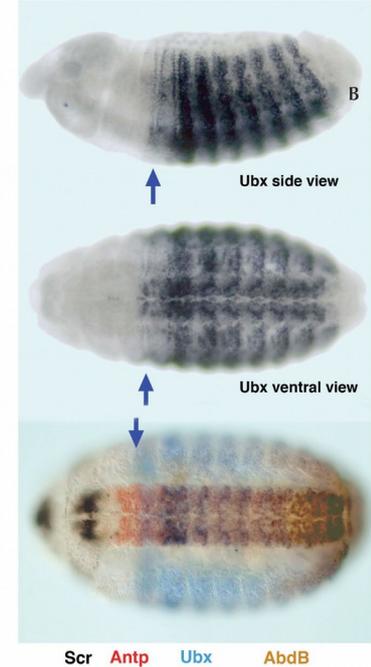
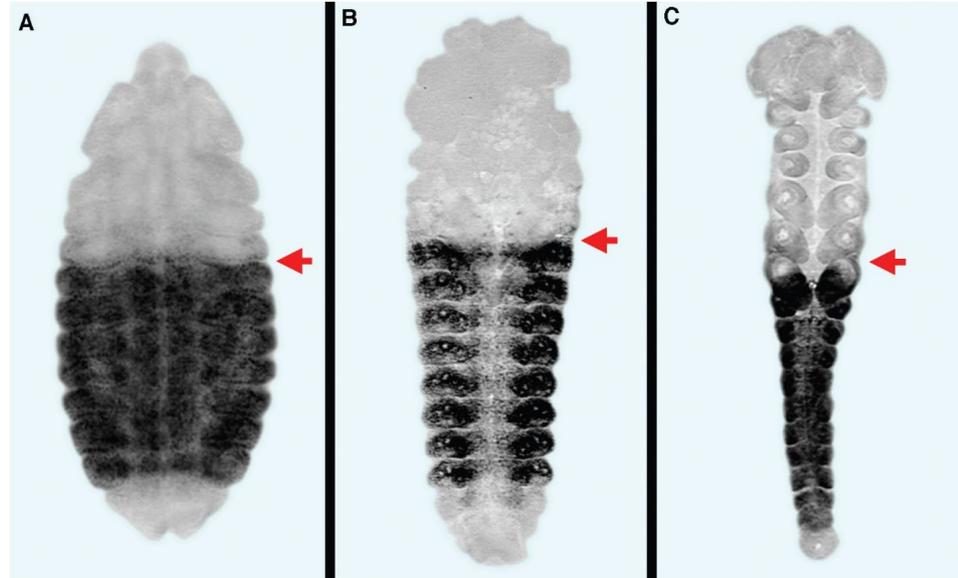
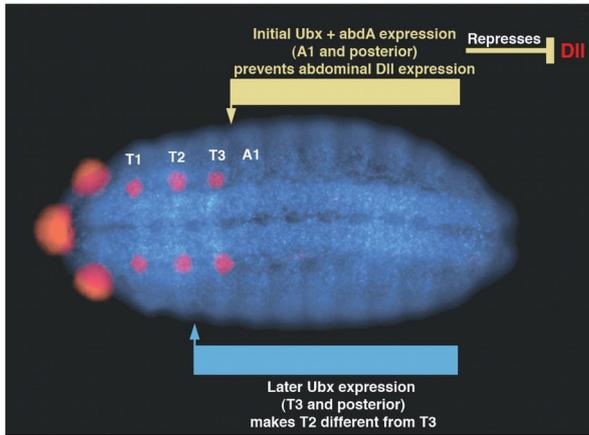


# Evolución y Desarrollo



## Bibliografía:

- Evolution (Futuyma 3r edición- Cap 21)
- Evolutionary Analysis- 5ta edición. Herron y Freeman.- Cap 19)

Bibliografía complementaria:

Evo-Devo and an Expanding Evolutionary Synthesis: A Genetic Theory of Morphological Evolution. Carrol 2008. Cell.

# La evolución de las moléculas y las formas: sorpresas y paradojas

x Relación entre la evolución de las moléculas y la evolución de la forma

✓ **1960**- Comparación inicial de estructuras de globinas y citocromos en diferentes especies

Cambio en las proteínas sin ningún aparente cambio en la función

Mutaciones neutrales

✓ **1970-1975**- Secuenciación de proteínas (Sanger)

Similitudes en proteínas en animales que lucen y se comportan diferente: chimpancés y humanos

La evolución de la anatomía ocurre mas por cambios en las regiones **regulatorias** que en las regiones **codificantes**

✓ **1984**- Scott, McGinnis, Levine

los genes hox

Formas muy divergentes de metazoos son gobernadas por sets de genes muy similares

# Genes hox

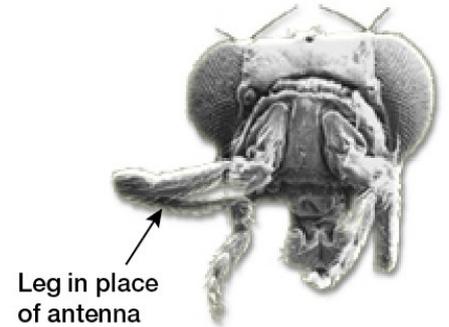
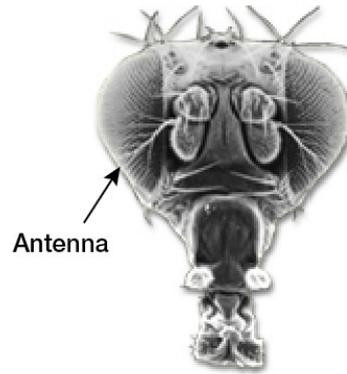
## Nacimiento de Evo-Devo (1970-1980)

Son la clase mas conocida de genes homeóticos

Controlan la identidad de los segmentos del cuerpo a lo largo del eje anteroposterior.

Mutaciones de genes Hox causan la transformación de un segmento en otro

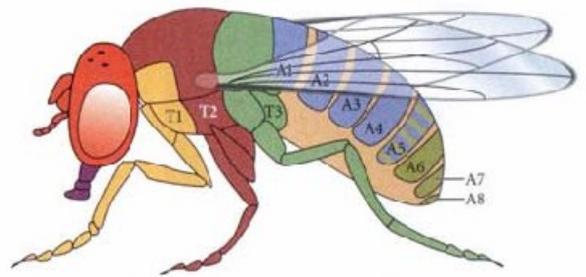
## Mutación en *Antp* (*antennapedia*)



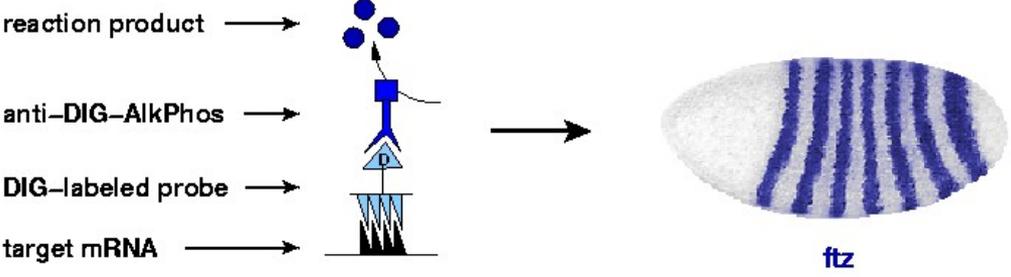
## Mutación en *Ubx* (*ultrabitorax*)

# Genes hox

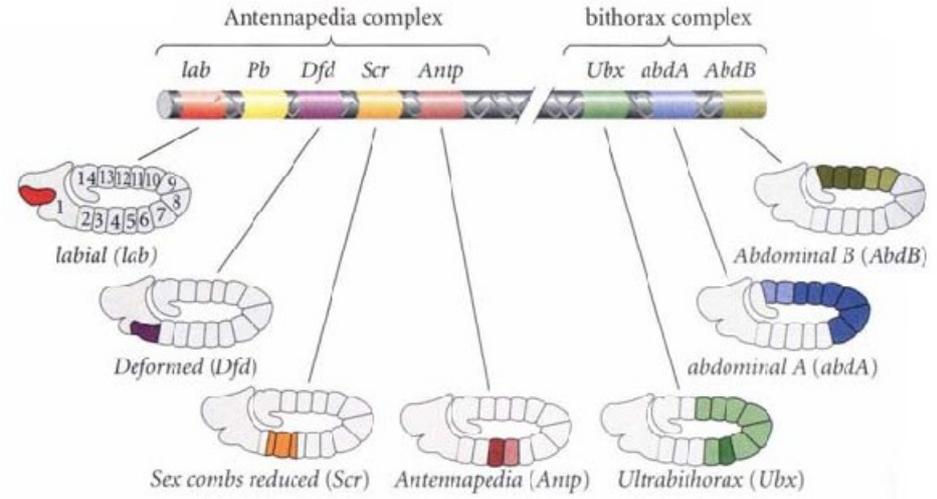
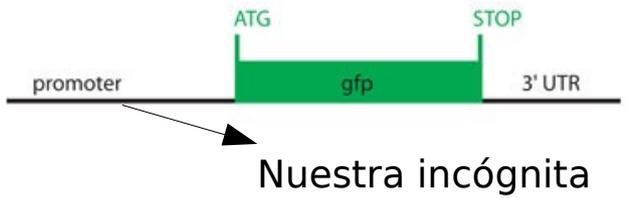
En *D. melanogaster* los genes Hox se ubican en dos clusters en el cromosoma 3



## Hibridización in situ



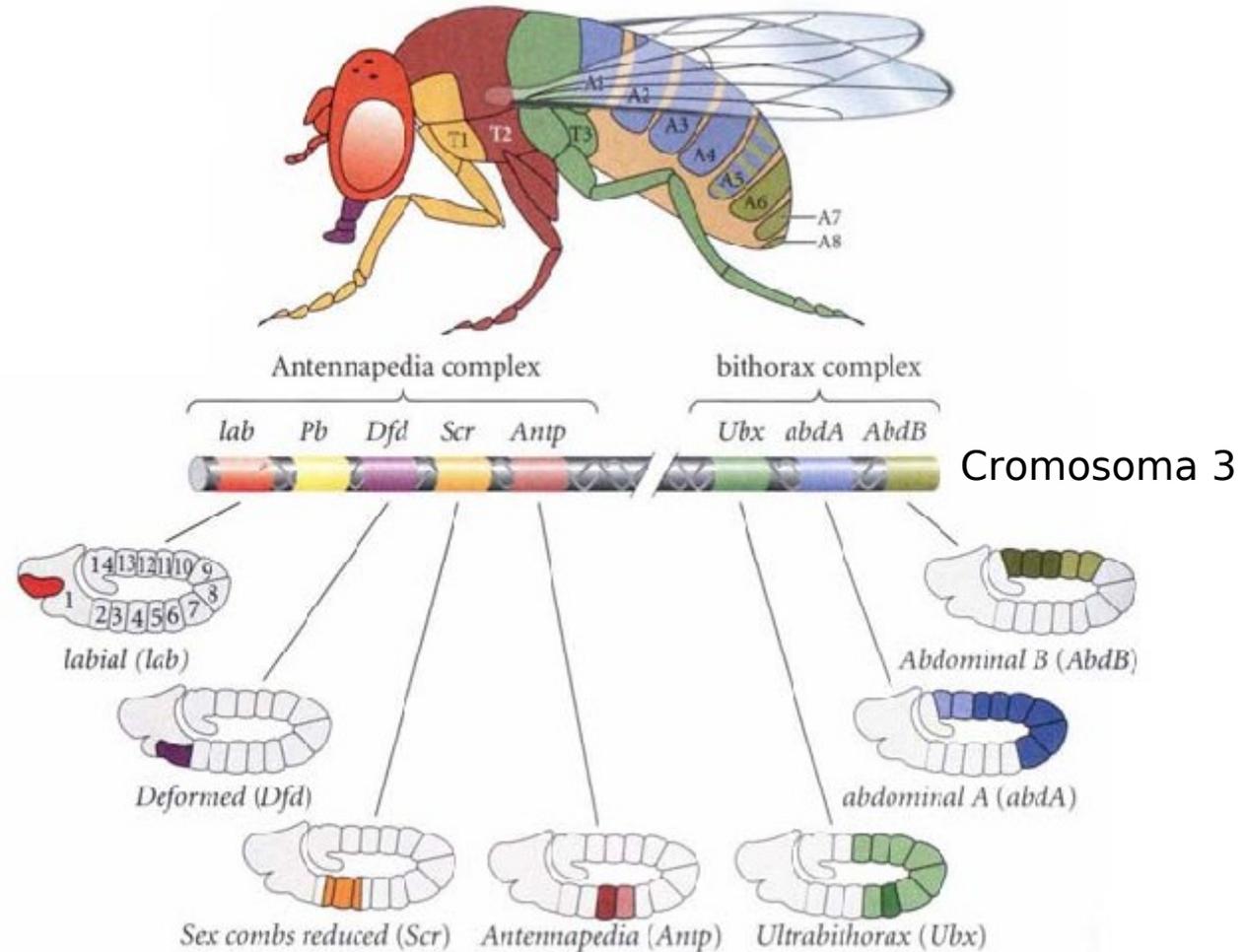
## Gen reportero



# Genes hox

En *D. melanogaster* los genes Hox se ubican en dos clusters en el cromosoma 3

Los 8 genes son miembros de una misma familia génica y comparten un dominio de unión al ADN



