

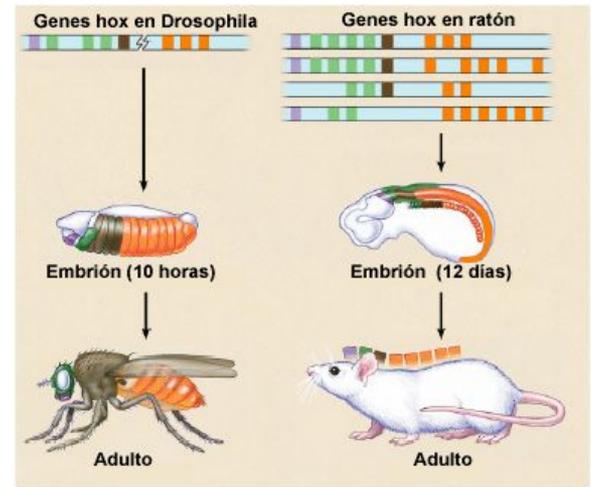
Curso de Evolución 2018

Facultad de Ciencias

Montevideo, Uruguay

<http://evolucion.fcien.edu.uy/>

<http://eva.universidad.edu.uy/>



18. Regulación del desarrollo y aparición de novedades en la evolución. Restricciones en evolución.

Evolución y desarrollo

La evolución del desarrollo - informalmente conocida como “*evo-devo*”- es un área de la biología que compara los procesos de desarrollo de diferentes organismos con la finalidad de determinar la relación de los mismos y de estudiar como evolucionan los procesos involucrados en tal fenómeno.

Las estructuras morfológicas son el producto del desarrollo de varias líneas celulares durante las primeras etapas de la vida de un organismo.

Cuando una especie evoluciona a otra, acompañado esto con un cambio morfológico, el proceso de desarrollo asociado a esa estructura también cambia.

Cambios evolutivos en el desarrollo son la causa para casi todos los ***cambios evolutivos en la morfología***.

Debate entre Cuvier y Geoffroy (1830)

Según Cuvier, todos los animales, actuales o extintos, obedecían a cuatro modos fundamentales y mutuamente irreductibles de organización denominados: *vertebrata*, *molusca*, *articulata* y *radiata*.

Geoffroy sostenía, en cambio, que era posible buscar una pauta organizacional común a esos cuatro grupos y que, de hecho, existían evidencias suficientes para mostrar como esa unidad se verificaba en los tres primeros tipos organizacionales propuestos por Cuvier.

Existe una diferencia clave entre los conceptos de **organización** presupuestos en la perspectivas de los dos contendientes.

Para Cuvier, **organización** significaba **modo de funcionamiento** y para Geoffroy ese término designaba **modo de composición**.

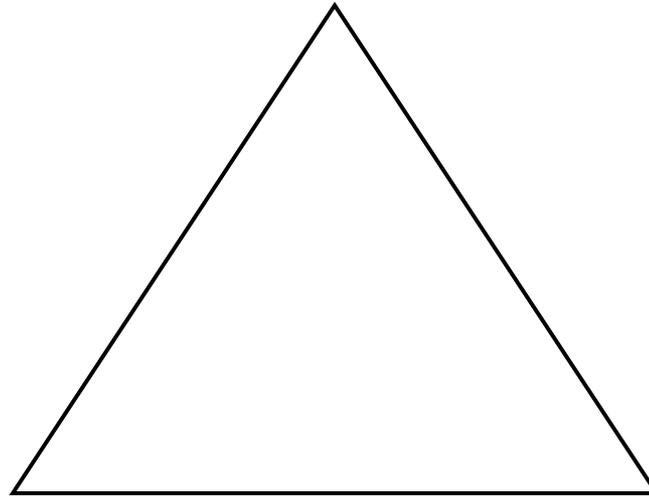
Tres aspectos del pensamiento biológico



Georges Cuvier
(1769 – 1832)

función

historia



Étienne Geoffroy Saint-Hilaire
(1772 - 1844)

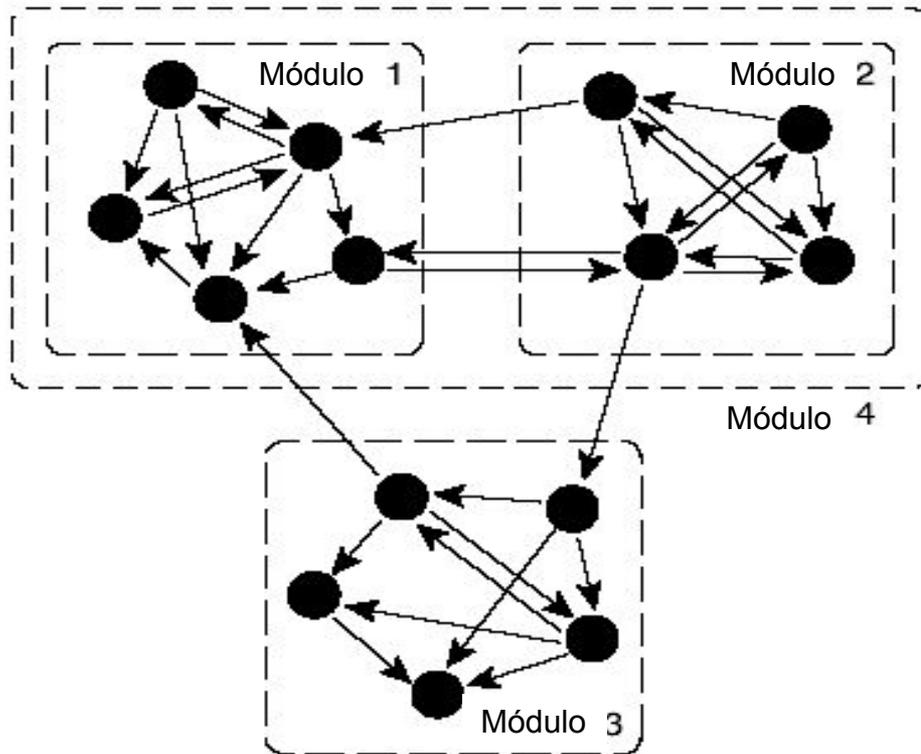
estructura

Para Cuvier, una *función* era toda operación del organismo que resultase necesaria, o para la manutención de la vida o para su reproducción. Cuvier distinguía entre *funciones vitales* y *funciones animales*

Geoffroy y la tesis que articuló todos sus trabajos: aquella según la cual todos los animales, de los moluscos al hombre, responden a un *plan único de composición*.

“Modularidad” de la organización

Un módulo es un grupo de caracteres (círculos) mantenidos internamente coherentes mediante interacciones múltiples (flechas) y relativamente independiente de otros módulos debido a que existen pocas o débiles interacciones entre módulos



La “modularidad” es jerárquica; módulos a un nivel pueden ser características a otro nivel

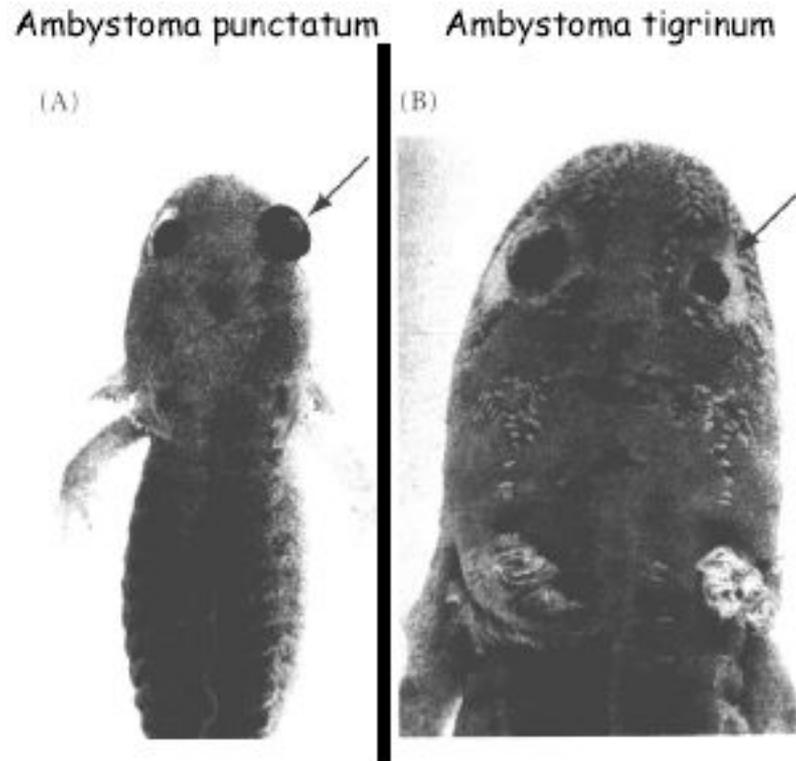
Klingenberg (2005)

“Modularidad” de la organización

Como consecuencia, los módulos nuevos que surgen bajo este esquema quedan incluidos por lo tanto dentro de otro u otros módulos originados con anterioridad

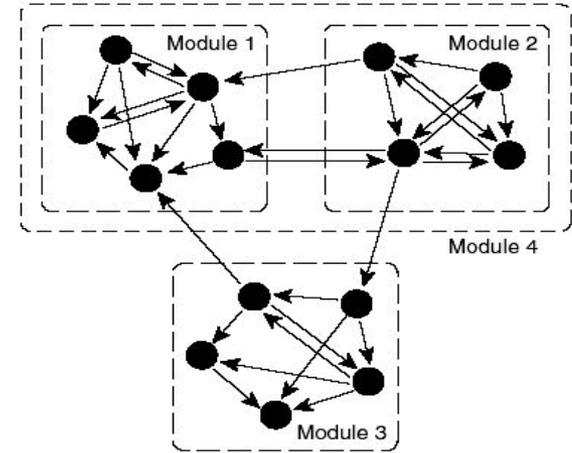
La existencia de módulos en la organización del individuo permite cambios sin que se produzca disrupción de la actividad funcional en el resto del organismo

Ejemplo de “modularidad”
“Independencia” en el desarrollo de campos morfogénéticos: campo ocular en *Ambystoma* spp.



El concepto de modularidad se extiende a:

- ***Circuitos metabólicos***
- ***Vías de señalización***
- ***Complejos de regulación génica***



Al igual que en los módulos de organización morfológica, éstos están compuestos de partes homólogas (moléculas) organizadas según diseños homólogos

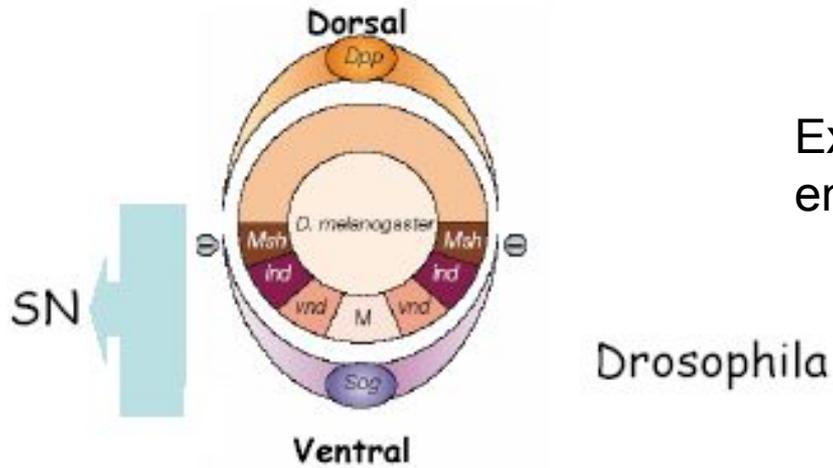
Esas vías están altamente conservadas a través de la evolución de los linajes y también presentan un patrón de descendencia con modificación.

