ-PEDRÓS**

Arnau Sebé-Pedrós va fer el doctorat (2009-2014) sota la direcció d'Iñaki Ruiz-Trillo a la Universitat de Barcelona, investigant l'origen de la pluricel·lularitat animal des d'una perspectiva de la genòmica comparada i funcional. Després va passar quatre anys (2015-2018) a l'Institut de Ciència Weizmann (Israel), treballant amb Amos Tanay en l'anàlisi unicel·lular de la diversitat de tipus de cèl·lules animals i la regulació genòmica. Des del 2019 és cap de Grup al CRG, dins del programa de Biologia de Sistemes, on el seu grup investiga l'origen i l'evolució dels programes de tipus cel·lular i les novetats reguladores del genoma associades (factors de transcripció, elements potenciadors, arquitectura de la cromatina).

## **PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES**

### Títols publicats

- 1 Clara RUIZ-GONZÁLEZ, *Metacomunitats microbianes: la dispersió i la connectivitat com a factors determinants de la diversitat i la funció dels microorganismes aquàtics* = *Microbial metacommunities: Dispersal and connectivity as key drivers of the diversity and function of aquatic microorganisms* (2020)
- 2 Marc GÜELL, *Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat* (2021)
- 3 Marc GÜELL, *New Synthetic Biological Functions and their Implications for the Present and Future of Society* (2021)
- 4 Arnau SEBÉ-PEDRÓS, *Diversitat, evolució i regulació dels tipus de cel·lulars animals* = *Animal cell type diversity, evolution and regulation* (2023)