# Genes hox

Antp group

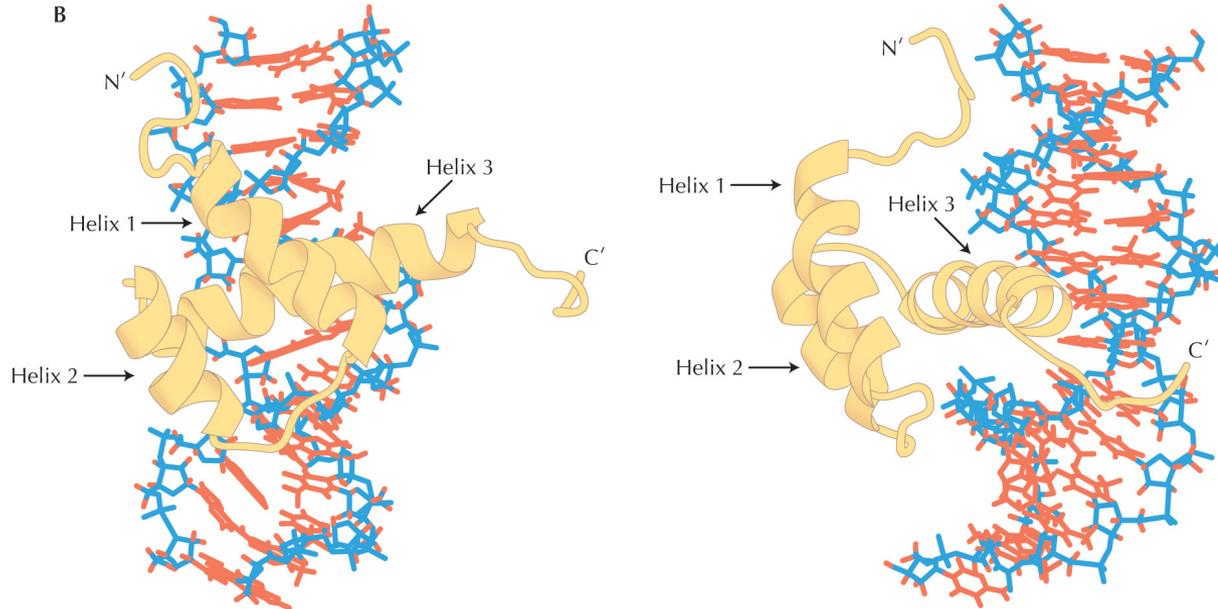
Fruit fly	RKRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Grasshopper	RKRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Beach hopper	RKRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Centipede	RKRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Spider	RKRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Leech	QKRTRQTYTRYQTLELEKEFYSNRYLTRRRRIEIAHSLALSERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Sea urchin	GKRGRQTYTRQQTLELEKEFHFSRYVTRRRRFEIAQSLGLSERQIKIWFQNRMMKWKREH
Zebra fish	GRRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKEN
Mouse	GRRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKES
Human	GRRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMMKWKKES



aa conservados



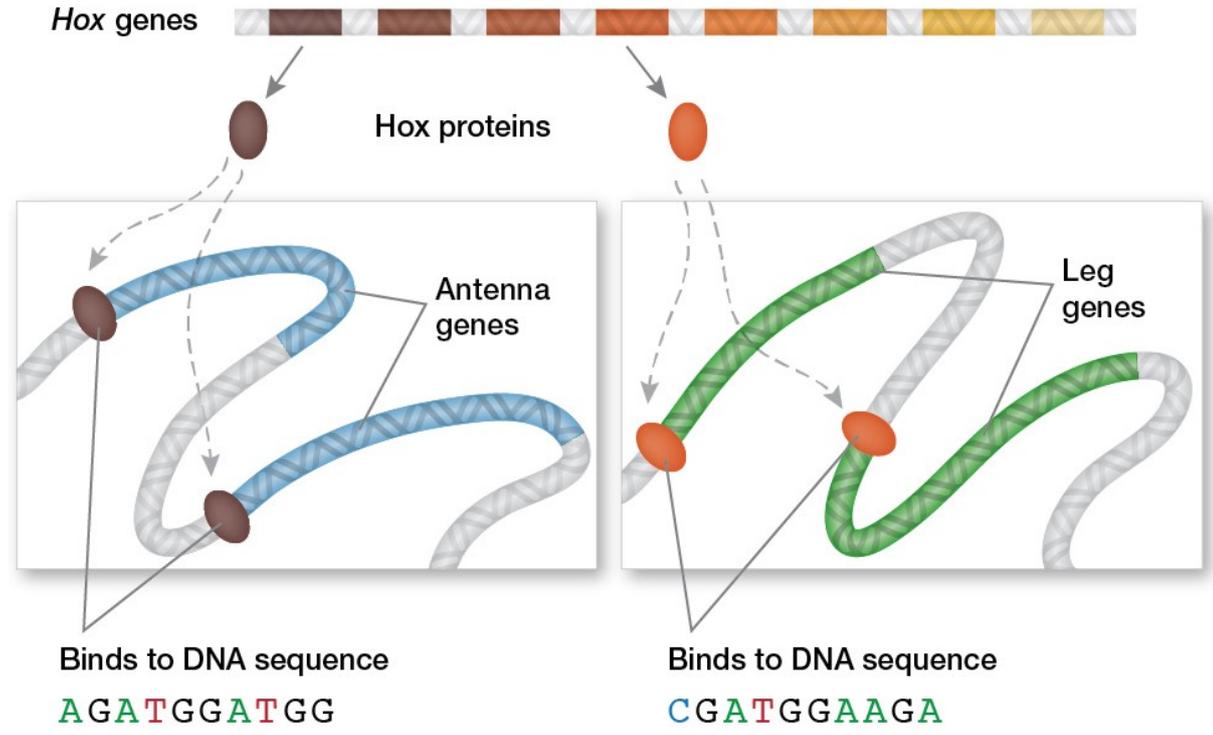
aa únicos para el grupo antp



# Genes hox

Dominios de union al ADN: regulan la transcripción de otros genes

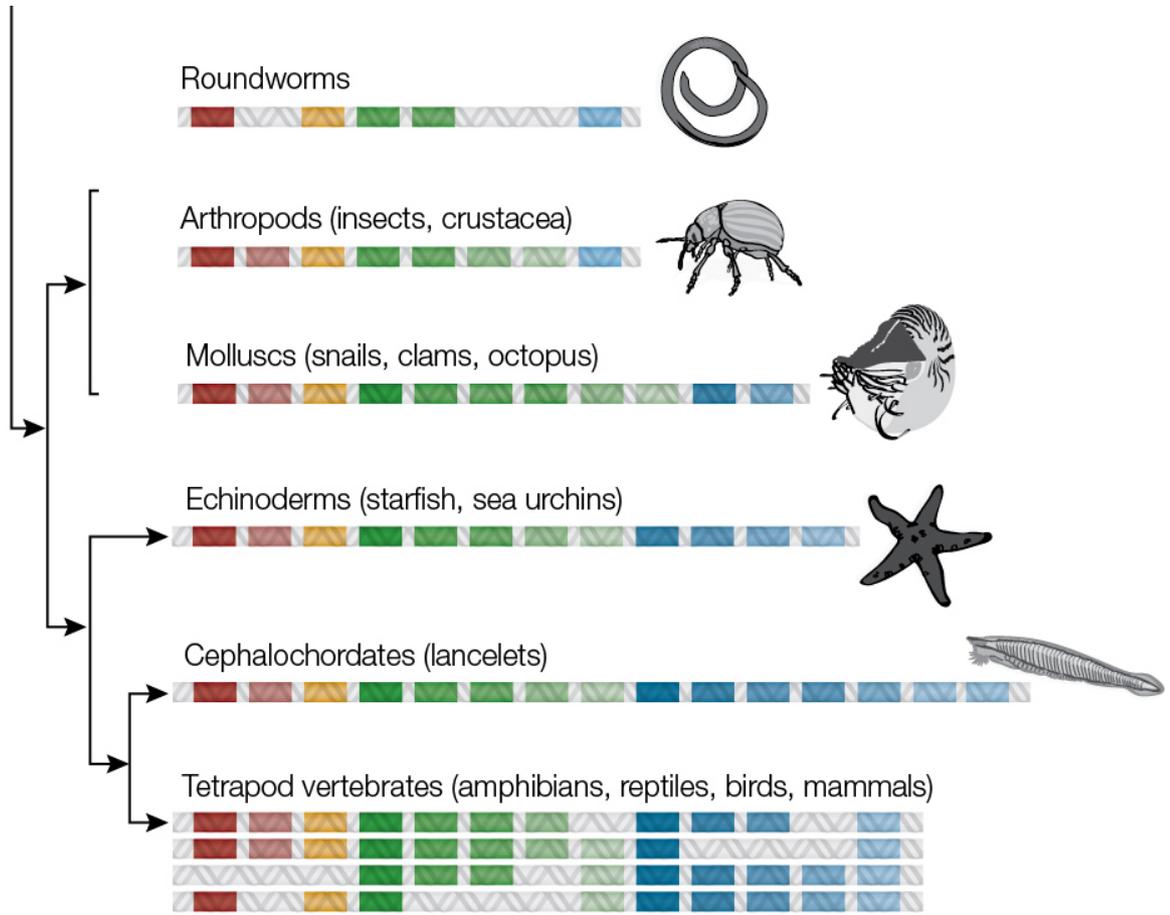
Factores de transcripción



# Genes hox

Mas sorpresas...

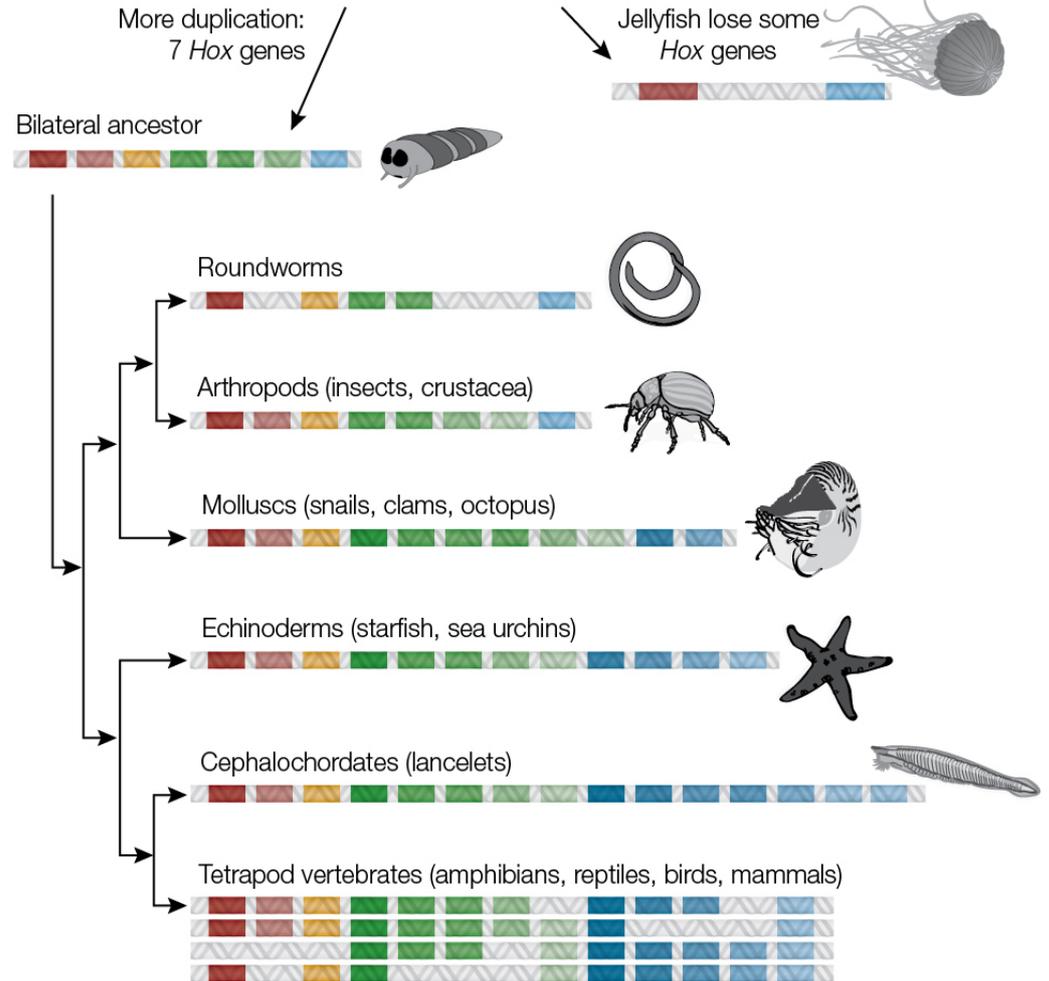
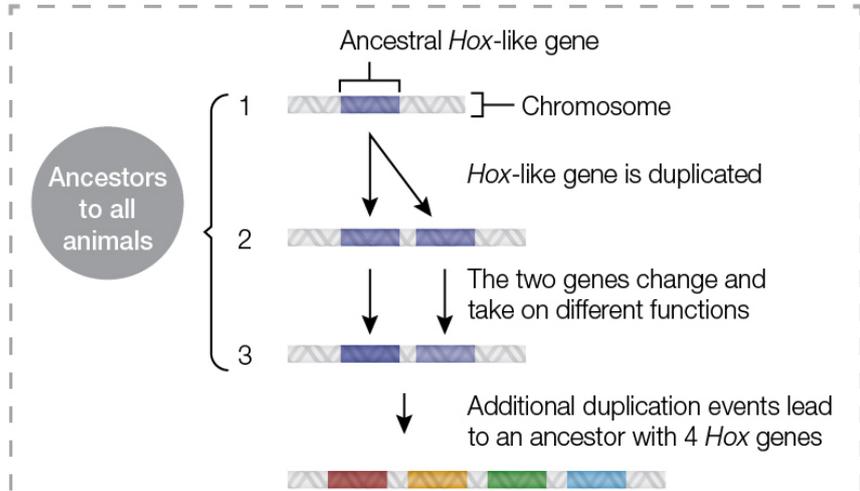
- Todos los Filum de animales poseen genes Hox
- Mismo orden y orientación que en la mosca



Un marco común de desarrollo genético unificó la ontogenia de todos los metazoos

# Mapear la presencia de genes Hox reveló su historia evolutiva

## Genes hox



Nuevamente, el hallazgo de un patrón de desarrollo compartido, es controversial.

El pequeño grado de divergencia observado entre chimpancés y humanos no puede dar cuenta de las diferencias entre estos.

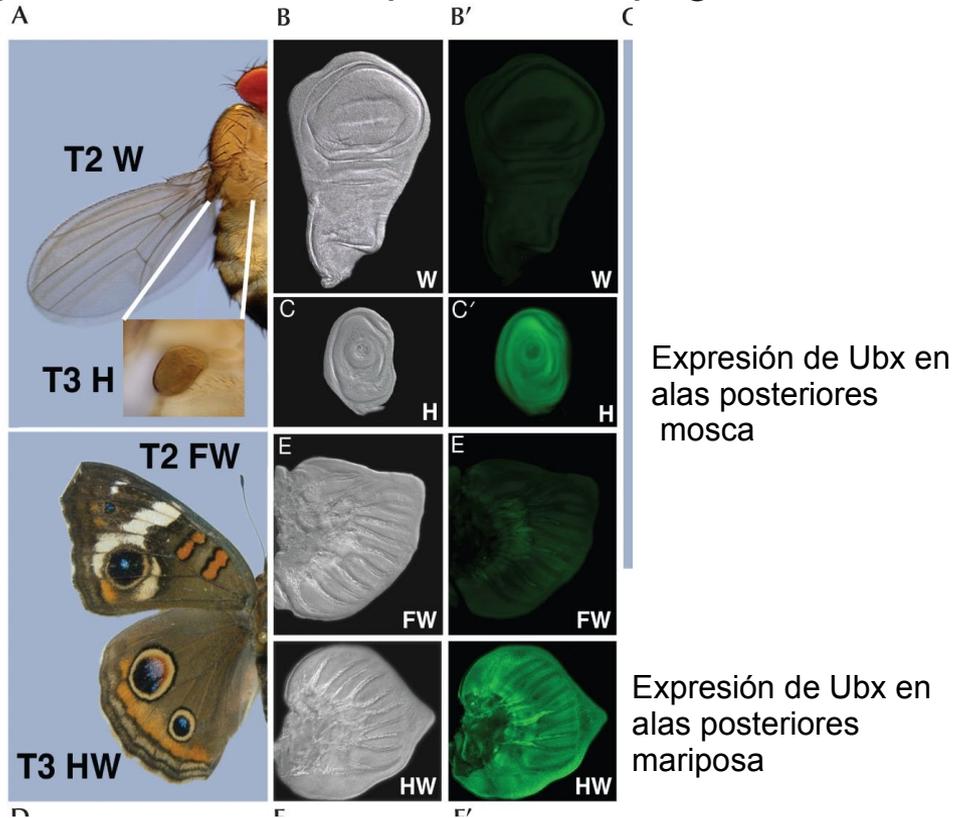


¿Cuál es la base de las diferencias entre los taxa?