La consideración de esta homología de procesos es crítica para la discusión sobre evolución y desarrollo, cuando nosotros consideramos que:

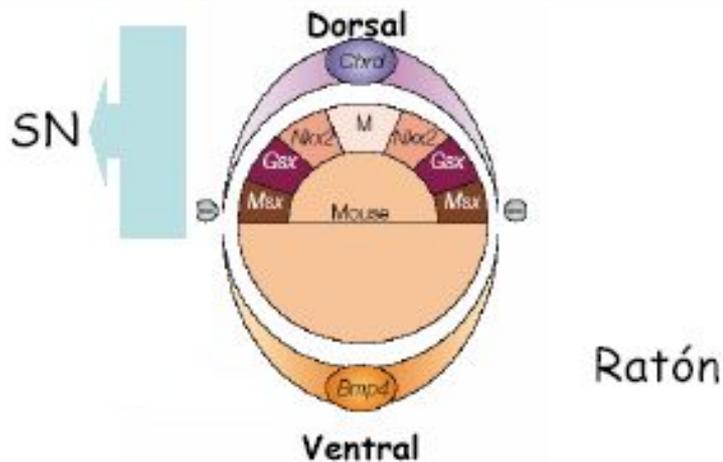
- 1.-** La evolución depende de cambios heredables en el desarrollo
- 2.-** El desarrollo es modular, los módulos pueden intercambiarse sin afectar a otros módulos
- 3.-** Los módulos pueden ser reclutados ('co-option': captación) para nuevas funciones
- 4.-** Los módulos dependen de mecanismos de comunicación intercelular.

(Gilbert & Bolker 2001)

Ejemplo de “modularidad” con homologías en complejos de regulación: eje dorso-ventral en *Drosophila* y ratón



Existe una inversión en el eje dorsoventral entre *Drosophila* y mamíferos (e.g. ratón)



las moléculas involucradas son **dpp** en *Drosophila* (expresión dorsal) y **BMP-4** en vertebrados (expresión ventral)

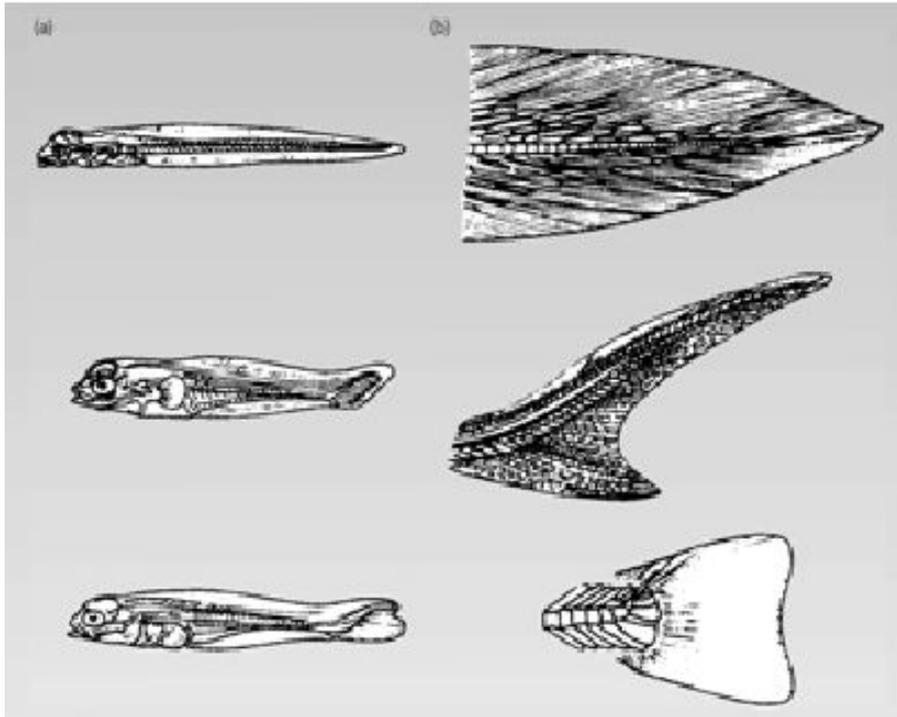
Existe entonces un fuerte apoyo para pensar que ambas moléculas comparten una función ancestral en común

La teoría de la Recapitulación de Haeckel:

Es una idea sobre la relación entre el desarrollo y la evolución, de acuerdo a ésta, los estadios del desarrollo de un organismo se corresponden con la historia filogenética de éste: **“la ontogenia recapitula la filogenia”**

Desarrollo de la cola en *Pleuronectes* sp. (“lenguado”)

Gould (1977)



Dificerca (e.g. pez pulmonado)

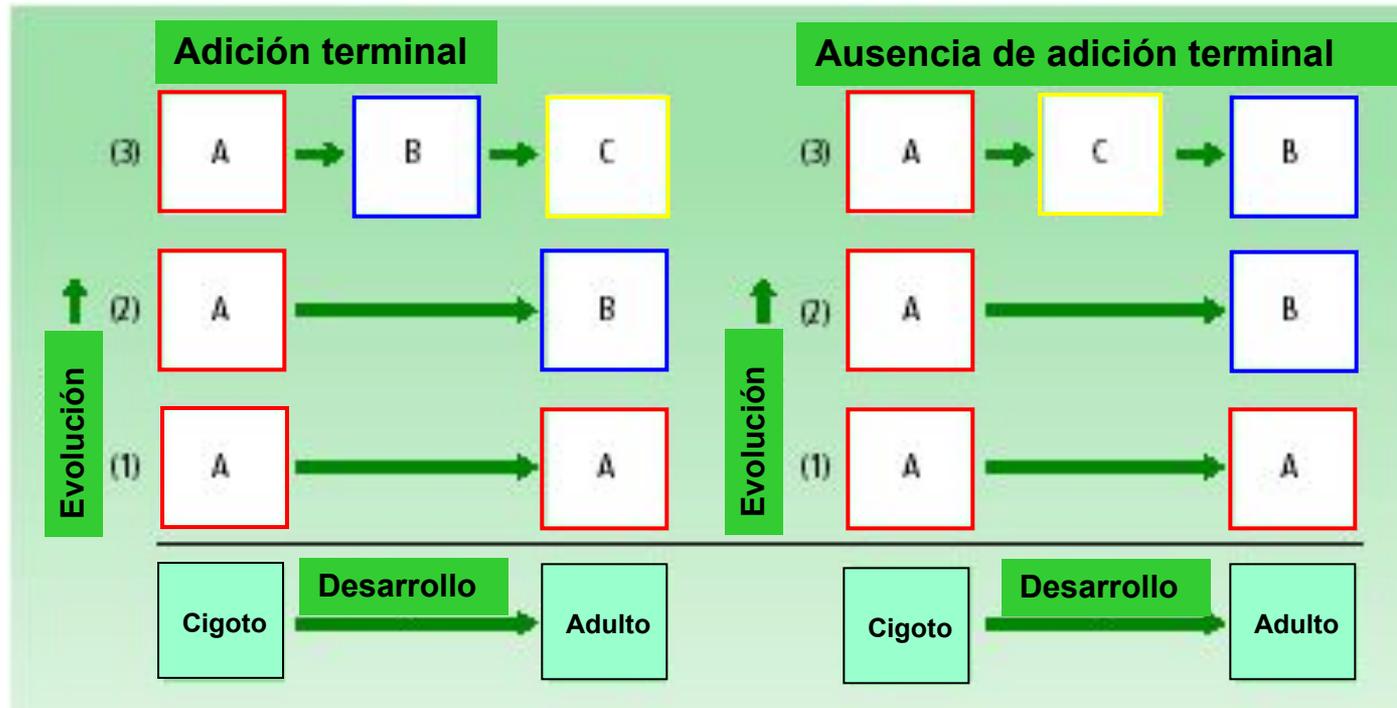
Heterocerca (e.g. esturión)

Homocerca (e.g. salmón)



Ernst Haeckel

En este esquema, la evolución se da por un proceso denominado “**adición terminal**” (Gould 1977)

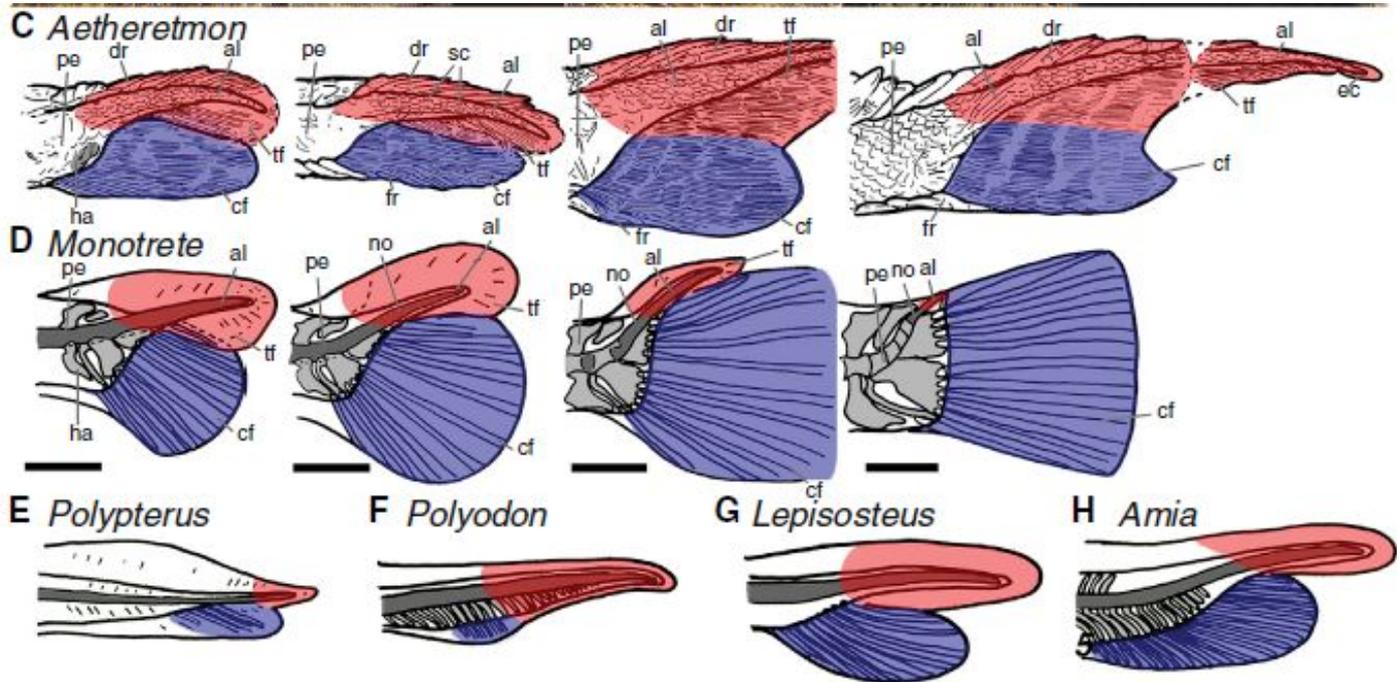
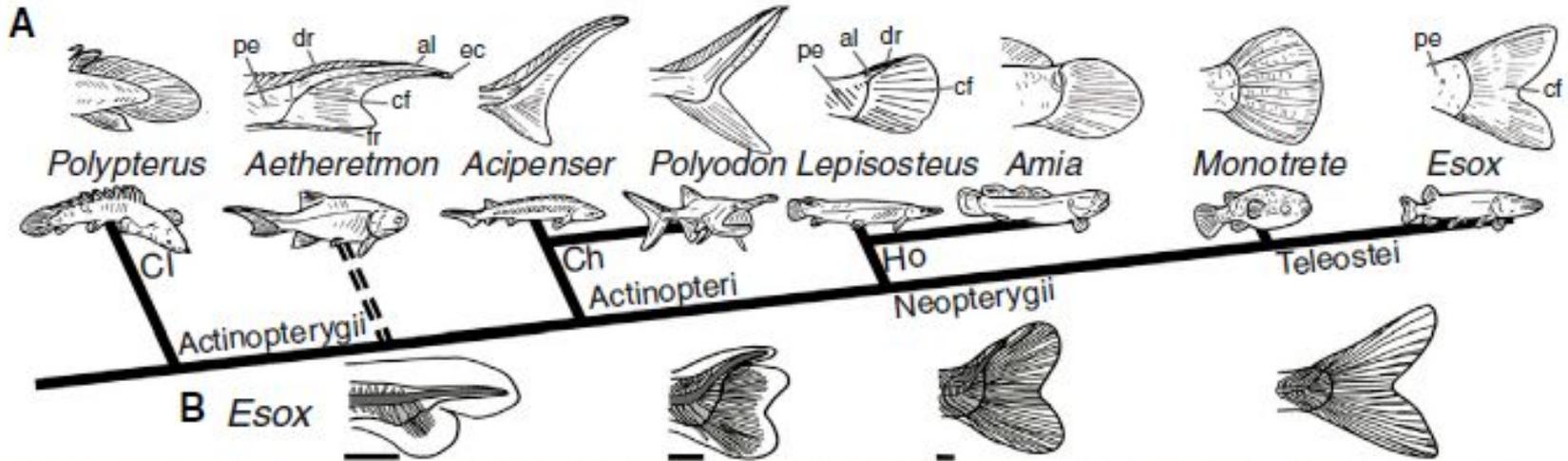


La adición de módulos resulta en recapitulación

La adición de módulos **NO** resulta en recapitulación, en este escenario

Nuevos datos ontogenéticos: 2 módulos

Sallan 2016 Current Biol. 26: R1205-R1255



Podemos identificar dos tipos de situaciones cuando el postulado de la recapitulación no se cumple:

1.- Cuando el carácter nuevo o modificado surge en períodos tempranos del desarrollo:

Ejemplos:

- larva de equinodermos
- larva de Müller (Turbellaria)



Larva de Müller

2.- Cuando los organismos de una especie evolucionan para reproducirse en un período del desarrollo más temprano

En este caso necesitamos distinguir la tasa de crecimiento somático de la tasa de crecimiento de la línea germinal

- Si un organismo se torna reproductivamente maduro a una etapa mas temprana que su ancestro, su desarrollo no recapitula su ancestría, y por lo tanto se pierde la forma adulta de su ancestro en ese linaje.

Este fenómeno es denominado **pedomorfosis** y puede tener lugar según dos procesos diferentes:

Neotenia: es cuando el crecimiento somático se enlentece en tiempo absoluto, mientras el desarrollo de la línea germinal tiene lugar a la tasa “normal”.

Progénesis: es cuando el crecimiento de la línea germinal se acelera, mientras el crecimiento somático tiene lugar a un tasa constante.

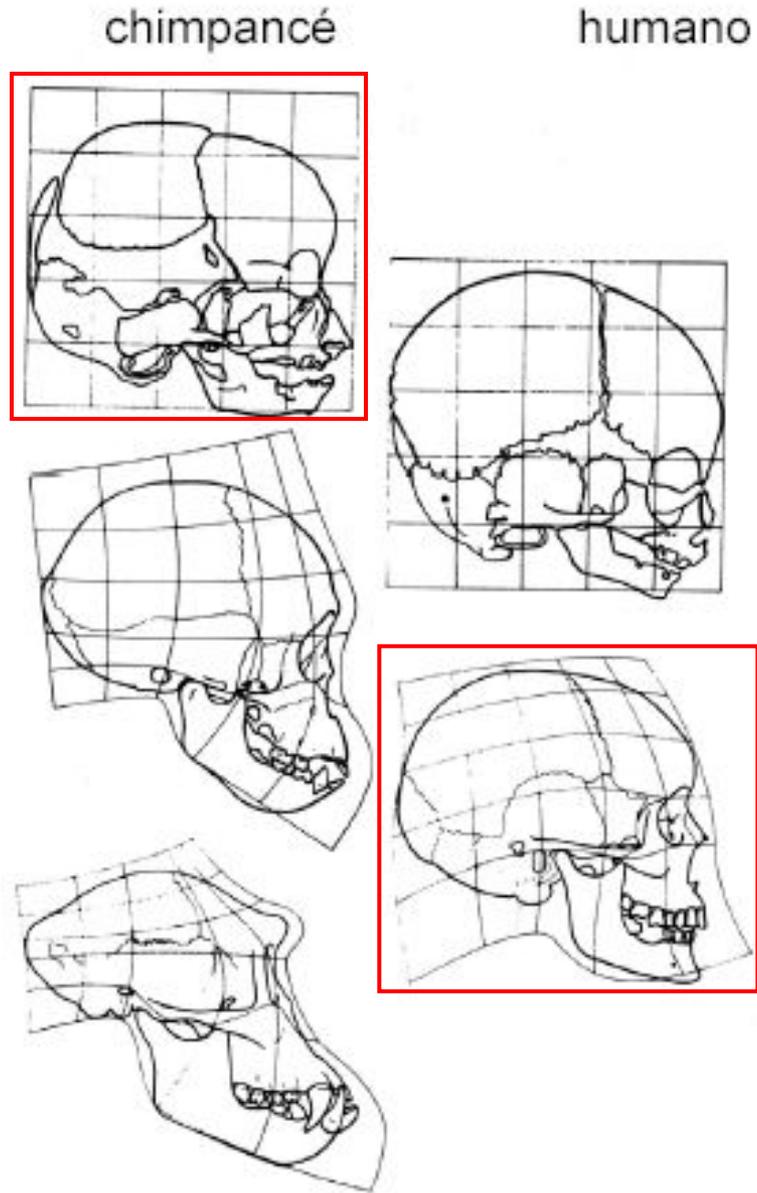


Entre las especies modernas, el ejemplo clásico de neotenia es el axolote, *Ambystoma mexicanum*. Shaffer (1984) demostró que genéticamente este tipo de reproducción larval evolucionó varias veces en forma independiente, incluso dentro de lo que parece una única especie.

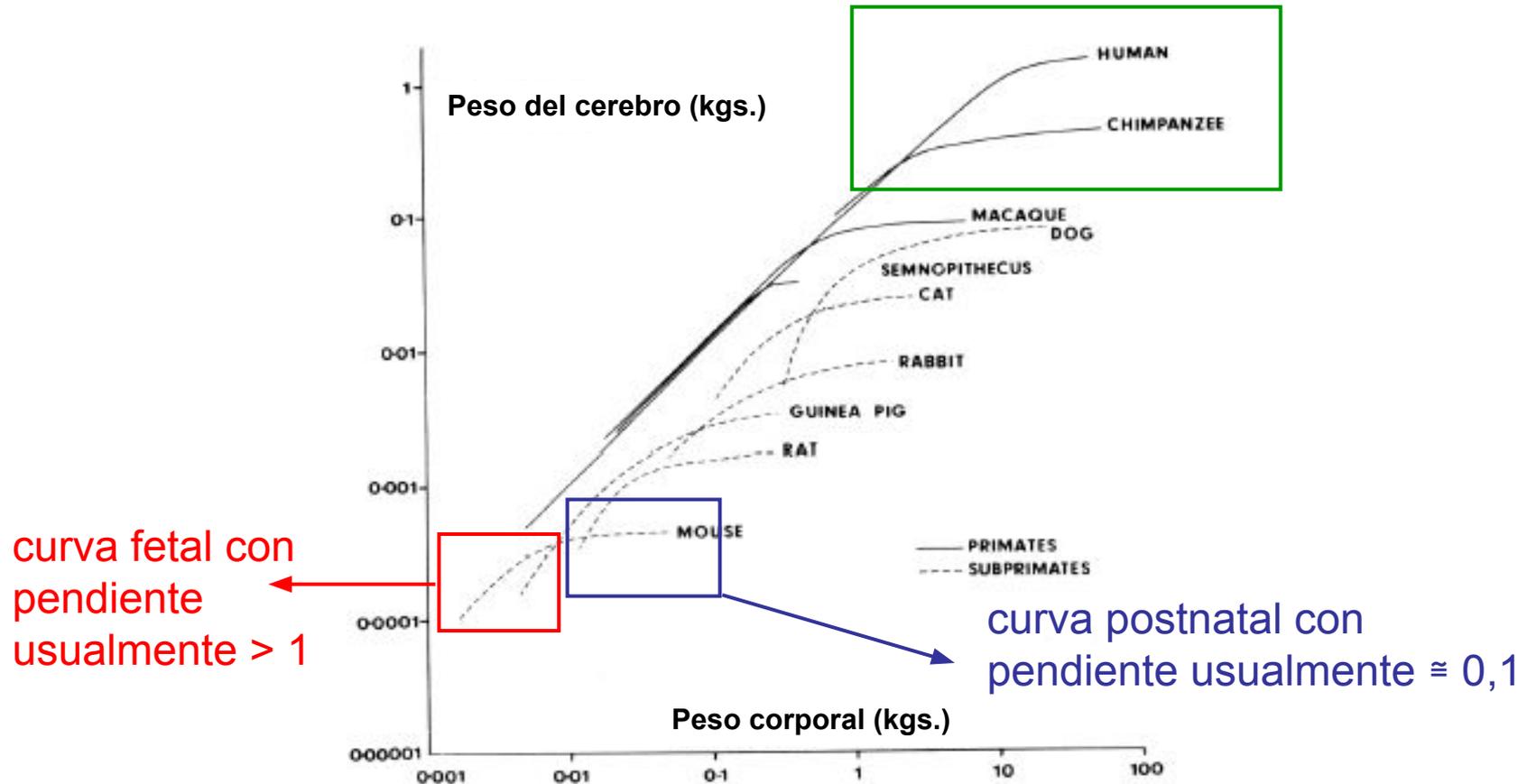


Modificaciones del desarrollo tardío en humanos

- Otro ejemplo de **Neotenia**:
- Atenuación de tendencias alométricas en desarrollo relativo de caja craneana y región rostro-mandibular.



Modificaciones del desarrollo tardío en humanos



Prolongación de la fase prenatal de crecimiento relativo del cerebro en primates, más pronunciado aún en humanos. Vemos en el gráfico la base ontogenética del cambio morfológico observado

La selección artificial evidencia correlaciones semejantes

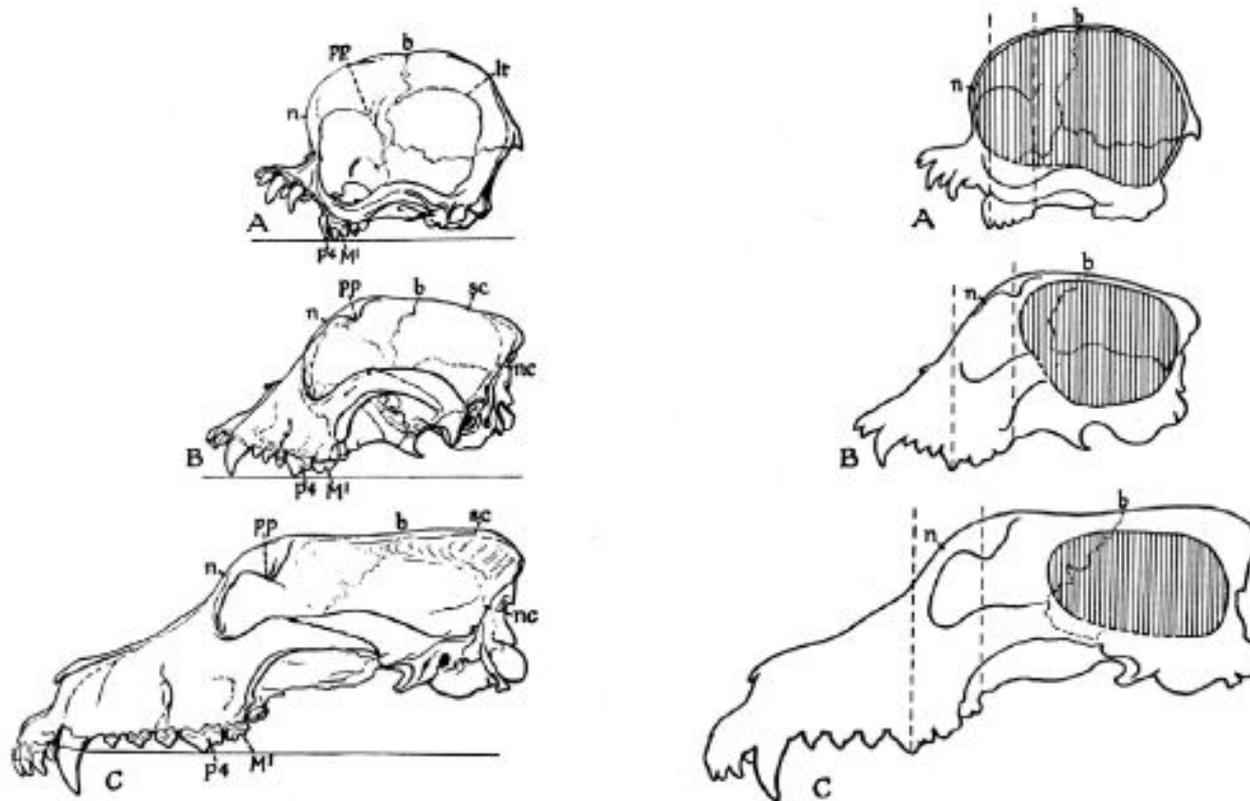


Fig. 70. Skulls of King Charles spaniel (*A*), English bulldog (*B*), and Irish wolfhound (*C*) to show correlation of short face with vaulted cranium, and same skulls in sagittal section showing comparative dimensions of cranial cavities. From Weidenreich, 1941, who argues that the large brain, by its own mechanical pressures, causes the correlated features usually seen as independent signs of human neoteny (short face, vaulted cranium, low foramen magnum).