¿Cómo estos factores tan conservados juegan un rol en esas diferencias?

# Evolución de la expresión y función de los genes Hox

Las grandes diferencias estructurales, como las alas posteriores de dípteros y mariposas podría resultar de prender o apagar determinados genes Hox



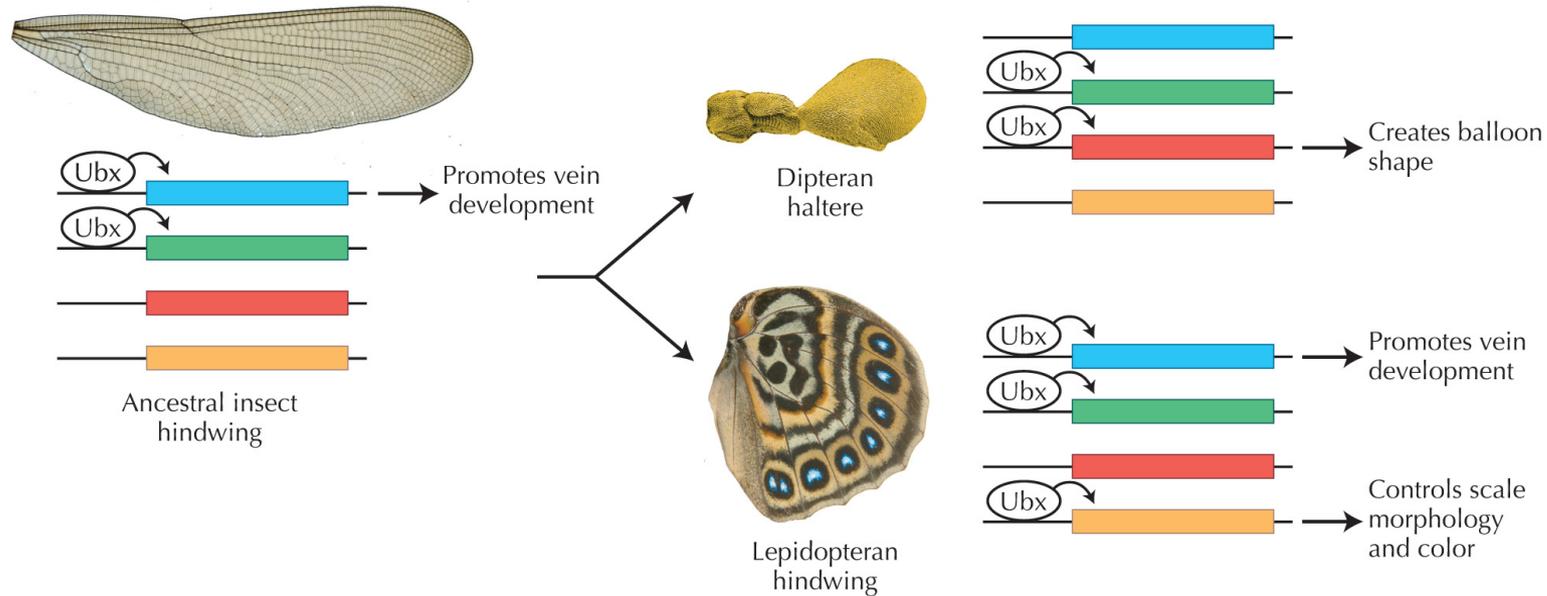
Las diferencias entre los halterios de las moscas y las alas de las mariposas no se deben a cambios en la expresión de los genes Hox: Ubx se expresa en ambos.

Warren *et al.* 1994

# Evolución de la expresión y función de los genes Hox

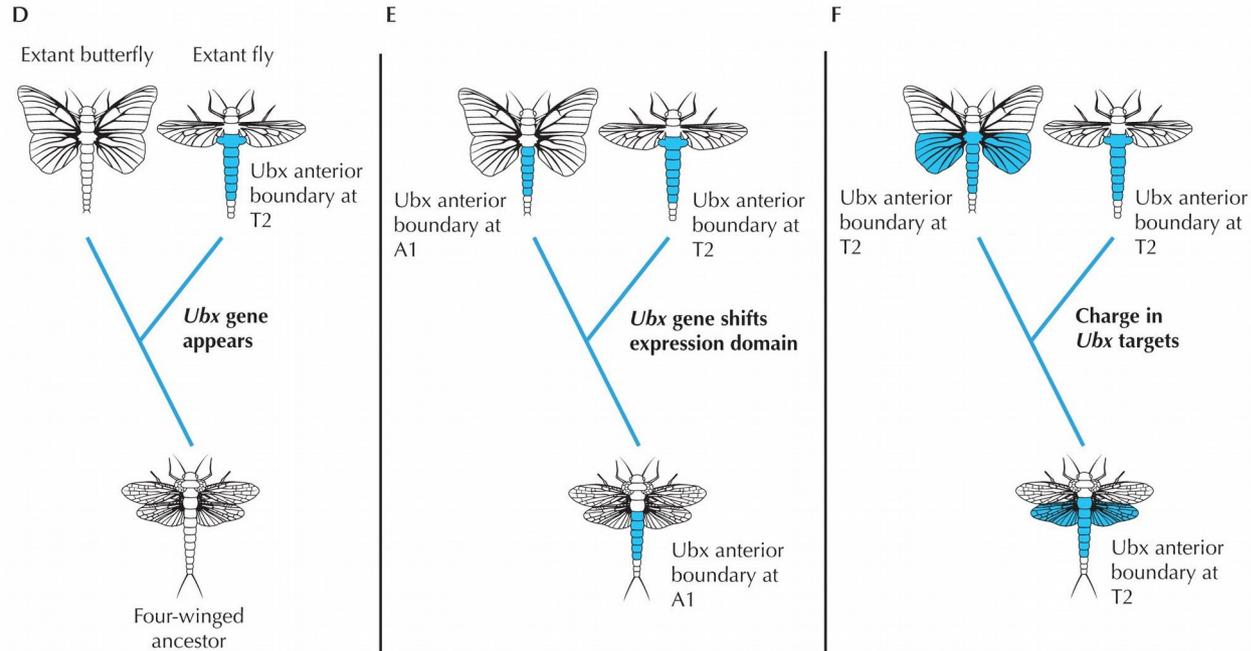
Los genes Hox codifican proteínas reguladoras de la transcripción (mediante su unión a potenciadores, protomeros o elementos cis-reguladores)

La divergencia morfológica debía ser causada por cambios en la expresión de genes que son regulados por los genes Hox.



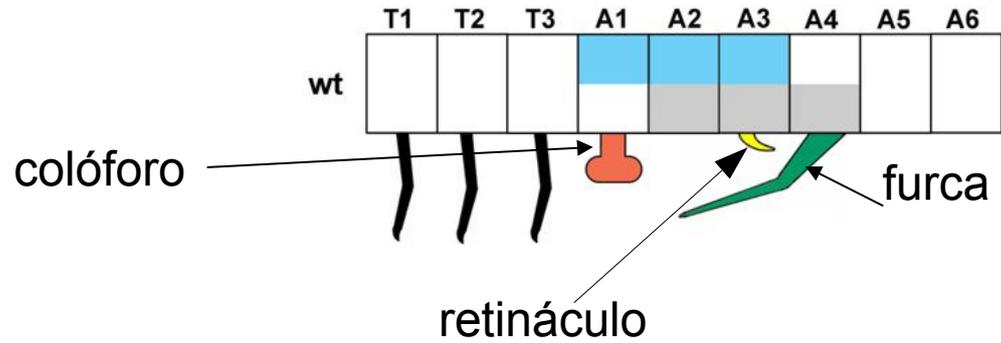
Los genes hox han sido muy flexibles durante la evolución en insectos...

# Evolución de la expresión y función de los genes Hox



El patrón de expresión de *Ubx* no cambió; cambiaron los genes target

# Evolución de la expresión y función de los genes Hox

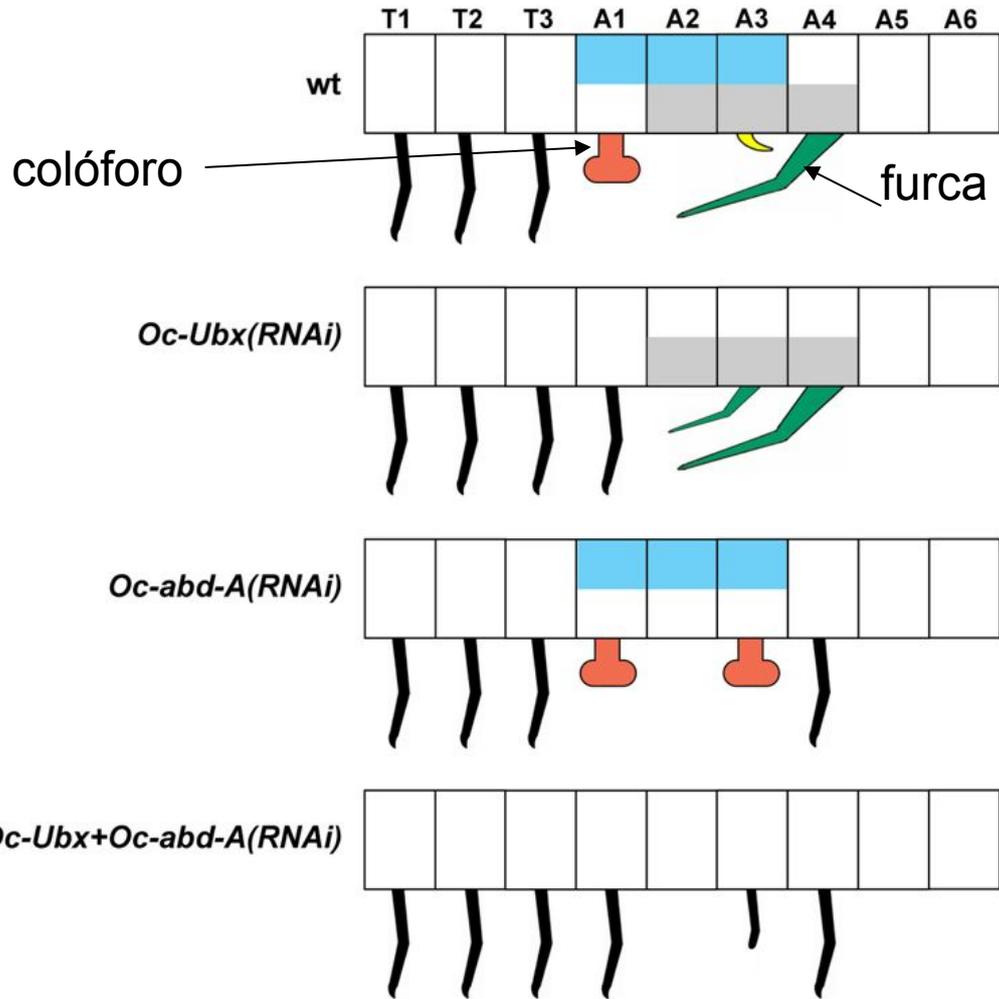


*Orchesella cincta* (Orden Collembola)



- Expresión de Ubx
- Expresión de Adb

# Evolución de la expresión y función de los genes Hox



## *Orchesella cincta*



Ubx solo: colóforo en A1  
Abd solo: furca en A4  
Ubx-abd juntos: retináculo en el A3

Los genes Hox han sido muy flexibles en la evolución de los insectos en las vías morfogénicas y son capaces de reclutar o reprimir la expresión de diferentes genes.

# Evidencias de la evolución del desarrollo

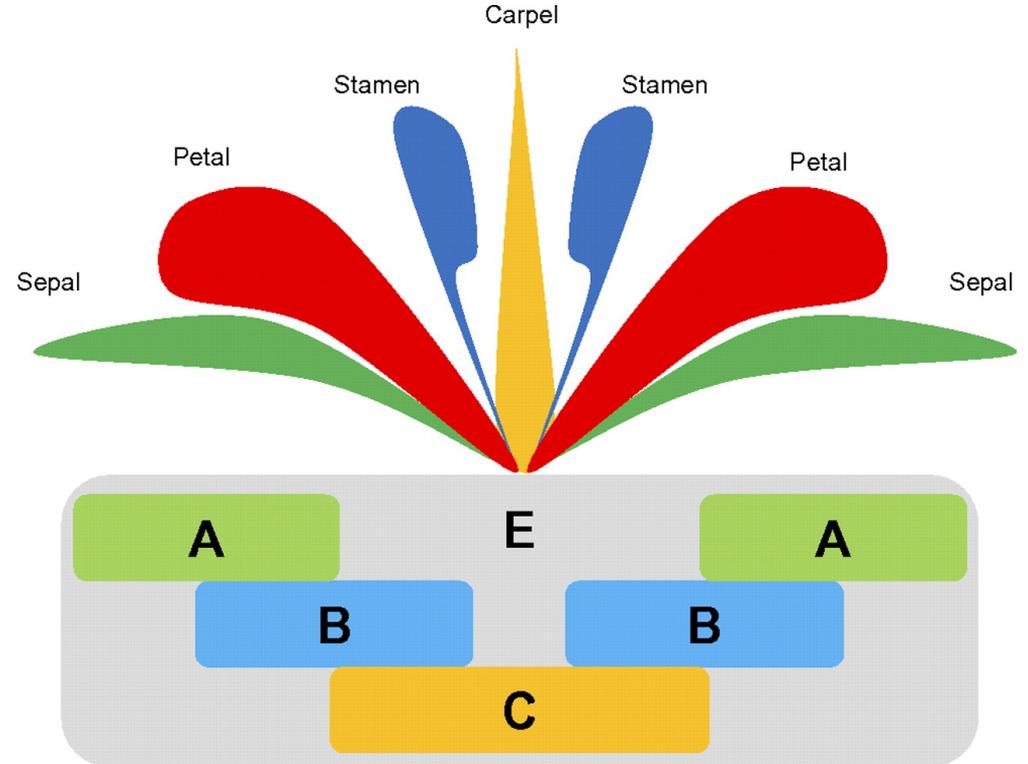
- ✗ Patrones de expresión génica
- ✗ Datos morfológicos
- ✗ Embriología comparada
- ✗ Datos filogenéticos
- ✗ **Información de genotipos mutantes**
- ✗ Subexpresión o sobreexpresión génica



Pueden mostrar que un gen es requerido para el desarrollo de un tejido o una estructura particular

Ejemplo: desarrollo de la flor

Familia Génica MADSbox- Factores de transcripción que dirigen el desarrollo de la flor.