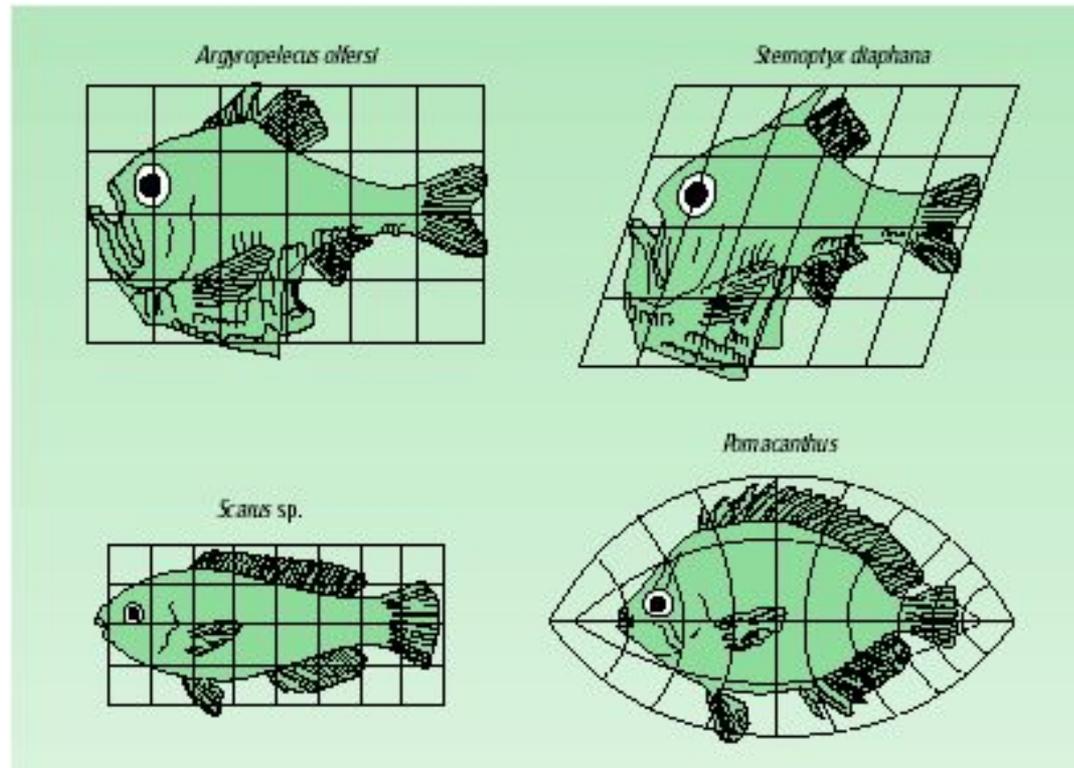
Heterocronía

- Los cambios en la tasas de crecimiento somático y de la línea germinal que han sido considerados hasta el momento son ejemplos de un concepto general importante denominado ***Heterocronía***

- Este término refiere a todos los casos en los cuales la tasa de desarrollo de cualquier proceso en el organismo, cambia en la evolución en relación a la tasa de otro proceso de desarrollo cualquiera.

Diagrama de transformaciones de D'Arcy Thompson (1942)

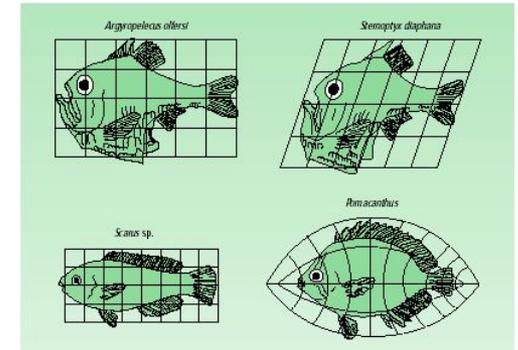
- El cambio evolutivo puede haber surgido por un cambio genético en las tasas de crecimiento en las diferentes partes del cuerpo



- En un sistema de gradillas cartesiano, observamos que **Argyropelecus olfersi** puede haber evolucionado a partir de **Semnoptyx diaphana** mediante cambios en el patrón de crecimiento correspondientes al desplazamiento de los ejes, o pueden tener el mismo ancestro en común

Diagrama de transformaciones de D'Arcy Thompson (1942)

Lo interesante de los diagramas de D'Arcy Thompson es que muestran que los cambios de forma pueden ser producidos por alteraciones simples en los sistemas regulatorios del crecimiento



Un cambio pequeño en un gen responsable de la regulación del desarrollo puede producir un gran cambio fenotípico.

La modularidad de los organismo permite que básicamente tres procesos alteren su desarrollo:

1.- *Disociación*

- ***Heterocronía*** (también ***Heterotopía***, ***Heterometría*** y ***Heterotípia***)
- ***Alometría***

2.- *Duplicación y divergencia*

3.- *Cambio en la función original* (captación)

La modularidad de los organismo permite que básicamente tres procesos alteren su desarrollo:

1.- *Disociación*

Dónde? Cambios de lugar :

HETEROTOPIÍA

Cuándo? Cambios en el tiempo:

HETEROCRONÍA

Cuánto? Cambios en la cantidad:

HETEROMETRÍA

Cuál? Cambios en la cualidad:

HETEROTÍPIA

Heterotopía:

- Haeckel empleó este término para referirse a un cambio en la ubicación, en las hojas embrionarias, desde la cual un órgano se forma en la ontogenia.



Ernst Haeckel

- Este fenómeno también produce excepciones a la regla de “*La ontogenia reapietula la filogenia*”, pudiendo dar lugar a nuevas morfologías
- El ejemplo favorito de Haeckel involucraba la diferenciación de los órganos reproductivos en el mesodermo de los organismos modernos; históricamente esos órganos debieron de formarse en algunas de las dos hojas embrionarias de los organismos ancestrales

Heterotopía y Heterocronía en pinzones de Darwin

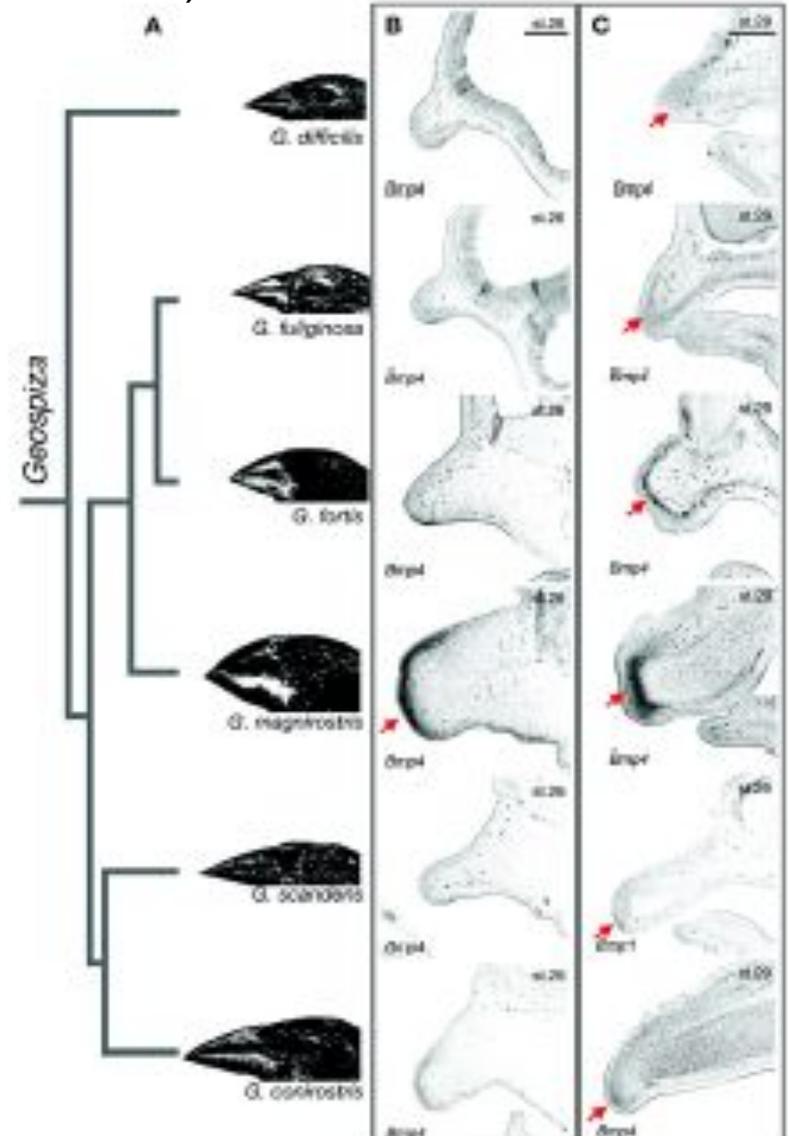
Ejemplo: Forma del pico y niveles de expresión de Bmp4 en *Geospiza sp.* (Abzhanov *et. al*, 2004; Sinervo, 2005)



Unen el gen Bmp4 de pollo a un vector retroviral RCAS y experimentan en embriones de pollo

Presencia de Bmp4 en la etapa 26 produce el desarrollo de un pico grande y ancho (e.g. *G. magnirostris*). lo contrario ocurre con la expresión de Bmp4 en las etapa 29 (condición normal en el embrión de pollo)

Si RCAS:Bmp4 es empleado para infectar las células del **ectodermo**, el resultado es un pico pequeño y angosto (e.g. *G. difficilis*); lo opuesto ocurre al infectar las células del **mesénquima** (e.g. *G. magnirostris*)



Aunque otros genes (*Shh* y *Fgf8*) interactúan para controlar la locación propicia de *Bmp4* en el cráneo, y por lo tanto en la formación del pico, la variación de estos reguladores del factor de crecimiento no estuvo correlacionada con la variación en la morfología del pico

Estos datos muestran que los cambios evolutivos del programa de desarrollo de picos pequeños a grandes en *Geospiza sp.*:

- surge debido a cambios en el tiempo de los eventos ontogenéticos (*heterocronía*)

- y a cambios en el patrón espacial de expresión de BMP4 en la ontogenia (*heterotopía*)

Este ejemplo muestra como la combinación de cambios heterocrónicos y heterotópicos en la regulación de un solo gen provee una gran cantidad de cambios topológicos que pueden desembocar en un sinnúmero de cambios morfológicos