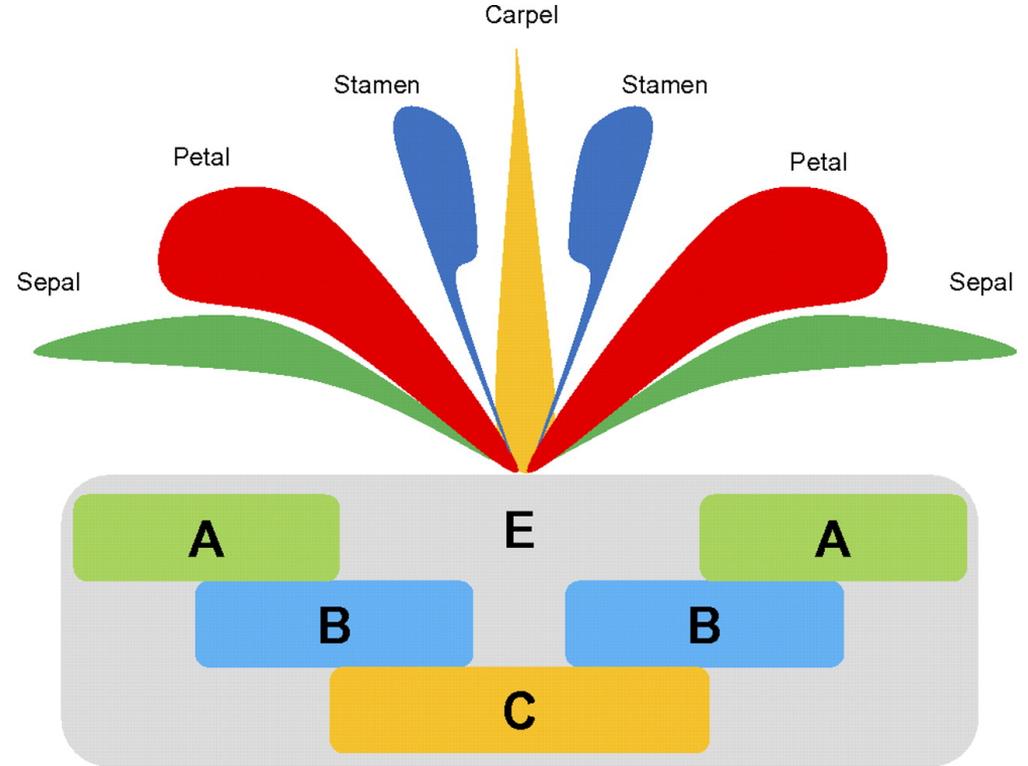
# Evidencias de la evolución del desarrollo

- × Patrones de expresión génica
- × Datos morfológicos
- × Embriología comparada
- × Datos filogenéticos
- × **Información de genotipos mutantes**
- × Subexpresión o sobreexpresión génica



Pueden mostrar que un gen es requerido para el desarrollo de un tejido o una estructura particular

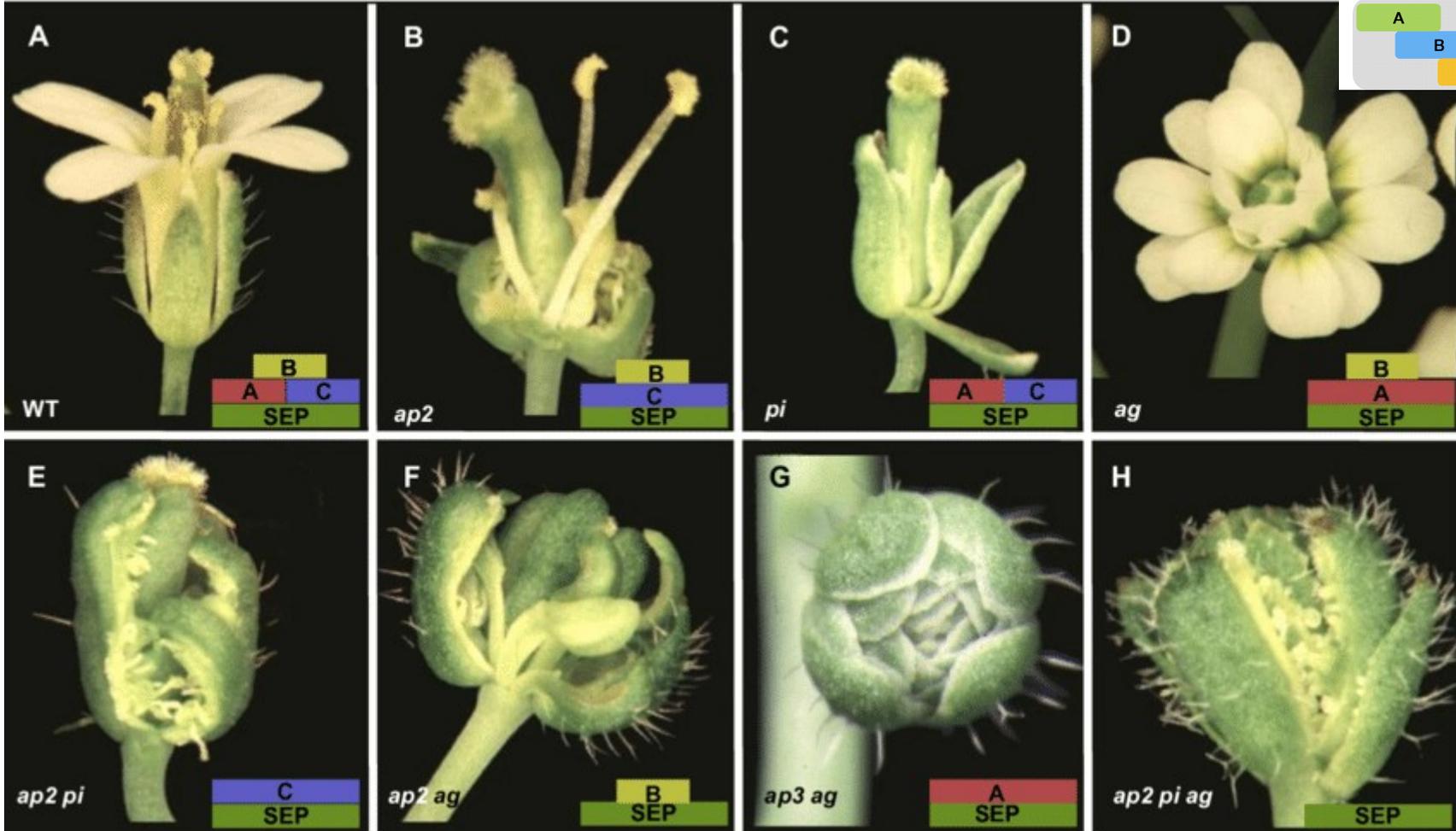
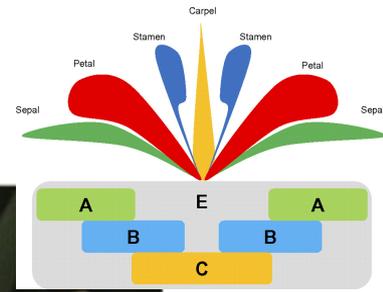
Familia Génica MADSbox- Factores de transcripción que dirigen el desarrollo de la flor.



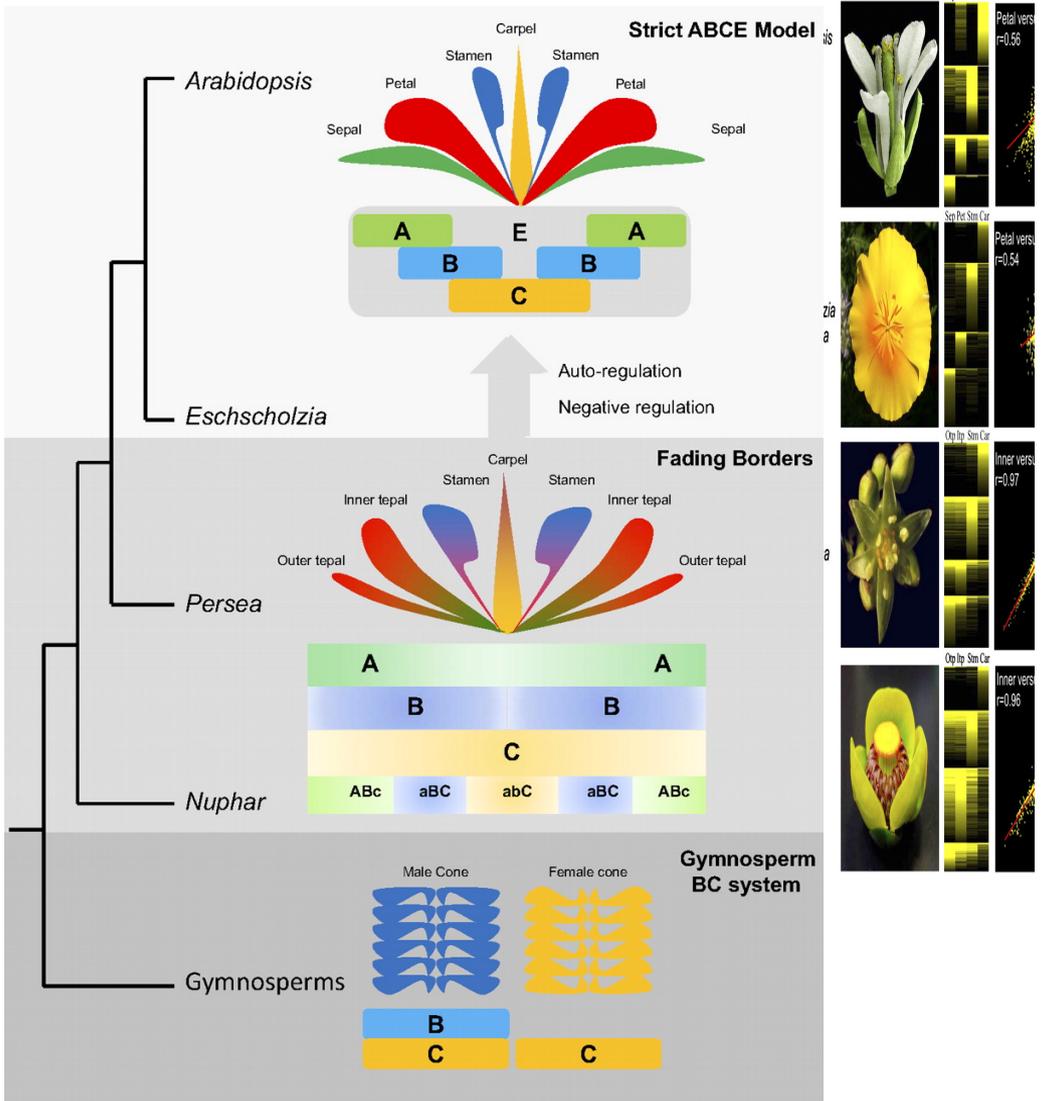
La no expresión de un gen particular resulta en la transformación de una estructura en otra

# Evidencias de la evolución del desarrollo

*Arabidopsis thaliana*



# Evidencias de la evolución del desarrollo

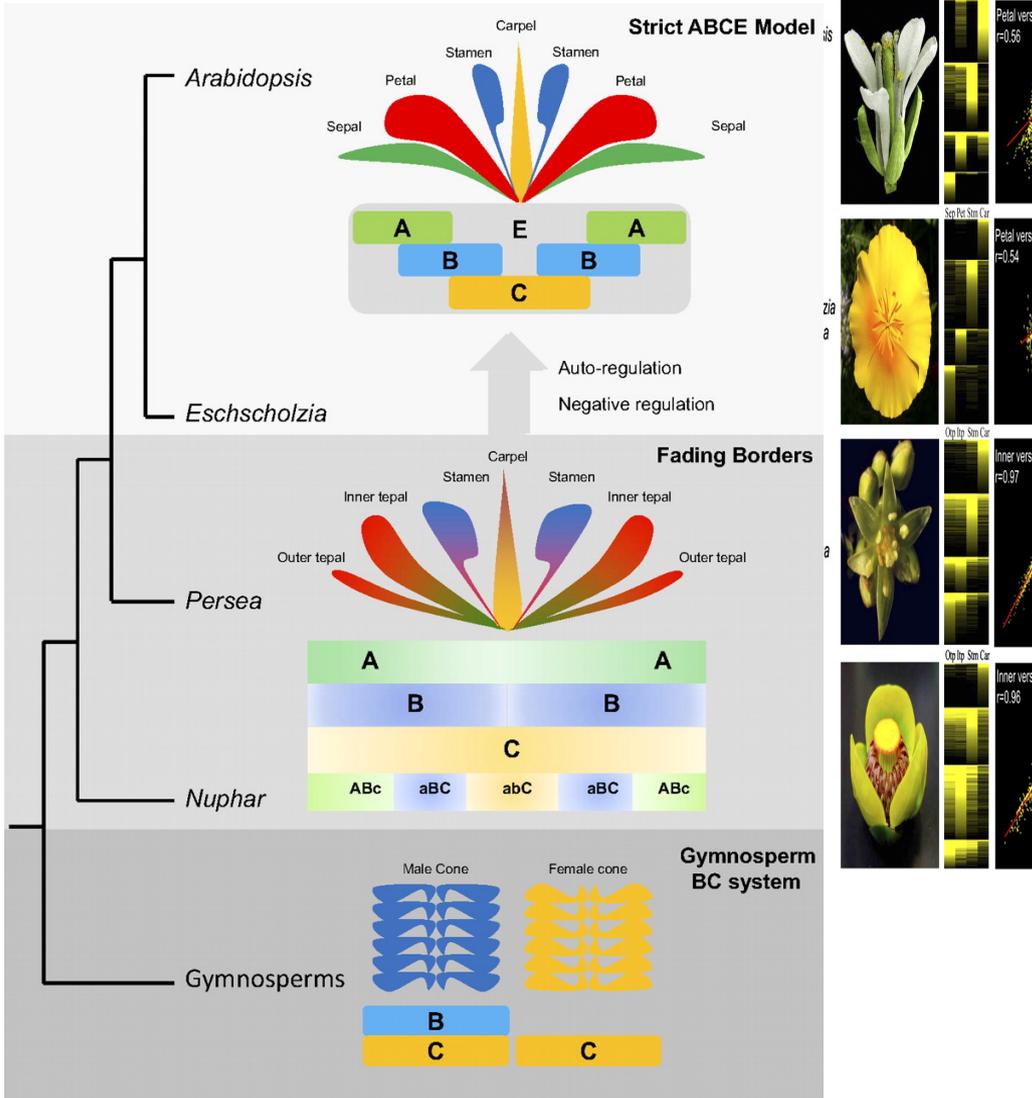


Modelo basado en la comparación de genomas y expresión génica propuesto para explicar la evolución del sistema ABCE

La familia génica MADS-box está presente en todos los eucariotas

Se propuso que derivó de parte de un gen que codifica para una topoisomerasa

# Evidencias de la evolución del desarrollo



Modelo basado en la comparación de genomas y expresión génica propuesto para explicar la evolución del sistema ABCE

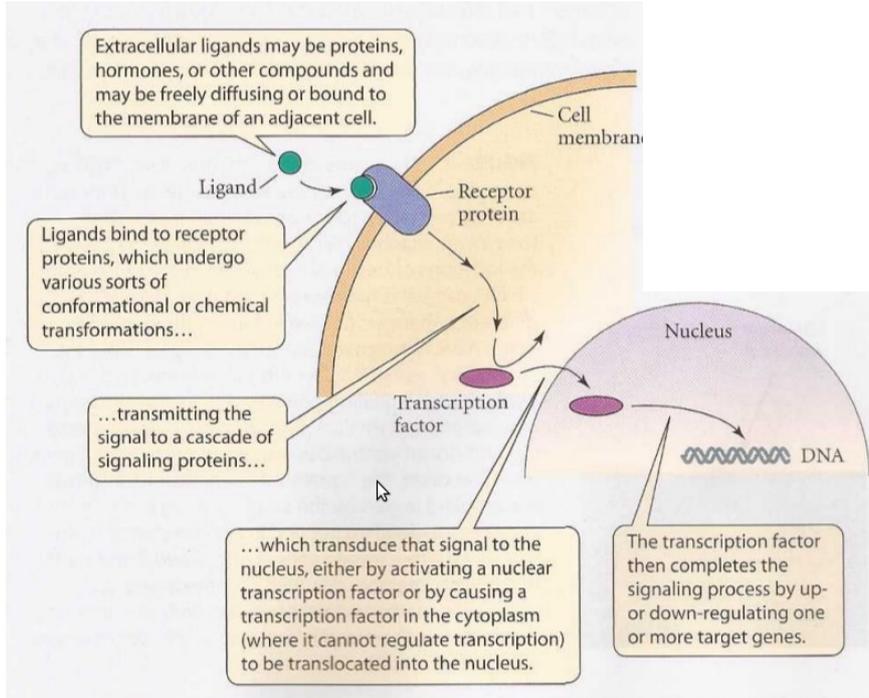
La familia génica MADS-box está presente en todos los eucariotas

Se propuso que derivó de parte de un gen que codifica para una topoisomerasa

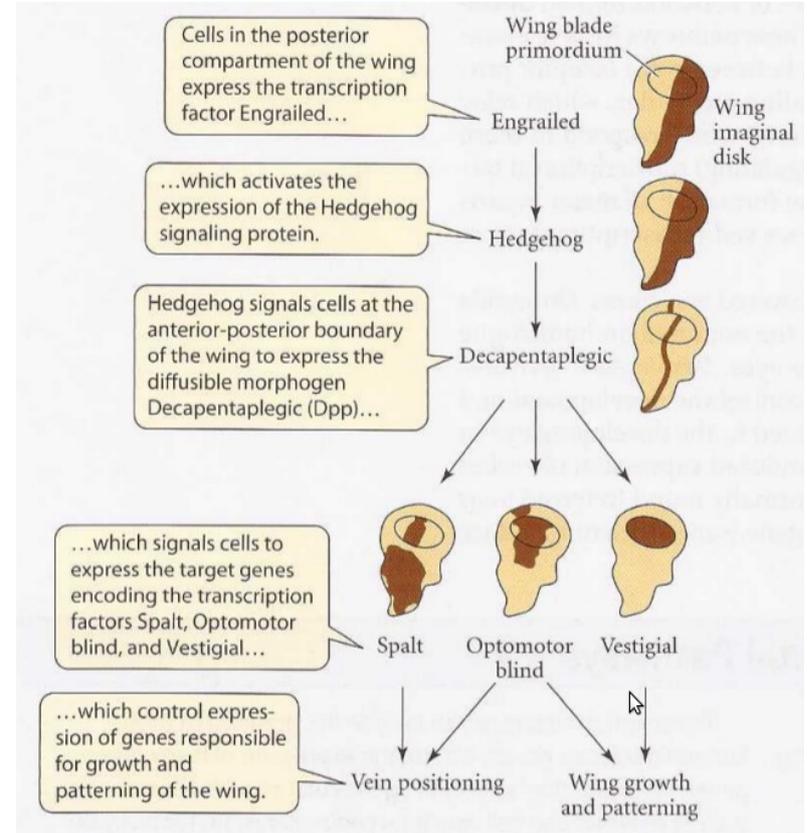
Recuerden este dato

# Vías de desarrollo conservadas evolutivamente

Los genes que regulan la morfogénesis funcionan en jerarquías o redes:



Los genes hox: factores de transcripción que controlan cascadas de expresión de genes



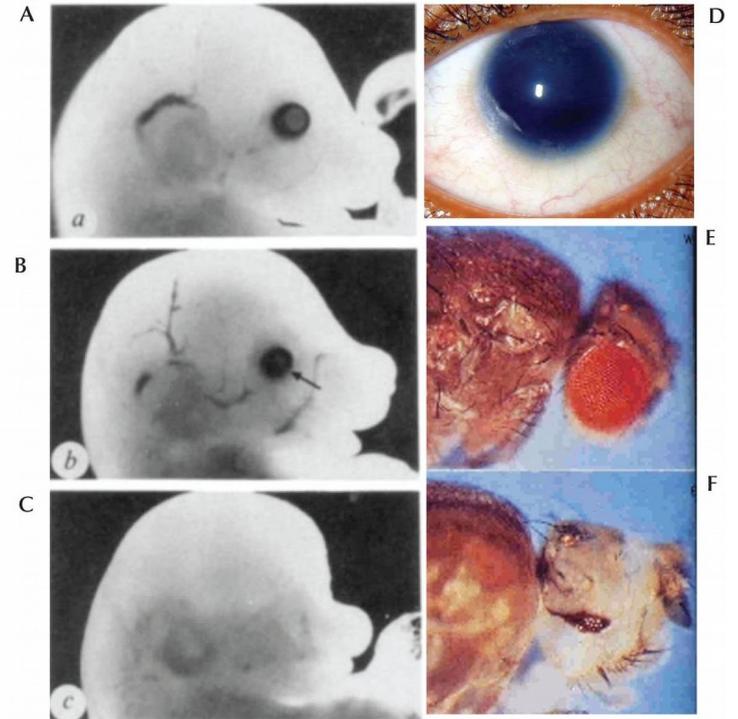
Varias vías de desarrollo que controlan la formación de los principales órganos son controladas por factores de **transcripción muy conservados**

# Vías de desarrollo conservadas evolutivamente

Ejemplo: gene *eyeless/Pax6*

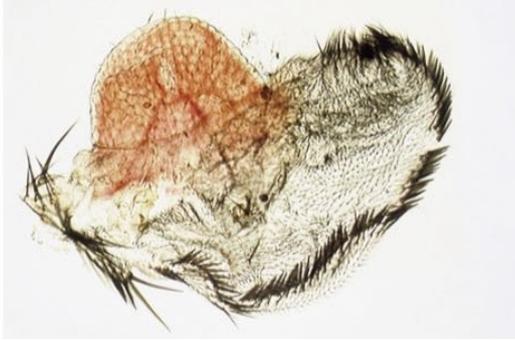


Mutaciones en el homólogo de ojos, Pax6 también causa reducción en el tamaño de los ojos



# Vías de desarrollo conservadas evolutivamente

## Conservación funcional de Pax6/eyeless



La expresión de PAX6 fue suficiente para producir el desarrollo de ojos ectópicos

Al menos 2 genes regulados por Pax6 tienen funciones similares en Drosophyla y en mamíferos.

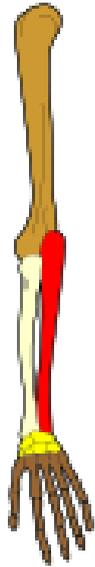


La expresión de Pax6 en Drosophyla puede inducir la formación de estructuras similares a ojos

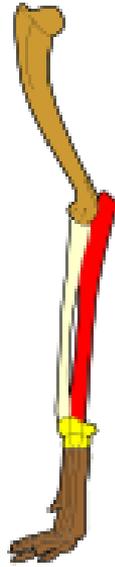
Estructuras marcadamente diferentes tienen más en común de lo que se creía

# Nuevos conceptos de Homologías

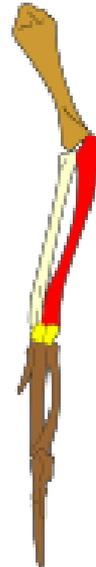
Una característica homóloga es aquella que ha sido heredada con mas o menos modificaciones a partir de un ancestro común. Las homologías son **sinapomorfías**



Humano



Perro

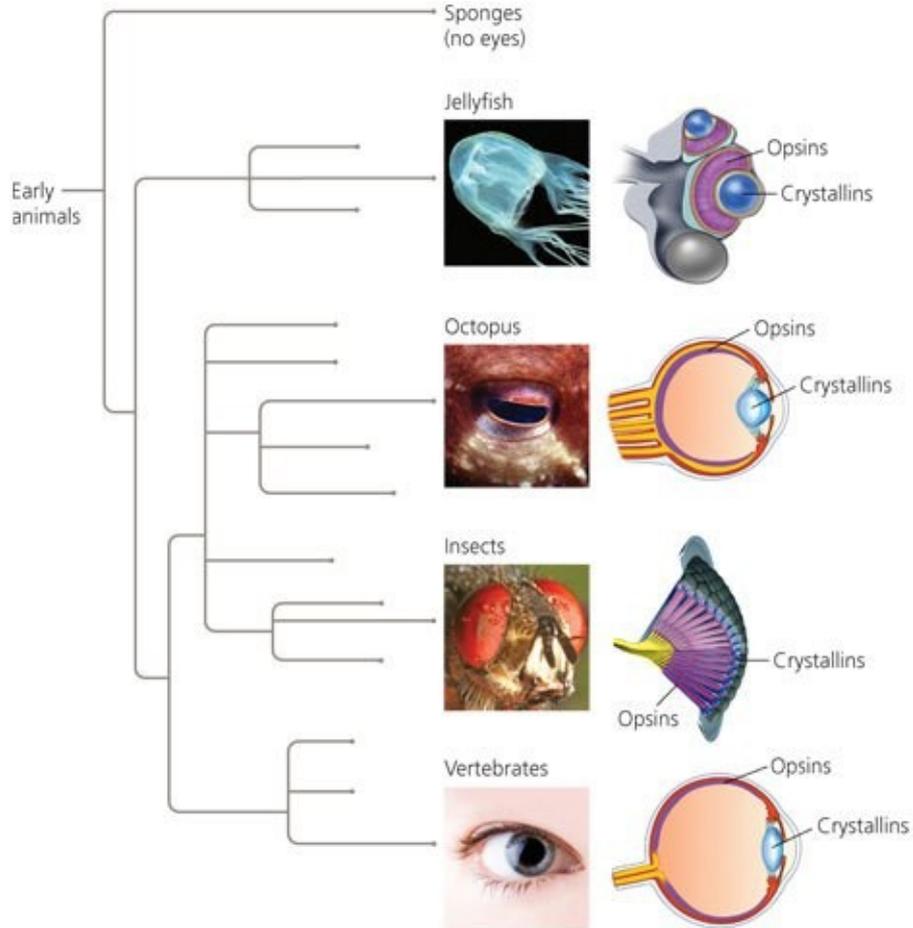


Pájaro



Ballena

# Nuevos conceptos de Homologías



Los ojos complejos están presentes en una variedad de taxa desde meduzas hasta humanos

Un único origen o muchos orígenes independientes?

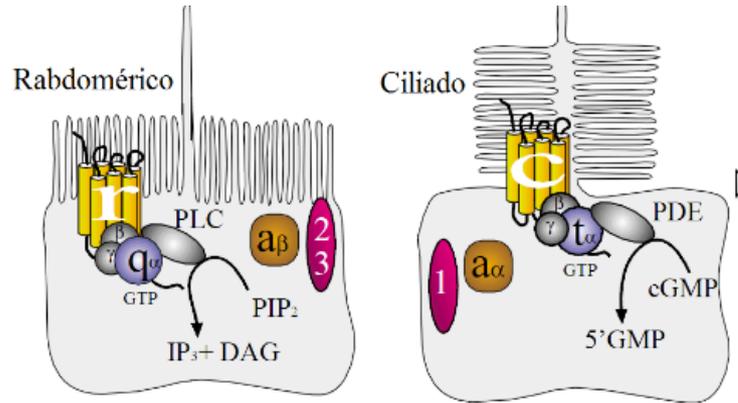
**Ojos/Pax6:** Estructuras marcadamente diferentes tienen más en común de lo que se creía

¿Dónde termina la homología y empieza la novedad?

# Nuevos conceptos de Homologías

- ✓ PAX6/Eyeless
- ✓ Set de Factores de Transcripción
- ✓ Opsinas

Hipótesis de orígenes independientes



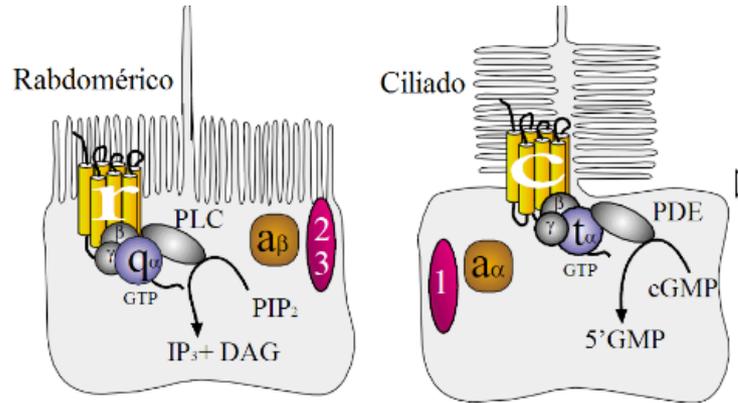
- los ojos son estructuras altamente divergentes