Heterometría: diferentes niveles de expresión de BMP4

D S25

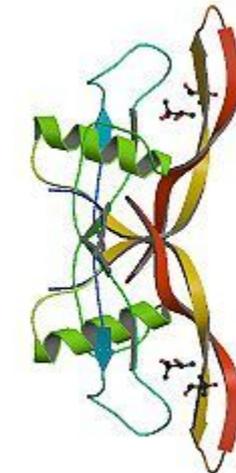
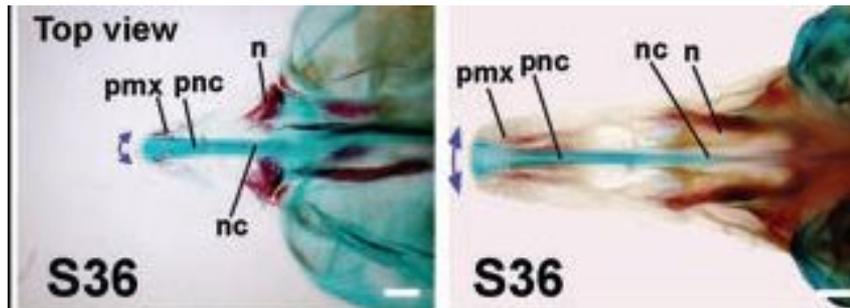
RT-PCR
Chick Duck



- Diferentes niveles de expresión de BMP4 en la masa fronto-nasal en pollos y patos

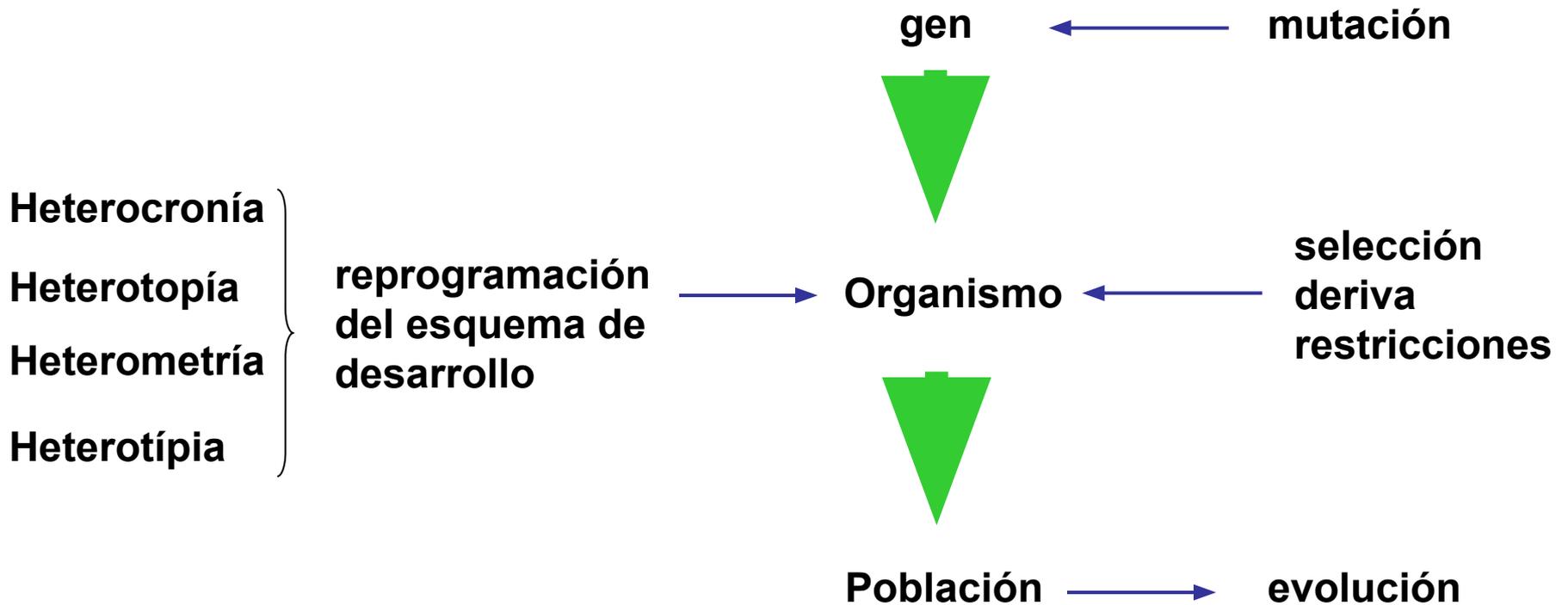
- Mayor expresión de BMP4 en patos.

Wu *et al.*, 2004



BMP4 ('Bone Morphogen Protein 4')

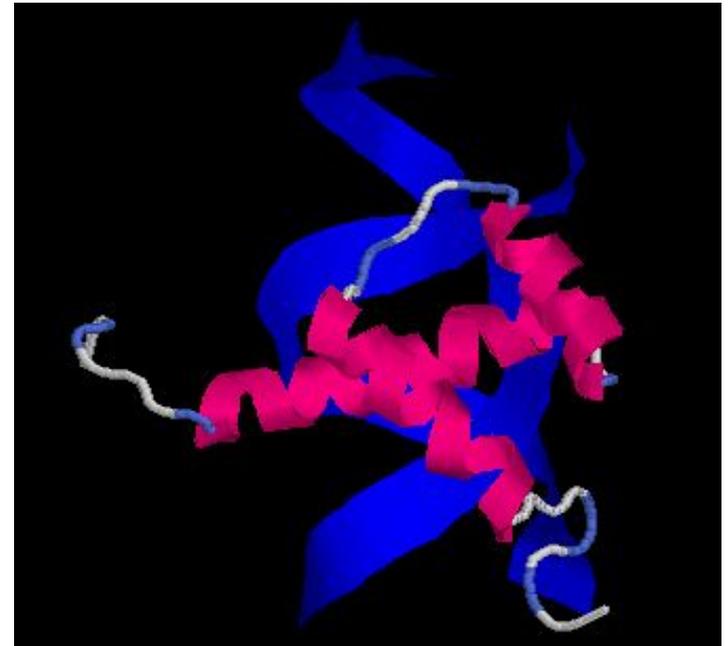
Esquema del cambio evolutivo:



Genes reguladores del desarrollo compartidos: caso de los genes *HOX*

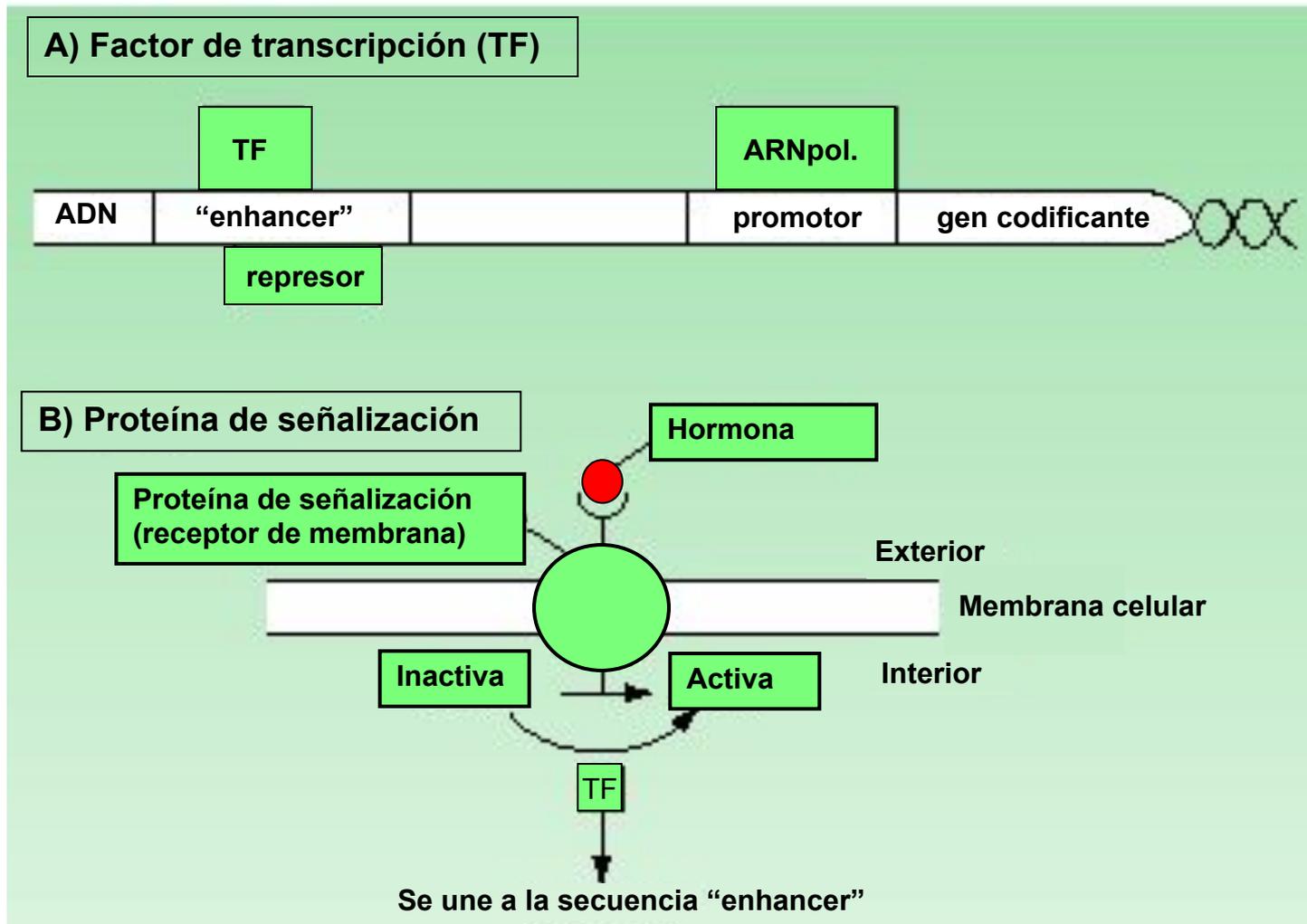
Los genes *Hox* están caracterizados por la presencia de un motivo en la secuencia de 183 bp (el '*homeobox*'), el cual codifica para una estructura de unión al ADN, altamente conservada (el *homeodominio*) (Gehring, 1998)

Estos factores de transcripción promueven la transcripción de otros genes.



Uno solo de estos genes puede producir una cascada de reacciones y por lo tanto regular el desarrollo de estructuras morfológicamente complejas.

Los genes que operan durante el desarrollo caen dentro de dos categorías principales: **A) factores de transcripción** (e.g. *HOX*) y **B) proteínas de señalización** (e.g. *hedgehog*, *notch*, y *wingless* en *Drosophila*)

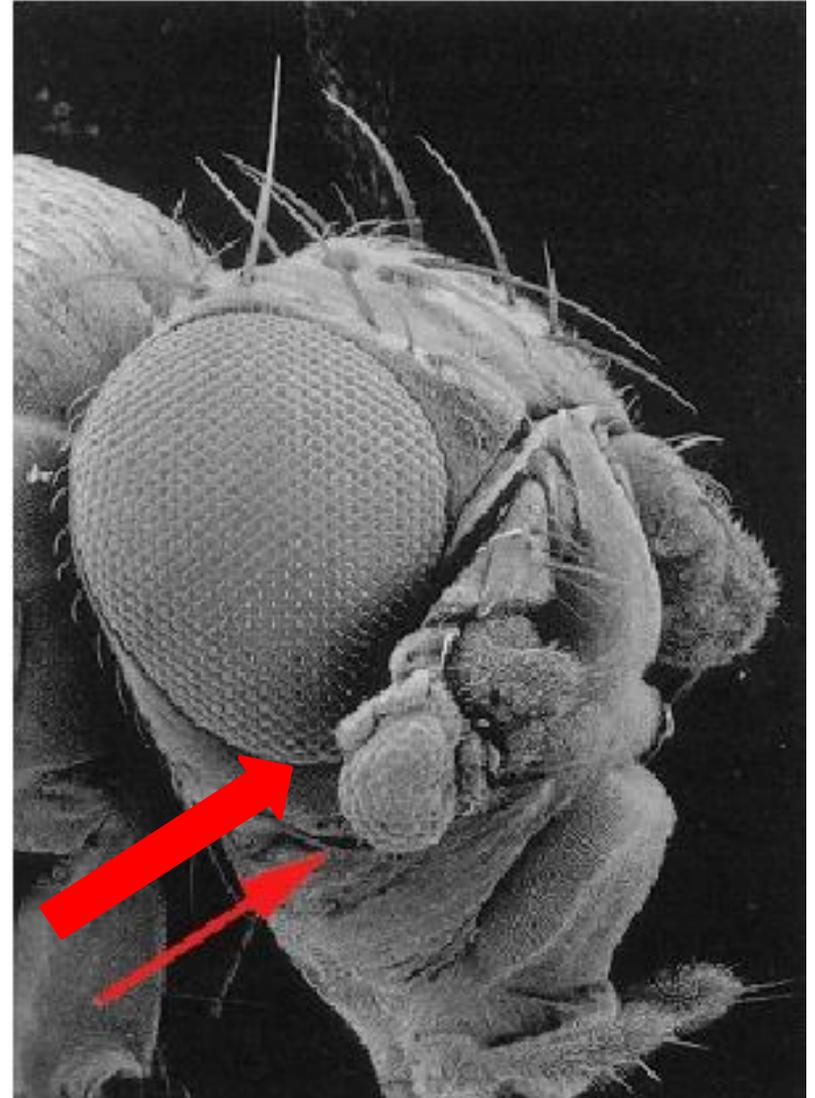


Ejemplo: El caso de *Pax-6* y la evolución del ojo

- Los genes *Pax* son una familia factores de transcripción tejido-específicos. Las proteínas *Pax* son importantes en el desarrollo temprano de animales, para la especificación de tejidos, así como para la regeneración de miembros en los animales que poseen tal capacidad. (e.g. *Ambystoma*)
- *Pax-6* es el más estudiado de estos y es referido en la literatura como el “controlador maestro” par el desarrollo de ojos y órganos sensitivos, entre otros
- Además, es uno de los más famosos por su uso en la inducción de la expresión de ojos ectópicos en *Drosophila melanogaster*, mediante *Pax-6* de ratón