- se desarrollan en distintos contextos embrionarios

# Nuevos conceptos de Homologías

- ✓ PAX6/Eyeless
- ✓ Set de Factores de Transcripción
- ✓ Opsinas

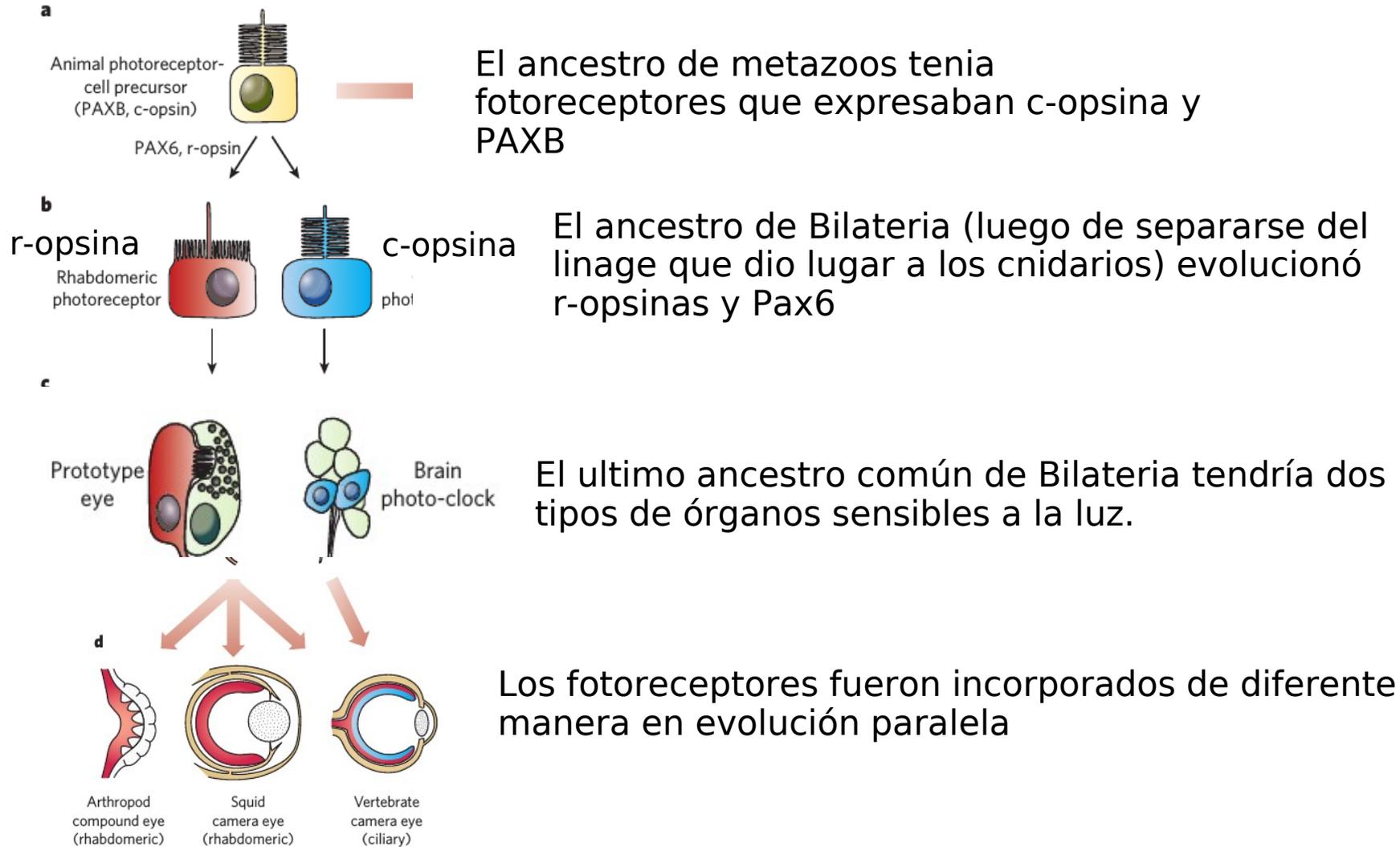
Hipótesis de orígenes independientes



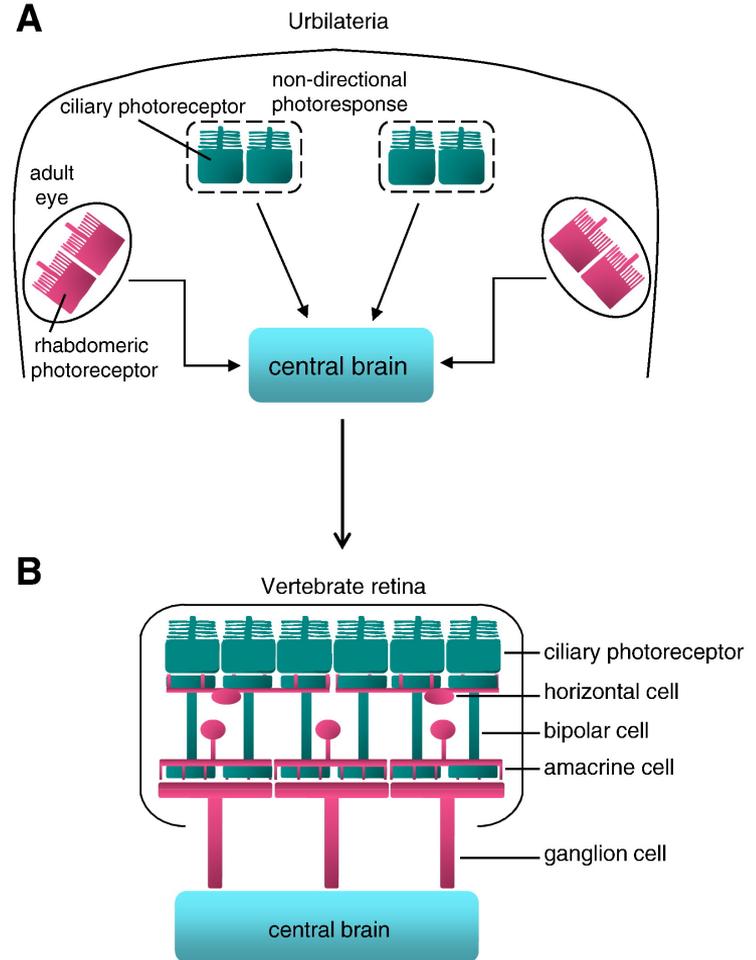
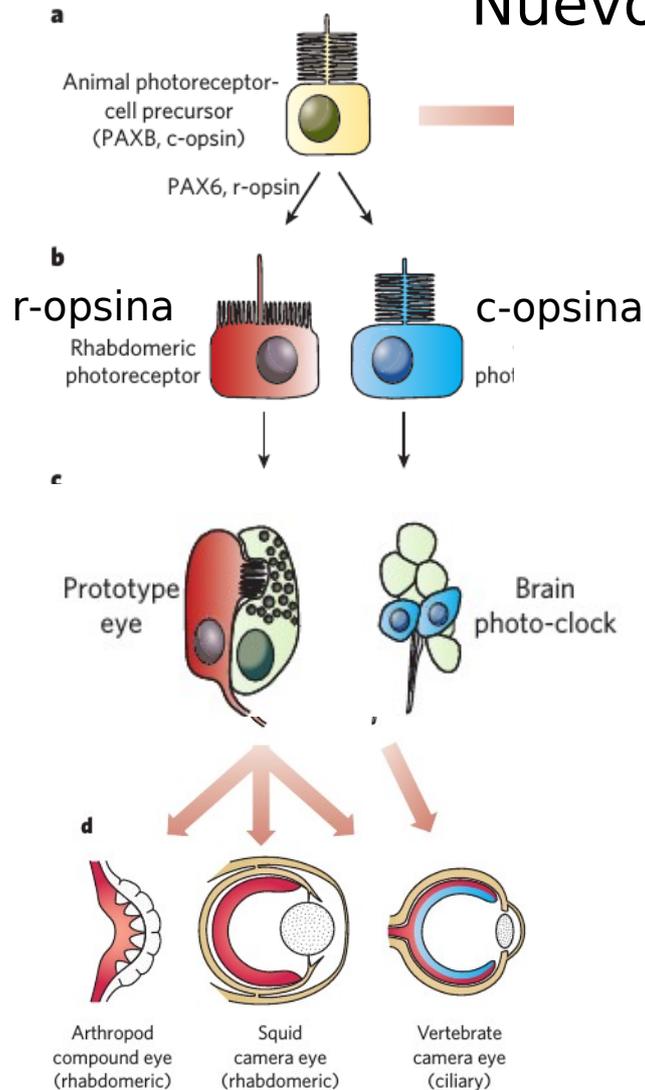
En poliquetos (Filum Annelida) se encuentran ambos tipos de fotorreceptores



# Nuevos conceptos de Homologías

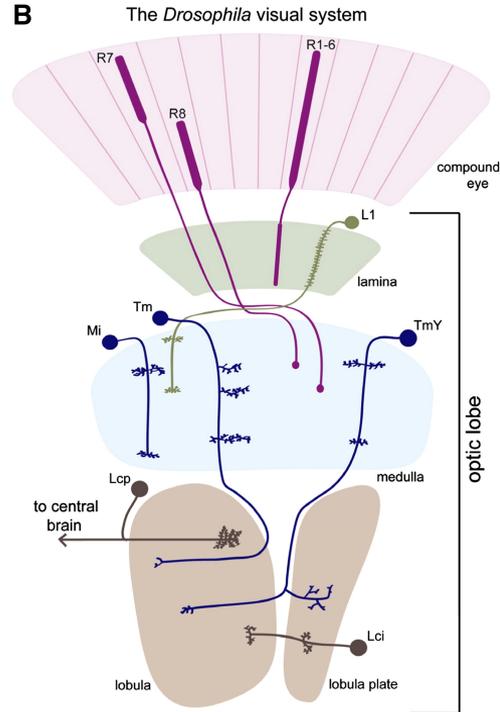
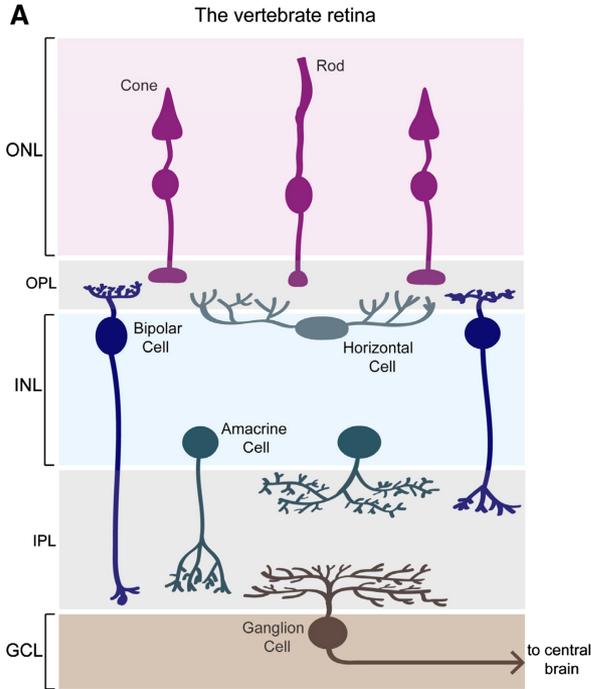


# Nuevos conceptos de Homologías



La homología no termina aca.....

# Nuevos conceptos de Homologías



Interneuronas involucradas en procesar la imagen visual son funcionalmente **análogas** y reguladas **por FT homólogos**

Homologías Profundas

Ambos tipos celulares proyectan una imagen al centro del cerebro y expresan los mismos factores de transcripción

# Nuevos conceptos de Homologías

Una característica homóloga es aquella que ha sido heredada con mas o menos modificaciones a partir de un ancestro común.

“La formación y diferenciación de muchas estructuras- ojos, extremidades, corazón- son gobernados por los mismos sets de genes y por circuitos regulatorios profundamente conservados”

¿Dónde termina la homología y empieza la novedad?



Homologías profundas

Características morfológicamente dispares cuya formación (y diferenciación) depende de circuitos regulatorios homólogos).

# Genetic toolkit

El concepto de homologías profundas implica cambios evolutivos en los bloques que construyen las características fenotípicas

Los organismos multicelulares se contruyen a partir de un set de herramientas mas o menos conservado



# Regulación génica: la clave

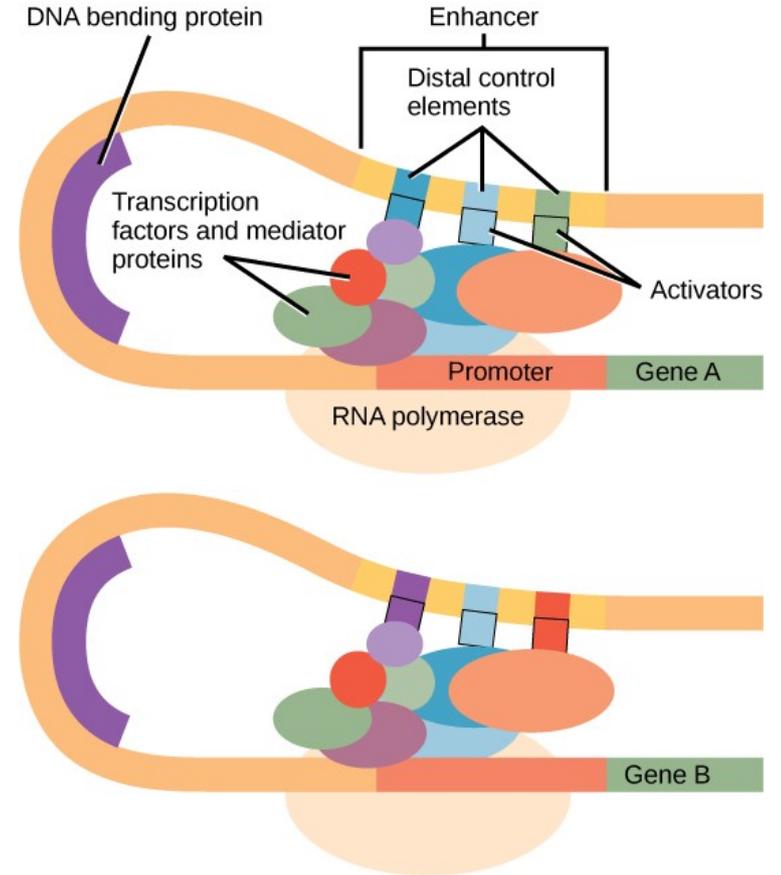
La regulación de la expresión génica es producida por enhancers para cada gen.

Un gen particular, tiene un número de diferentes enhancers que controlan su función en un **tejido particular y en un momento particular** durante su vida.

## MODULARIDAD

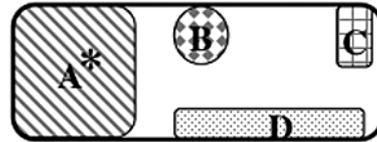
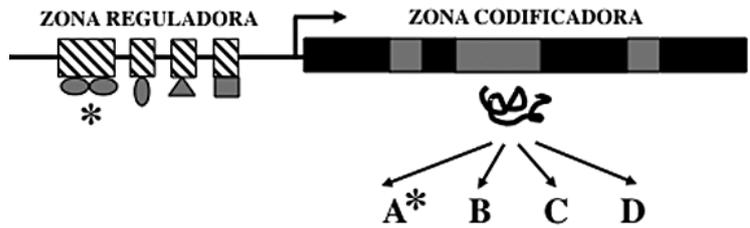
Permite cambios evolutivos en el desarrollo de tejidos específicos

Cambios en los enhancers mas que cambios en las secuencias codificantes serían responsables de muchas adaptaciones fenotípicas.