Ojo ectópico producido por Pax-6 de ratón en la antena de *D. melanogaster*

Pax-6 de mamíferos es homólogo al gen “**ey**” de *Drosophila*, el cual está involucrado junto a “**notch**” y “**eyg**” (otro similar a **Pax-6**) en el desarrollo de los ojos en este grupo (Mann, 2004; Dominguez *et al.*, 2004)



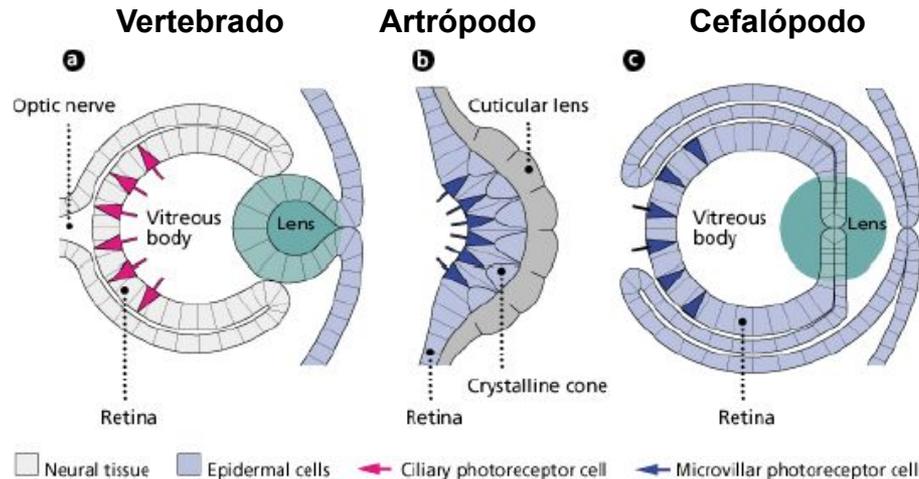


Pax-6 y una revisión del concepto de analogía



- El mismo gen es responsable del desarrollo de los ojos de vertebrados, cefalópodos y artrópodos; los cuales son (¿eran?) ejemplos clásicos de estructuras **análogas** (origen independiente de las estructuras con similitud solo superficial)

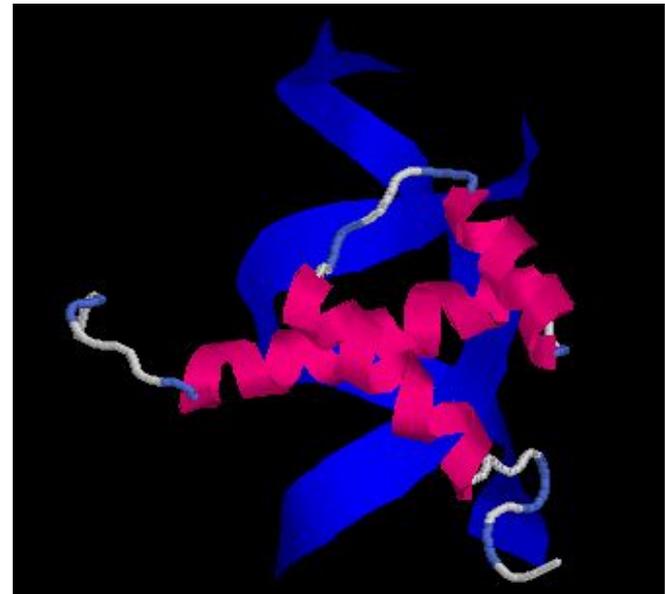
Esquema de los diferentes ojos

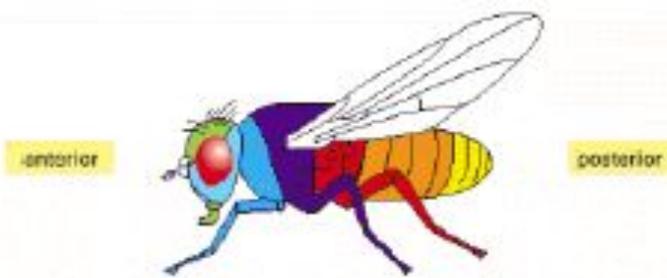


- pero los estudios de *Pax-6* revelan que su desarrollo está regulado por genes **homólogos**

Duplicación, Divergencia y Captación: colinearidad y arreglo de los genes *HOX*

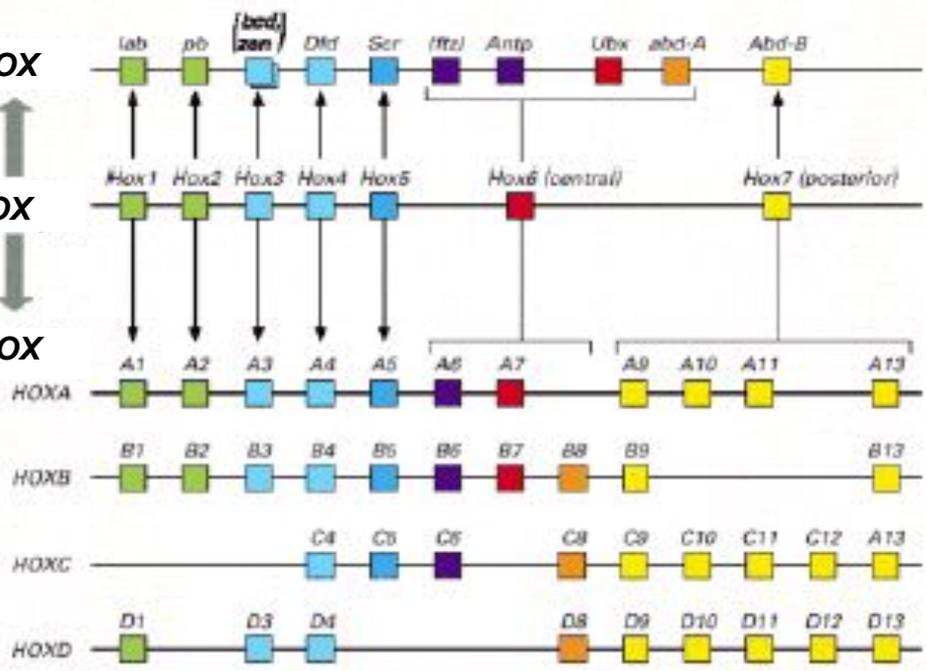
Los genes ***HOX*** son un subgrupo dentro de la superfamilia de genes con *Homeobox*, definidos por su **arreglo en clústeres** y por su **colinearidad** (i.e. la correlación entre la organización en los cromosomas, el tiempo de activación y el patrón de expresión a lo largo del eje antero-posterior embrionario; Krumlauf, 1994)



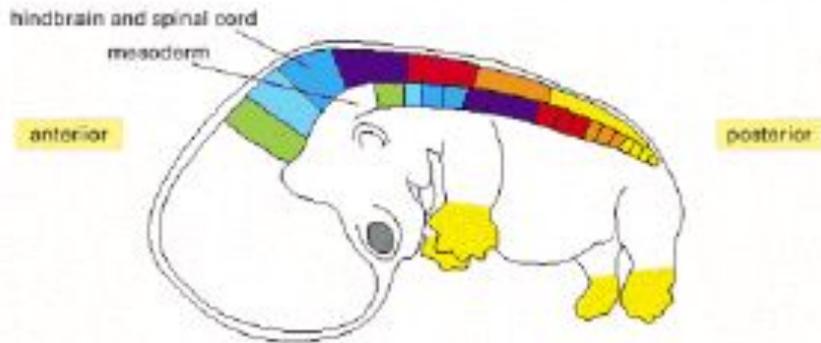


Distribución de complejos *Hox* en el cuerpo de un insecto y de un embrión de mamífero

Complejo *HOX* *Drosophila*
 Complejo *HOX* ancestral
 Complejo *HOX* mamíferos



Vemos que podemos plantear una homología en el plan de organización estructural de ambos grupos



¿Duplicación de genes *HOX* en la evolución de los vertebrados?

Los invertebrados (protostomados) y *Amphioxus* (deuterostomado) poseen solo un cluster de genes *HOX*, mientras que los mamíferos tienen 4 clusters de *HOX*, cada uno derivado de un arreglo básico de 13 genes parálogos

Estos parecen haber surgido debido a eventos de duplicación de todo el genoma

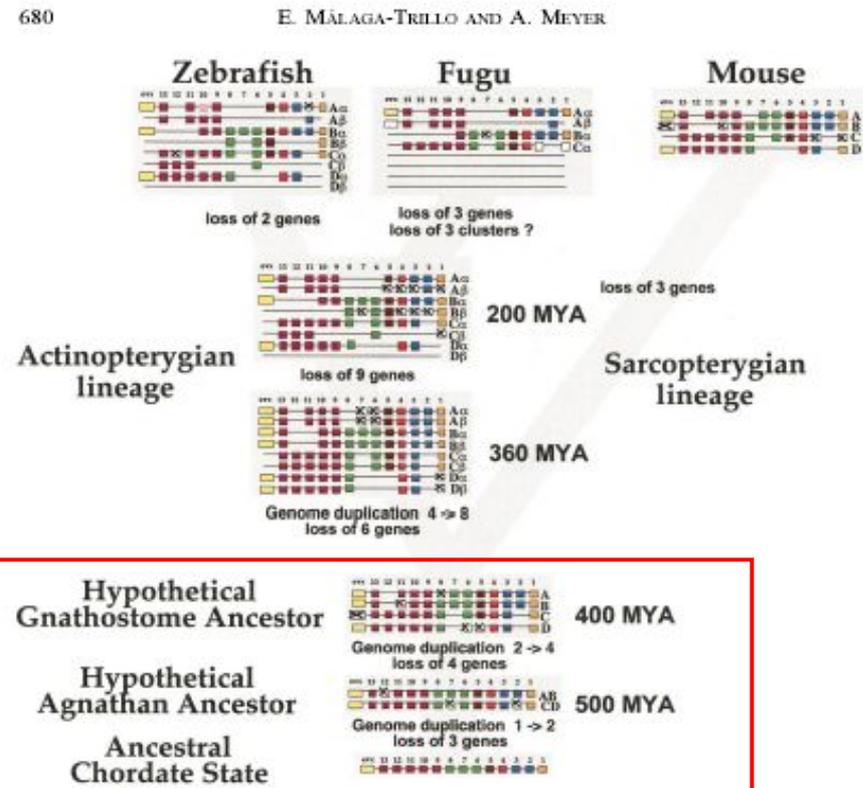
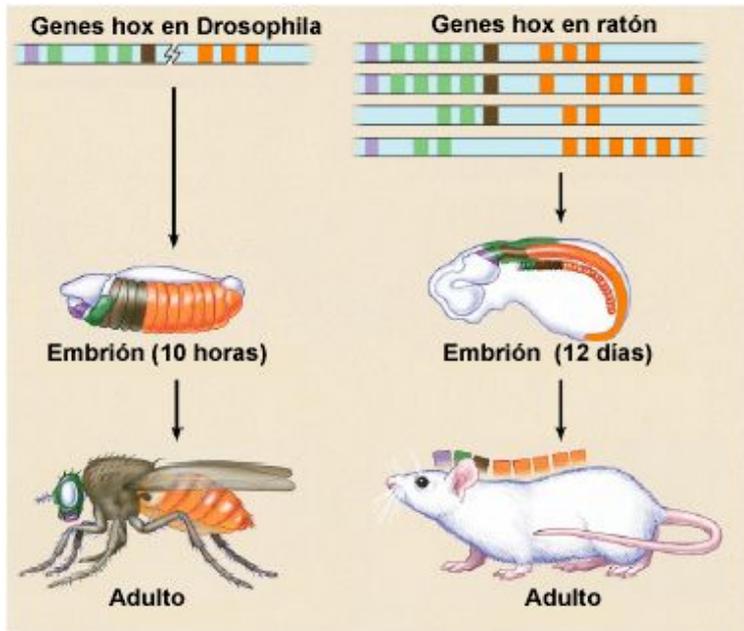


FIG. 1. A hypothetical scenario for the evolution of vertebrate *Hox* gene clusters, as inferred from the known *Hox* cluster architectures of *Amphioxus*, mouse, zebrafish and pufferfish (*Fugu*). The reconstruction was made using cladistic analysis, assuming *Amphioxus* as the ancestral chordate state and mapping *Hox* cluster evolution onto an expected vertebrate phylogeny. Colored boxes represent individual paralogous genes (1–13); boxes with crosses represent inferred gene losses. Clusters are labeled A–D, and α or β are used to designate the duplicated clusters of fish. Approximate phylogenetic timing of the genome duplications and gene losses are indicated in million years ago (MYA).

Podemos considerar estas homologías del plan de organización de los *phyla* como el triunfo del arquetipo de Geoffroy



- “homologías profundas” de genes que regulan el desarrollo en *phyla* diferentes

- representan evidencia contundente de la unidad y evolución de la vida...

... pero presentan desafíos importantes a la teoría sintética desde el estructuralismo

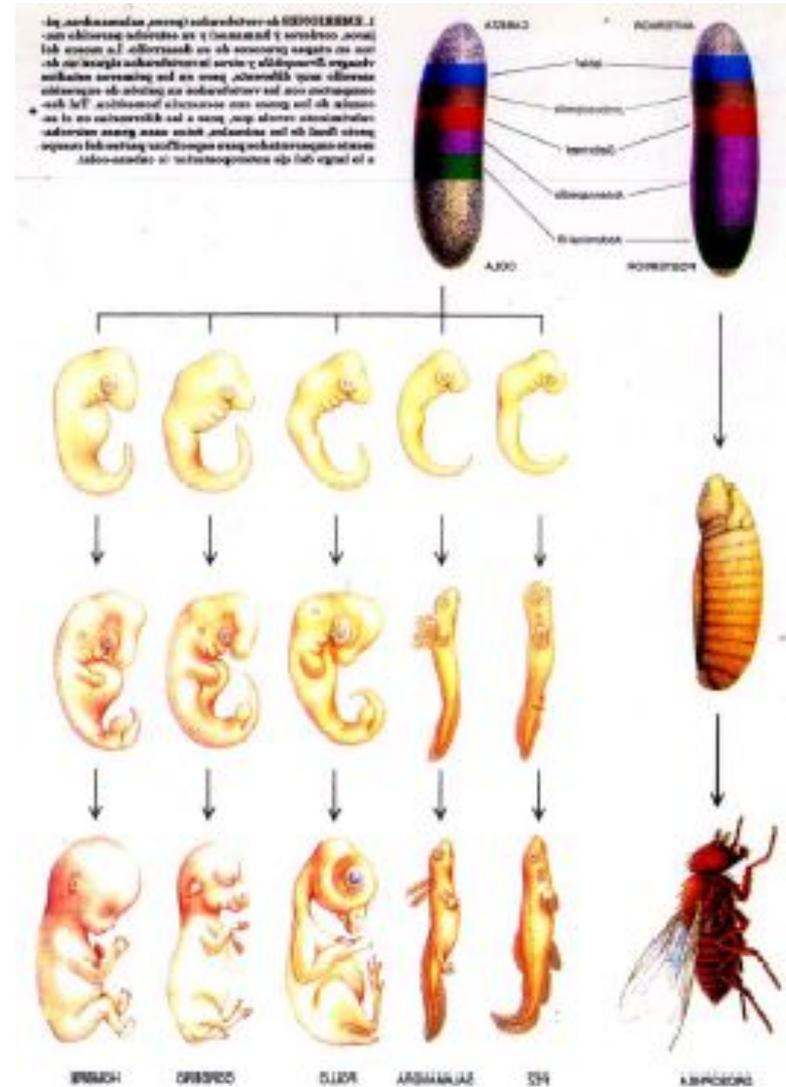
El Zootipo y el estadio Filotípico (Slack et. al 1994)

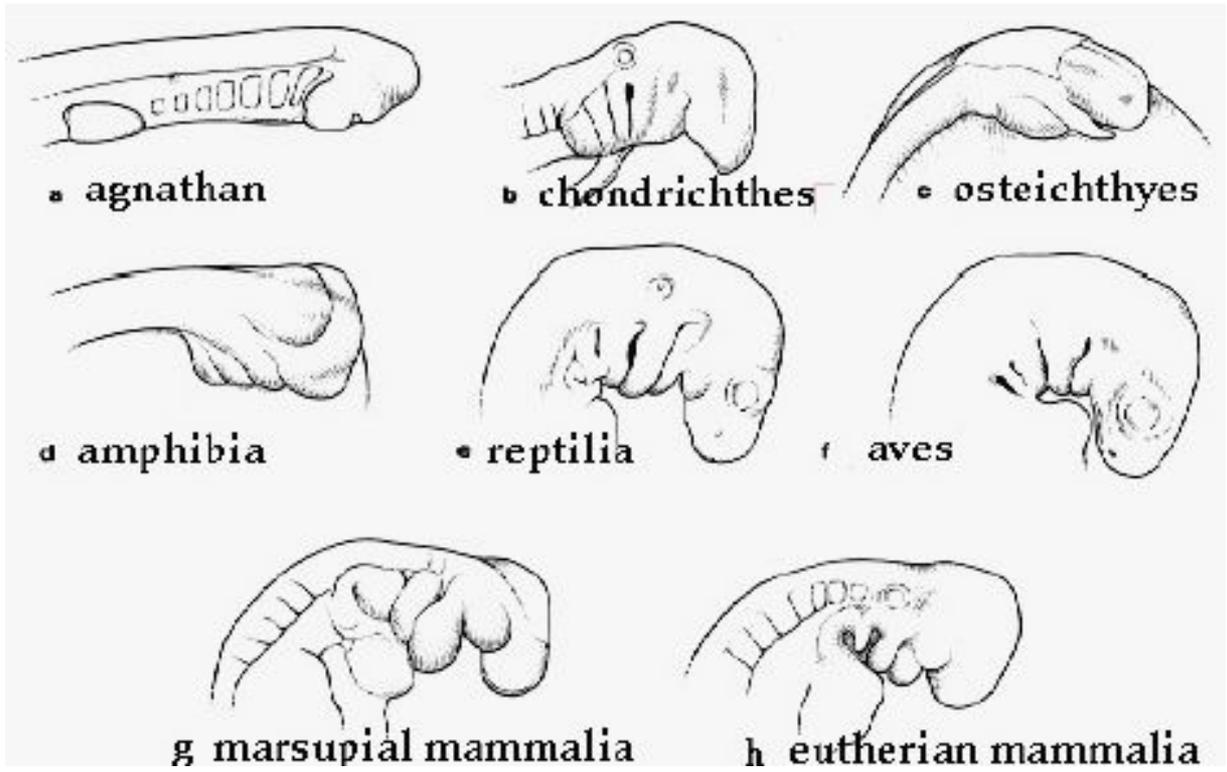
Zootipo

- versión moderna del arquetipo de Geoffroy
- patrón común a todo el reino animal en la organización del desarrollo
- patrón común de expresión de genes **HOX** en Bilateria

Estadio filotípico

- fase del desarrollo en que se manifiesta el plan estructural de cada *Phylum*

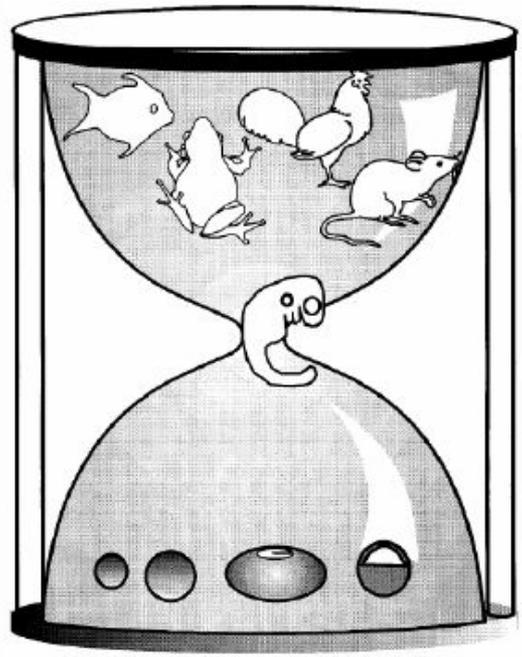




Embriones de vertebrados en el estadio filotípico

Modelo de reloj de arena.

Estadio Filotípico



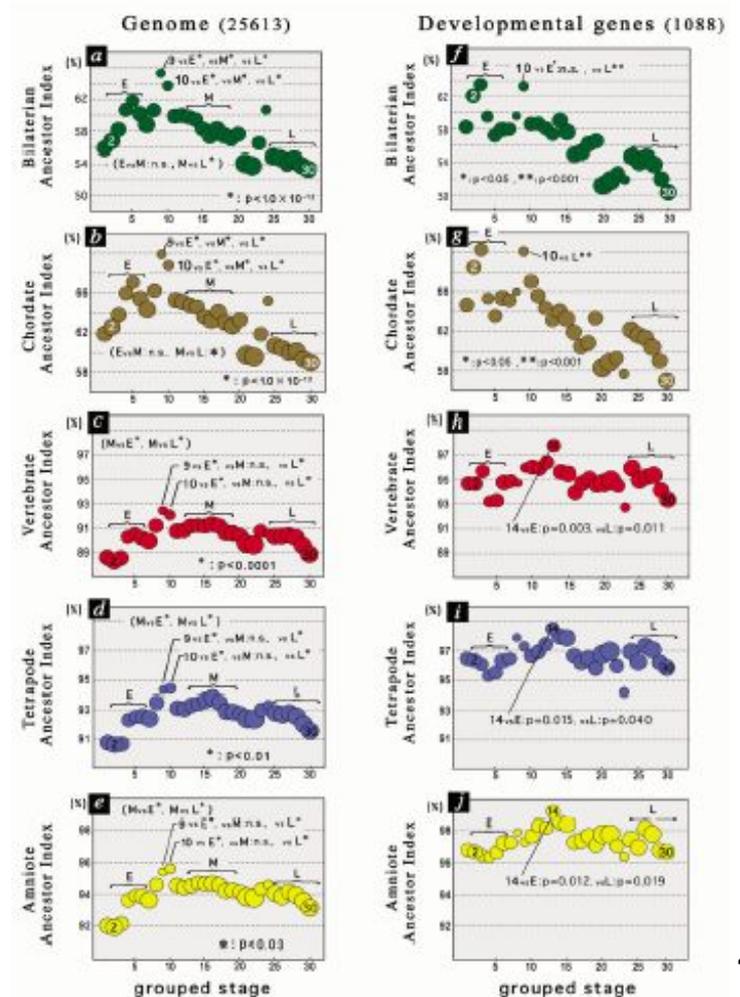
Estudio genómico del estadio filotípico (Irie & Sehara-Fujisawa, 2007).