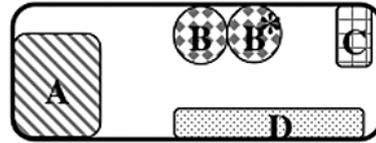
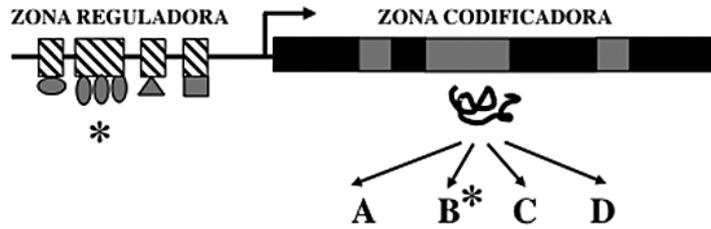


# Regulación génica: la clave

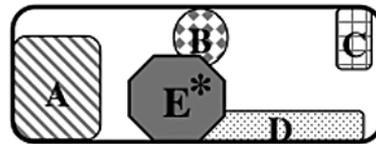
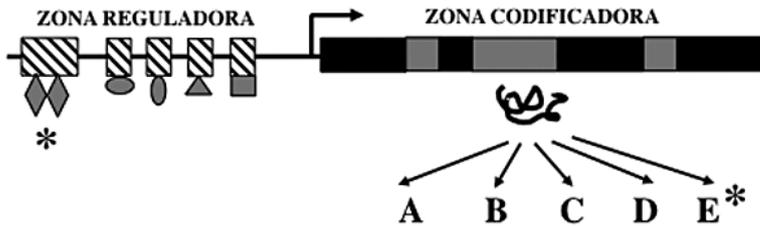
Cambios en las regiones reguladoras (CRE) dan lugar a:



La región A se expande



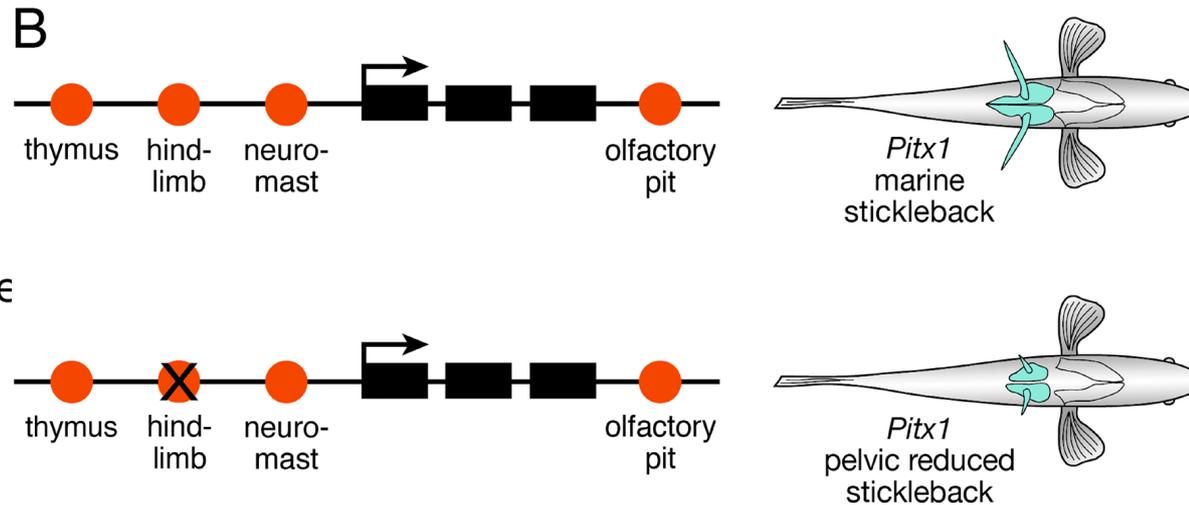
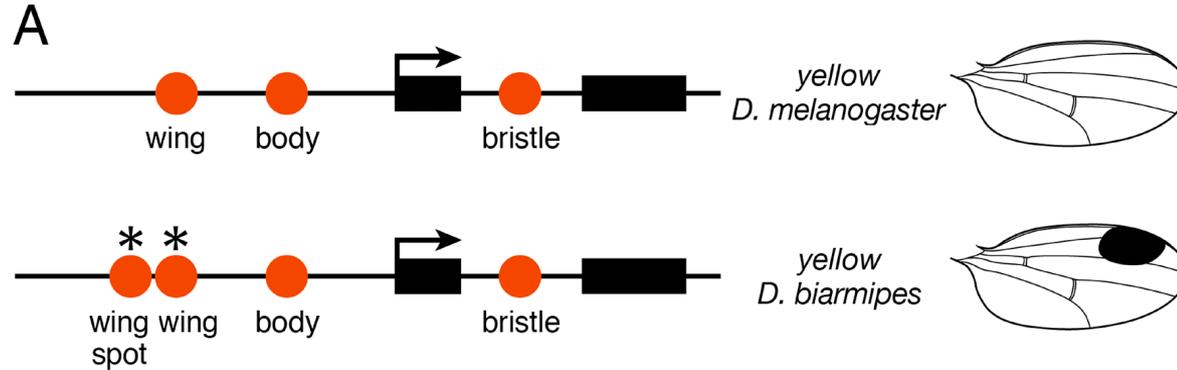
La región B se duplica



Aparece un nuevo elemento regulatorio que da lugar a un nuevo sitio de expresión del gen

# Regulación génica: la clave

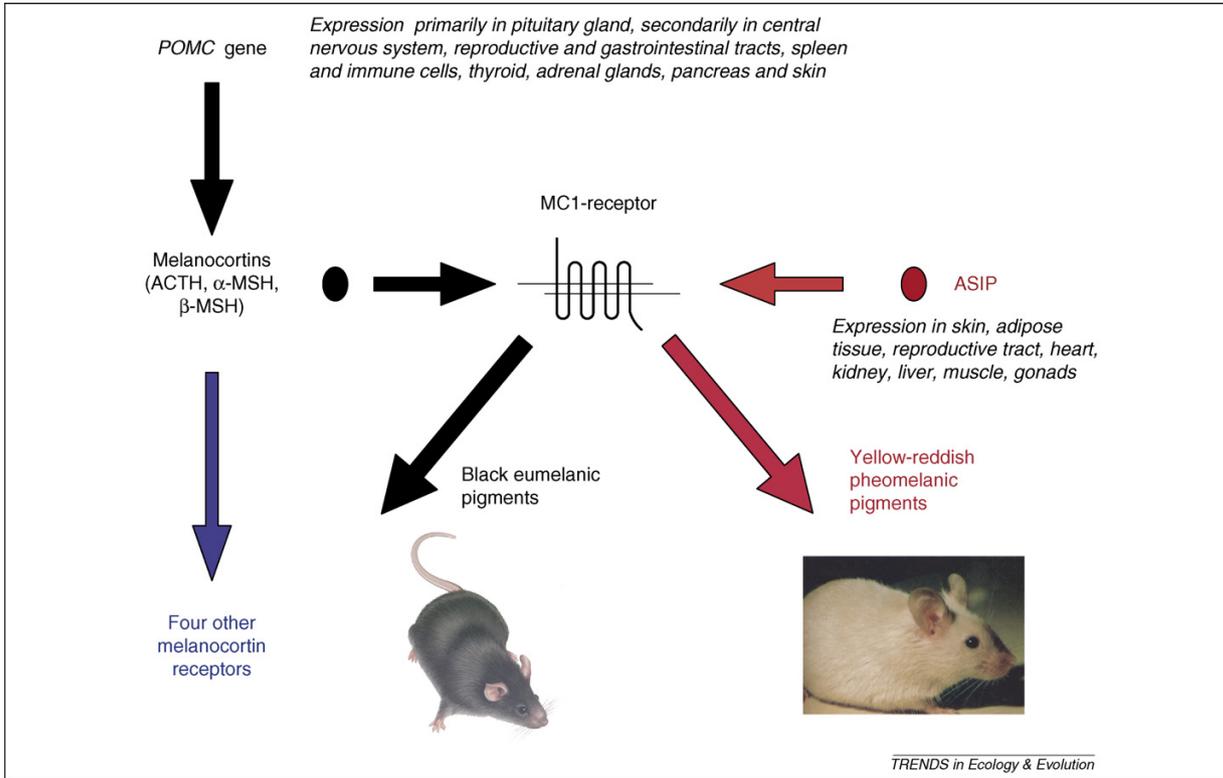
## Modularidad



Pitx1 se expresa en varias regiones durante el desarrollo en vertebrados.

Cambios en la region regulatoria de Pitx1 impiden su expresión en la pelvis de estos peces

# ¿Cambios en las secuencias codificantes, son también responsables de la evolución morfológica?



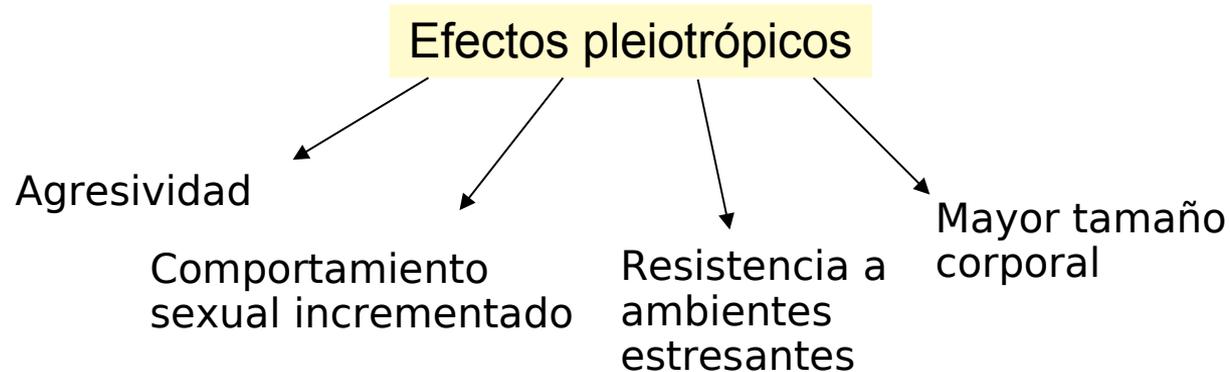
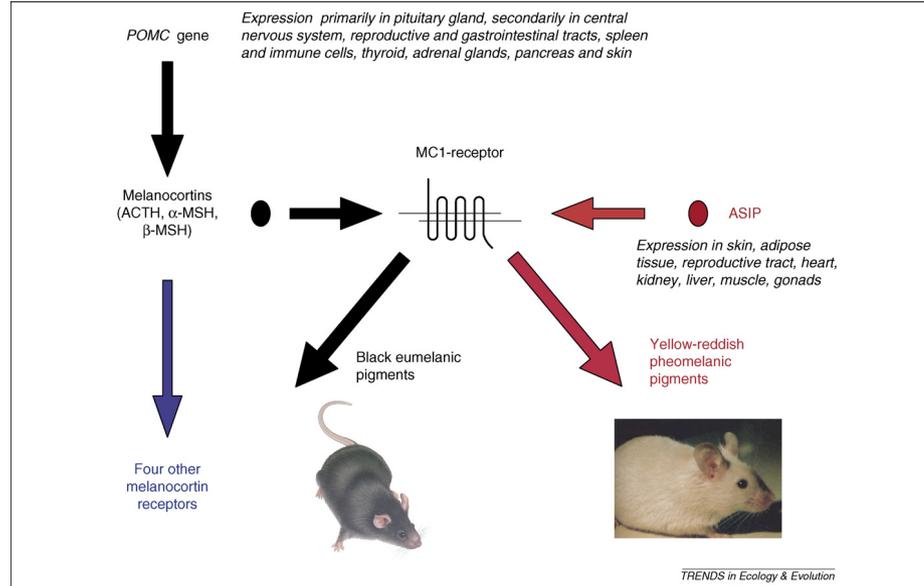
Ducrest et al 2008

MC1- receptor de superficie en melanocitos

Receptor de melanocortina y Agouti (pigmentación)  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  melanocito-estimulante y hormona adrenocorticotrópica

Diferencias morfológicas causadas por variación en secuencias que codifican proteínas

# ¿Cambios en las secuencias codificantes, son también responsables de la evolución morfológica?



# Macroevolución y la evolución de nuevos caracteres

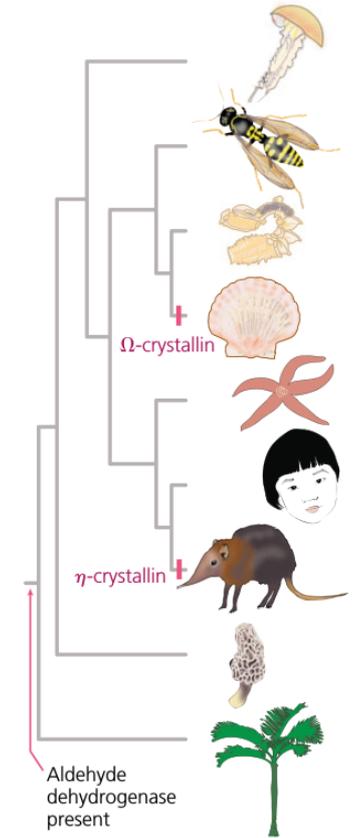
La evolución es gradual o es mas frecuentemente discontinua?

Cambios en el uso del genetic toolkit



**Exaptación:** nueva utilidad para una característica morfológica preexistente

**Reclutamiento y co-optación:** evolución de nuevas funciones para genes y vías de desarrollo preexistentes

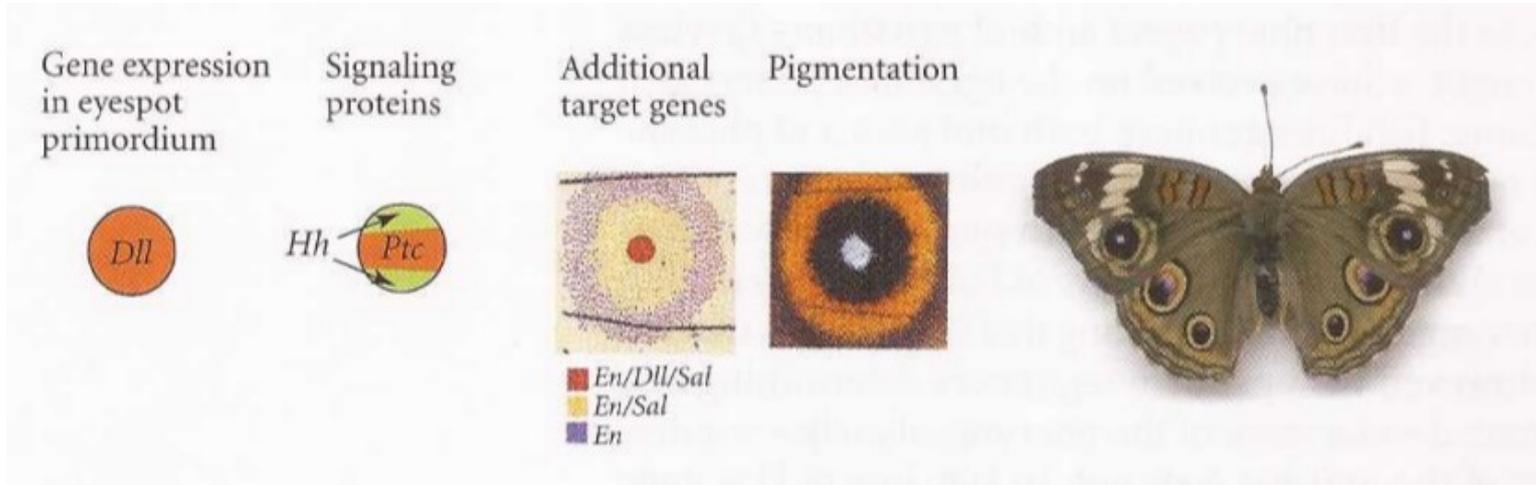


Proteínas del cristalino

# Macroevolución y la evolución de nuevos caracteres

Co-opción: redistribución de genes que controlan otras vías morfogenéticas

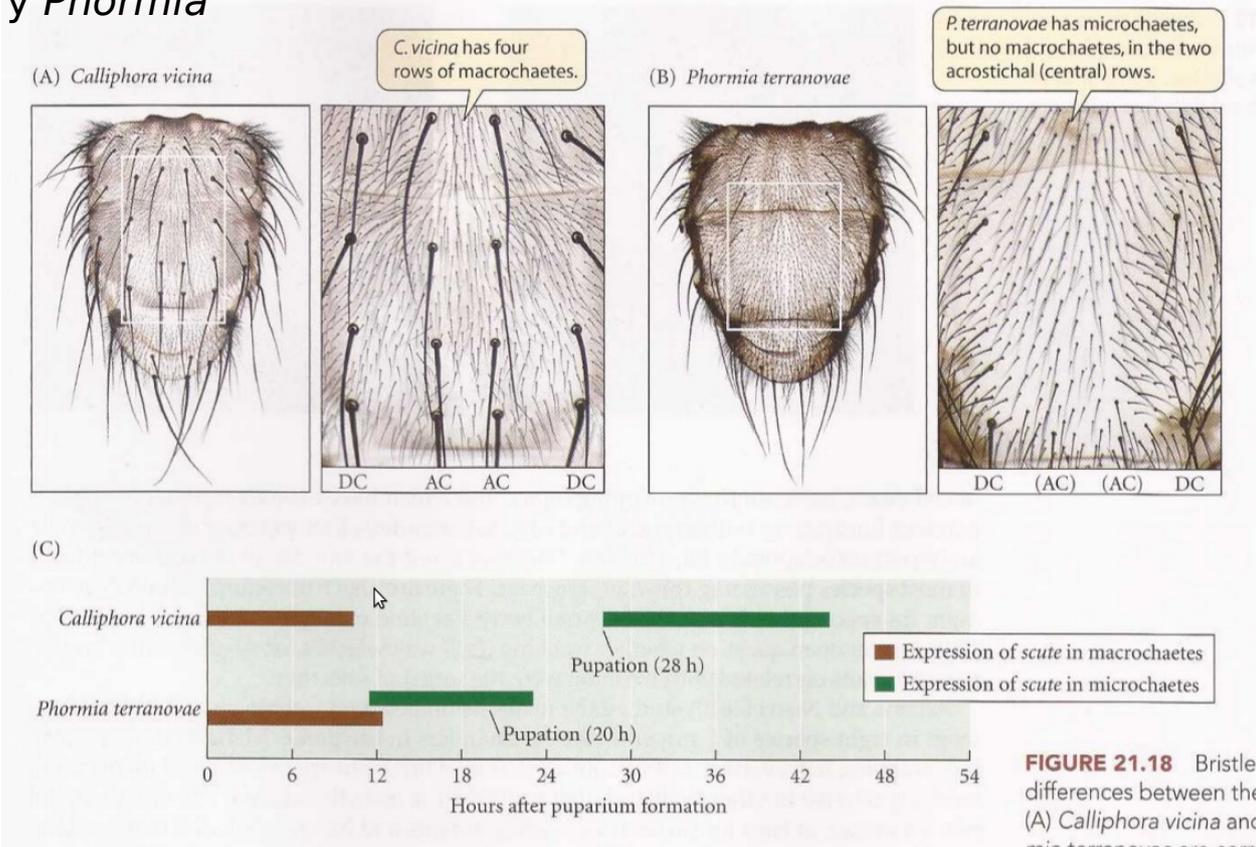
Ejemplo: eyespot de Nymphalidae



Las proteínas se expresan antes del desarrollo del eyespot para modelado del ala, segmentación etc.