Consideran que como no solamente los genes **Hox** están involucrados en la regulación del desarrollo, se debe de hacer una evaluación de todos los genes que actúan en el proceso para una correcta estimación del zootipo y del estado filotípico

Utilizando una aproximación genómica comparativa, llegan a la conclusión que en los embriones de ratón existe un período altamente conservado, aproximadamente en la mitad de su desarrollo (E8.0-8.5 en la figura)

Lo cual concuerda con el estadio propuesto mediante morfología comparada:

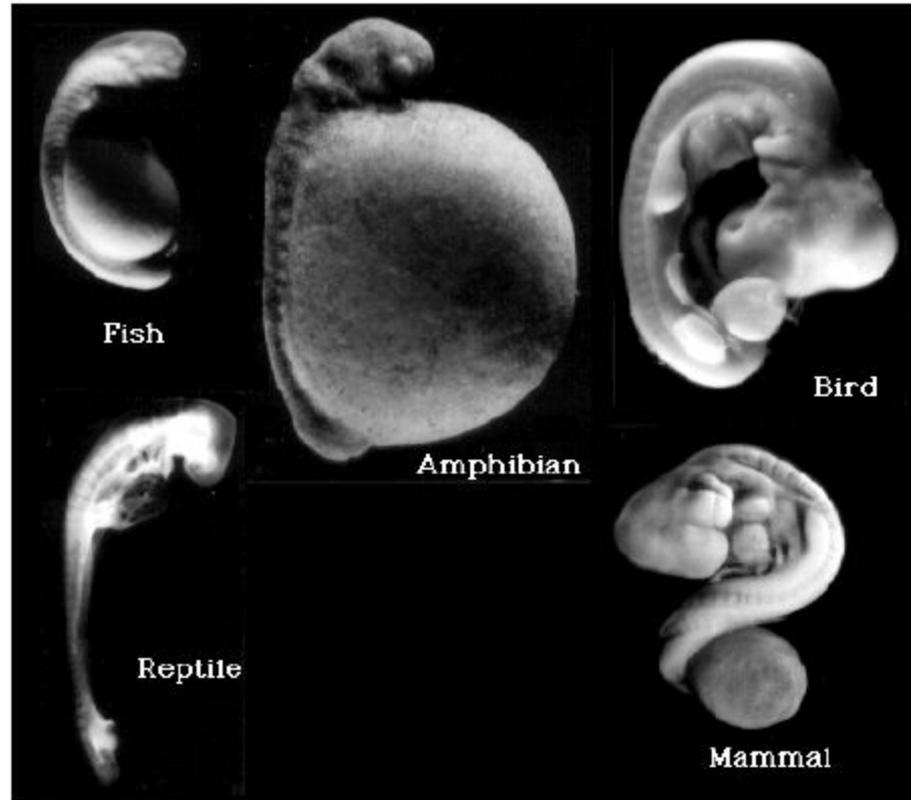
- estadio de pharyngula (formación de arcos faríngeos) y segmentación temprana de los somites



Lo que además, como estos autores afirman, estaría de acuerdo a lo propuesto por **Karl Ernst von Baer (1792-1876)**:

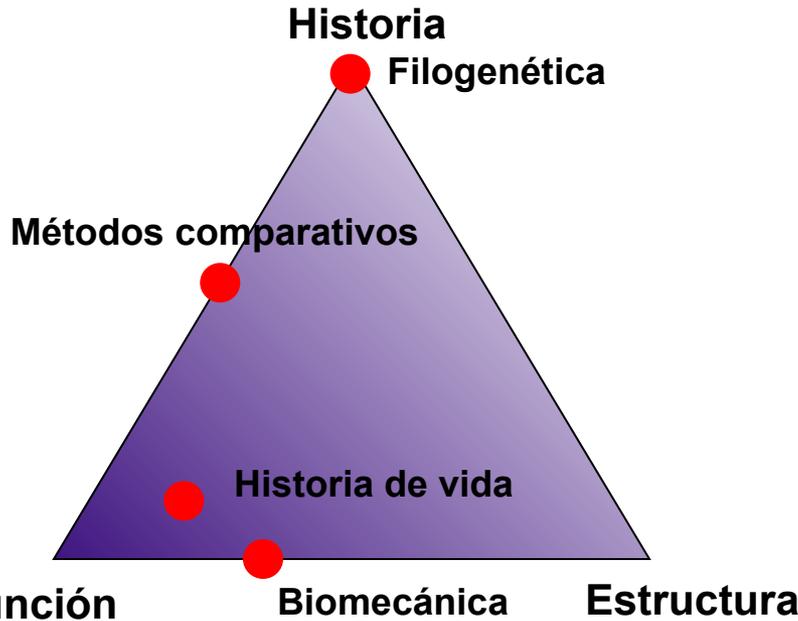


Karl Ernst von Baer (1828)

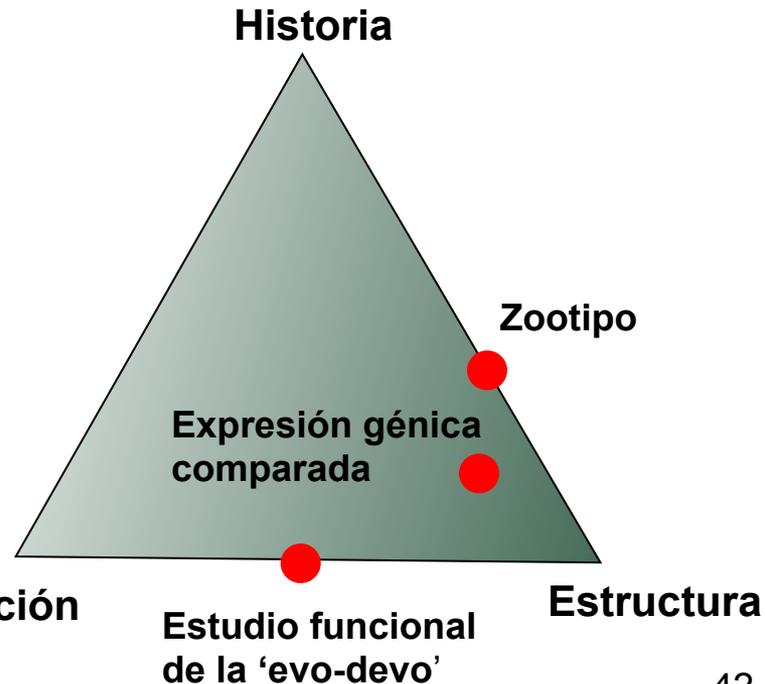


“Las características generales de un gran grupo de animales aparecen más temprano en su desarrollo, en relación a las características más especializadas de estos...”

- Desde la síntesis moderna, el énfasis principal en el estudio de una estructura está en su vértice funcional; intentando explicar como surge moldeado por la selección natural y como contribuye esa estructura por tanto a aumentar la eficacia.

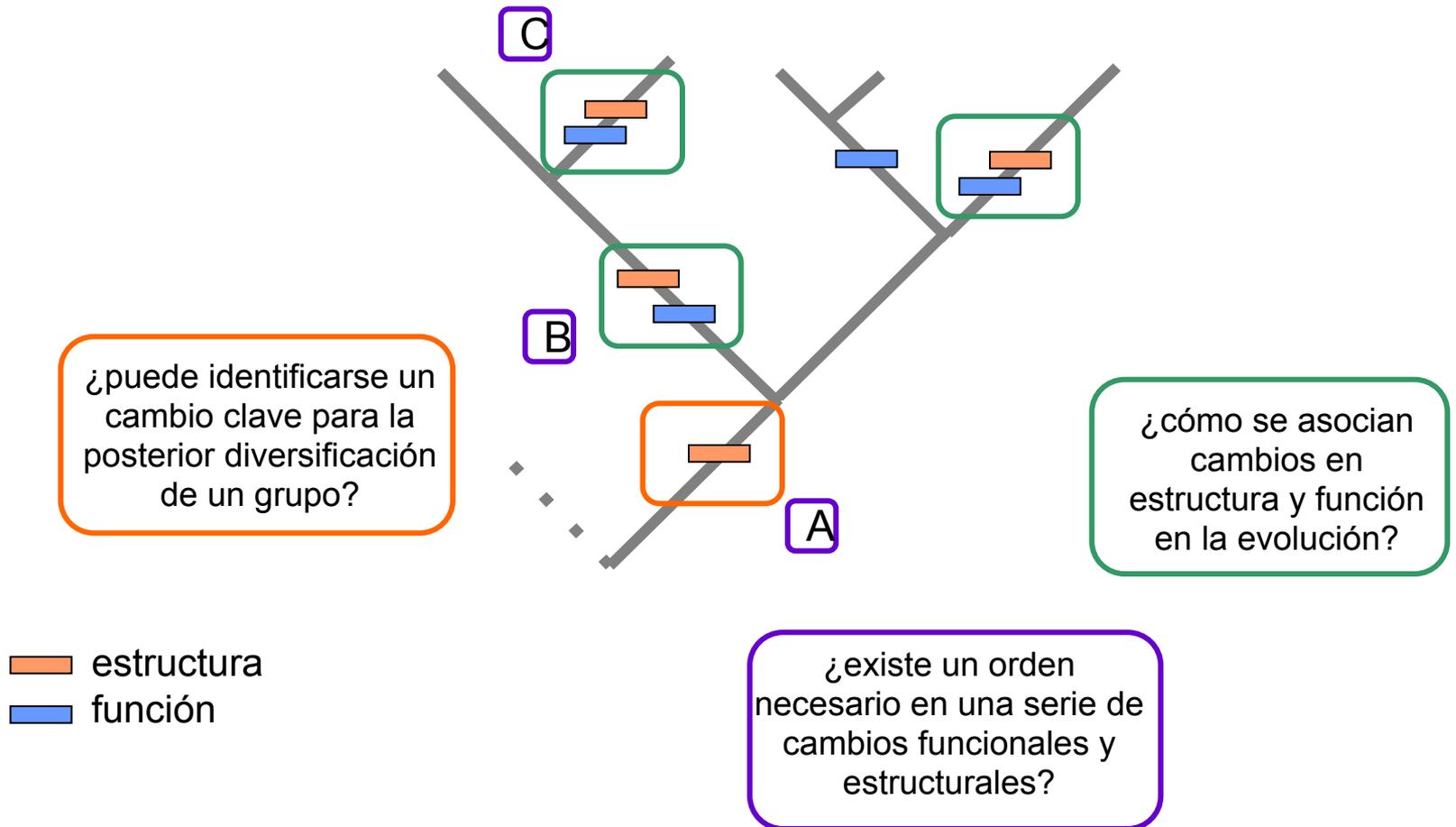


- En la evolución del desarrollo, el énfasis está puesto en la estructura, en como comprender el rol de los mecanismos de desarrollo influyen la evolución y como esos mismos mecanismos han evolucionado.



Otro esquema organizativo:

La filogenia es marco natural para representar la historia. Estructura y función cambian a lo largo de las ramas de la filogenia.



Síntesis

- la idea de que la selección natural moldea la variación, sin encontrar mayores restricciones (estructurales, filogenéticas, de desarrollo) se ha vuelto insostenible; pero el cambio positivo es dictado, en buena medida, por la selección natural (como mínimo, debe sortear el filtro de la selección purificadora).
- las homologías profundas identificadas por la genética del desarrollo abren las puertas para una unificación mayor de desarrollo y evolución, proveen nuevas dimensiones a la unidad de la vida, y presentan desafíos significativos a la teoría sintética
- han emergido capacidades predictivas de la genética del desarrollo que ilustran el sentido positivo de las restricciones del desarrollo