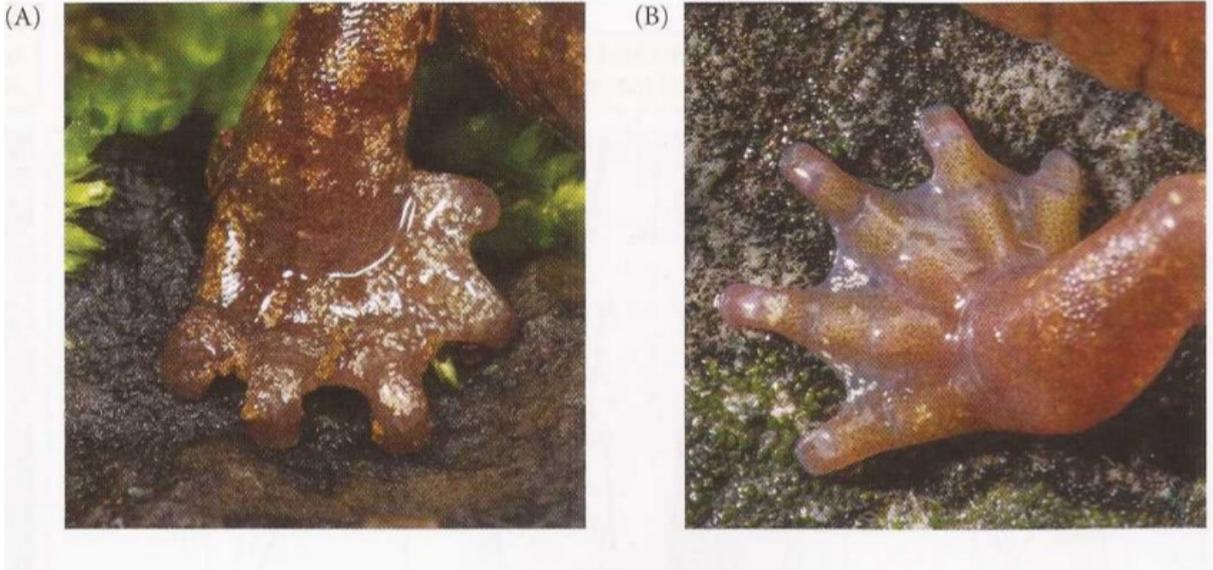
# Heterocronia: cambios evolutivos en el tiempo del desarrollo

Ejemplo: moscardones de los generos *Calliphora* y *Phormia*



# Heterocronia: cambios evolutivos en el tiempo del desarrollo

Paedomorphosis: características juveniles de una especie ancestral son retenidas en los estadios adultos de especies derivadas



- Patas palmadas
- Arresto en el desarrollo de las extremidades

¿Qué se selecciona?

## Preguntas de repaso

¿Tienen sentido los eslabones perdidos?

¿Hace saltos la evolución? ¿Cómo los hace?

¿Cómo explicó Darwin el problema de 5% de ala? ¿Cuál es la explicación correcta?

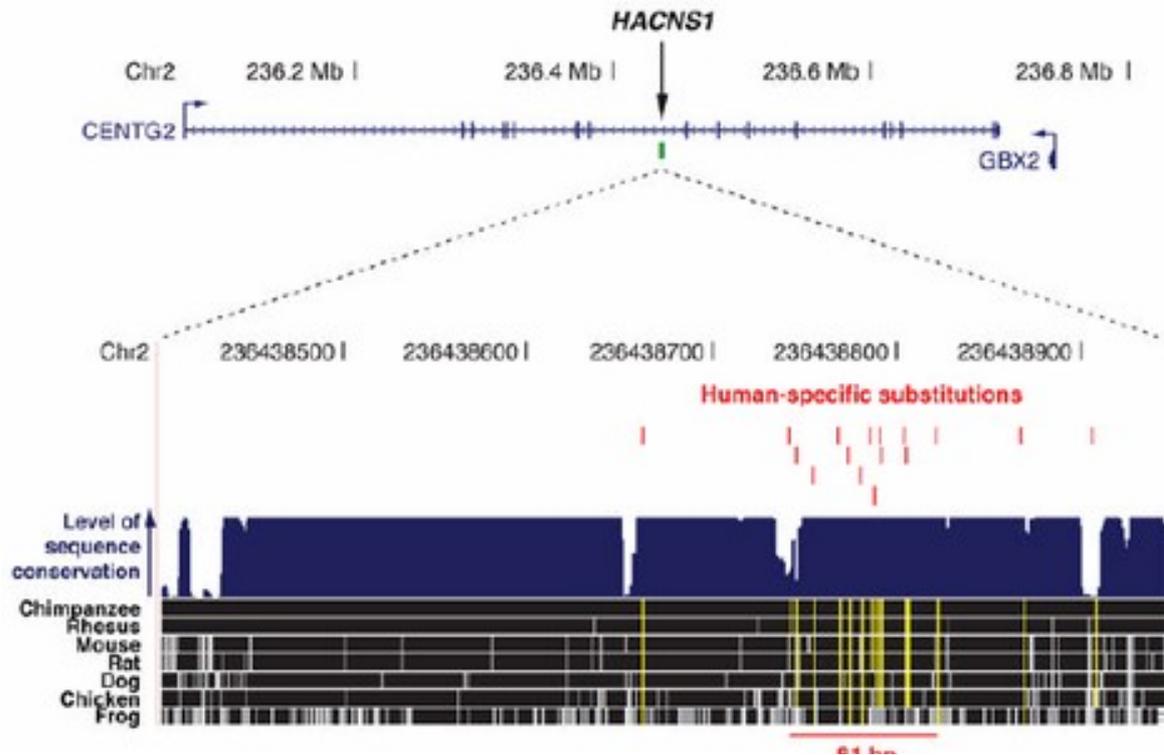
El pequeño grado de divergencia observado entre chimpancés y humanos no puede dar cuenta de las diferencias entre estos.

- tamaño del cerebro
- morfología craneofacial
- columna vertebral
- extremidades
- innovaciones en los dedos
- disminución del pelo corporal
- comportamiento
- características culturales

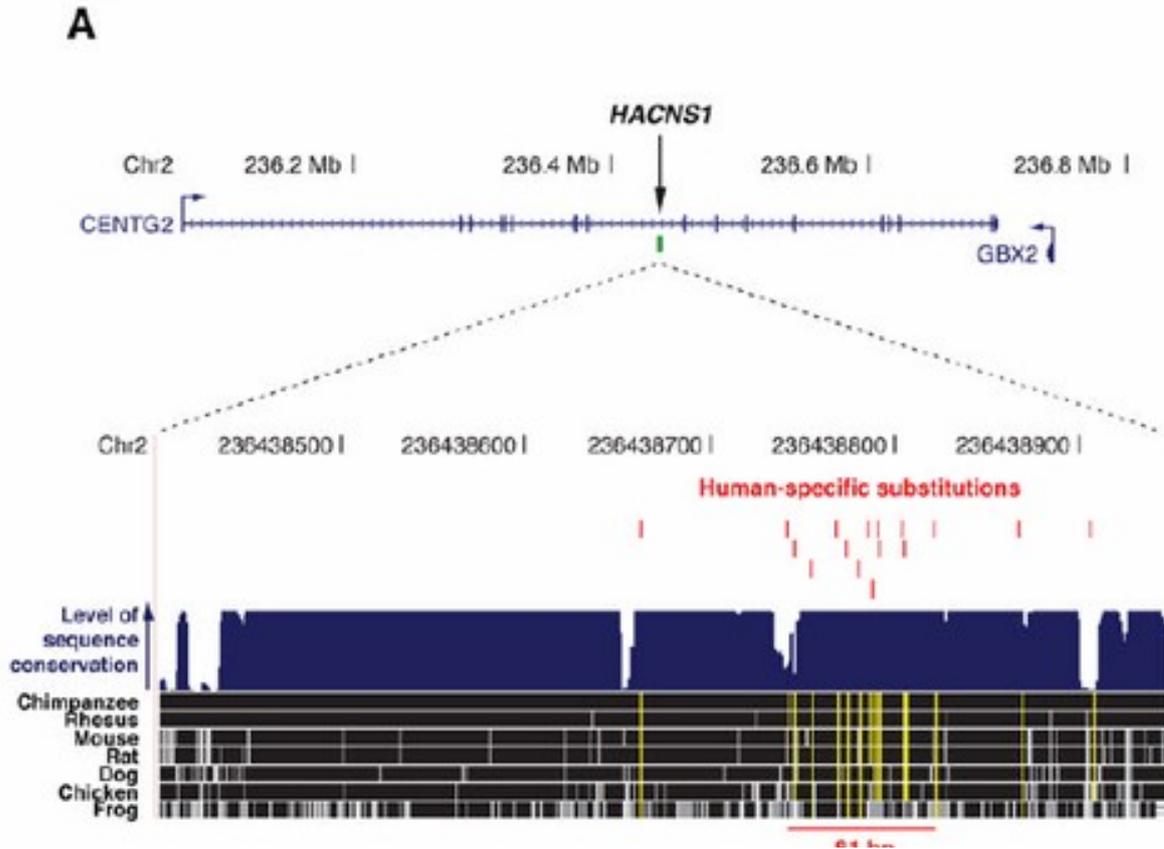


# Ganancia de función de un enhancer en el linaje humano

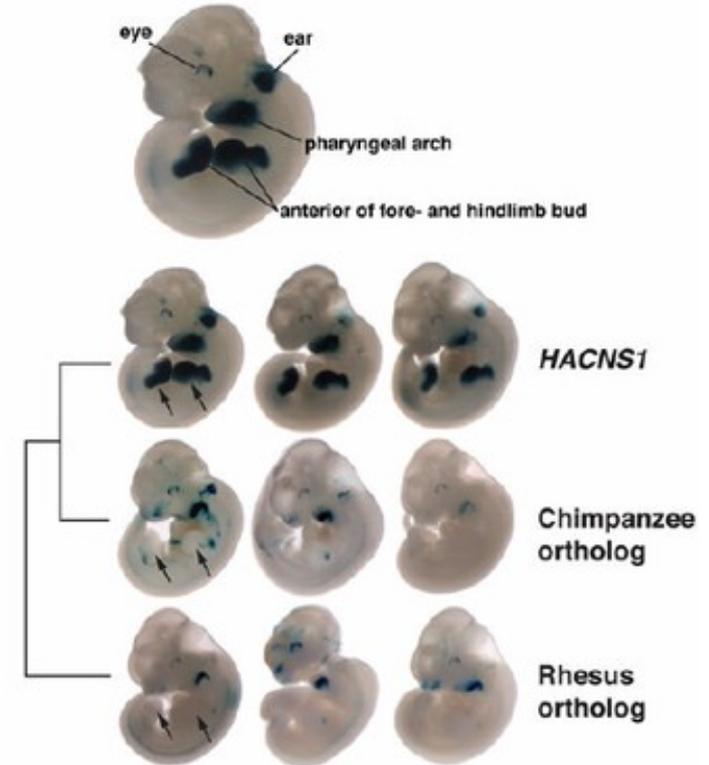
A



# Ganancia de función de un enhancer en el linaje humano



**B**



Solo el constructo humano fue expresado en la región anterior de los precursores de las patas delanteras y traseras

# Conclusiones

- La biología del desarrollo sostiene que el desarrollo de un organismo es controlado por una jerarquía dominante de genes.
- Además, cuestiona la importancia previamente asignada a las mutaciones en las secuencias codificantes como los orígenes de la novedad evolutiva en particular dentro del proceso de especiación.
- La evolución de los planes corporales podría ocurrir debido a cambios en la regulación génica más que por modificaciones en la secuencia de genes.
- Los grandes cambios en la naturaleza no necesitan la acumulación de muchas mutaciones azarosas (proceso gradual y lento) sino que podrían ocurrir por cambios en un conjunto relativamente pequeño de genes que controlan el desarrollo.
- La regulación de la transcripción genética proporciona un sustrato rico para la diversidad morfológica, dado que las variaciones en el nivel, patrón o ritmo de expresión genética pueden proporcionar más variación fenotípica para que actúe la selección natural que los cambios que se producen solamente en un producto génico

# Conclusiones

- Muchos de los genes y vías del desarrollo involucradas (toolkit) con la morfogénesis en organismos multicelulares han permanecido conservados a lo largo del tiempo evolutivo. Es decir, son genes homólogos, procedentes de un ancestro común que ya los tenía.
- La gran mayoría de los genes involucrados en la morfogénesis codifican para factores de transcripción y componentes de rutas de señalización.
- La evolución de la morfogénesis puede ser explicada a través de cambios en las regiones promotoras o elementos cis-reguladores que controlan el lugar, momento y magnitud en que se expresan los genes del desarrollo.
- La modularidad, la duplicación génica, la mutación y la recombinación, serían más que suficientes para dar cuenta de la variación morfológica pasada y presente.
- Durante la evolución los genes y vías del desarrollo han sido usualmente co-optadas, o reclutadas, para nuevas funciones que podrían explicar la novedad morfológica.
- Existen limitaciones o restricciones que determinan que ciertas trayectorias evolutivas sean más “probables” que otras.