

15 DE NOVIEMBRE DE 2005

Genes de desarrollo adquieren nuevas funciones a lo largo de la evolución

Para que un animal adquiriera una nueva forma durante el curso de la evolución, las proteínas que controlan su desarrollo físico a veces adoptan funciones nuevas o alteradas mediante cambios en los genes que las codifican. Pero estas proteínas a menudo cumplen muchas funciones esenciales que deben ser preservadas para que el animal sobreviva, y la función de la mayoría de las proteínas relacionadas con el desarrollo se ha conservado a lo largo de la evolución. Unos investigadores del HHMI han mostrado la forma en la que esas proteínas pueden desarrollar nuevas funciones al mismo tiempo que conservan sus funciones antiguas -permitiendo que surjan nuevas formas animales-.

El investigador del HHMI, Sean Carroll y el estudiante predoctoral del HHMI Chris Todd Hittinger, publican sus resultados en el número del 1 de diciembre de 2005, de la revista *Development*. Los resultados fueron publicados de forma adelantada en Internet en noviembre. Hittinger es el primer autor del artículo y Carroll, quien es su mentor en la Universidad de Wisconsin-Madison, es el autor senior.

"Los interrogantes más interesantes que siguen teniendo los genetistas evolutivos son si ciertas vías evolutivas son favorecidas y qué condiciones hacen que sean favorecidas."

— Chris Hittinger

Resultados del creciente campo de la biología evolutiva del desarrollo, a veces llamado en inglés "evo-devo" han sido sorprendentes porque las secuencias genéticas que controlan el desarrollo no son tan diversas como se esperaba, dada la diversidad de los organismos mismos. De hecho, la habilidad de conservar las funciones es casi aterradora en su precisión, observó Carroll. Estudios anteriores han demostrado que los genes *Hox* que se intercambiaron entre las especies con aparentemente poco en común son capaces de mantener su función. Tras haberse centrado por mucho tiempo en las sorprendentes semejanzas genéticas entre los organismos, científicos tales como Hittinger y Carroll ahora estudian los mecanismos subyacentes que causan las diferencias.

Entre los genes de desarrollo más altamente conservados se encuentran los genes *Hox* -gran familia de genes más conocidos por su función en el control del patrón del desarrollo corporal-. Como muchos reguladores del desarrollo, las proteínas producidas por los genes *Hox* controlan la actividad de una variedad diversa de genes dianas. Debido a su amplia gama de responsabilidades celulares, incluso cambios sutiles en las funciones de estas proteínas podrían ser perjudiciales para el organismo, limitando la oportunidad para que haya evolución. De hecho, la función de las proteínas *Hox* -las cuales se encuentran en todos los animales superiores- han permanecido virtualmente iguales con el paso del tiempo.

Sin embargo, hay ejemplos raros de proteínas *Hox* que han adoptado nuevas funciones a lo largo de la evolución. Para comprender mejor lo que es necesario para que evolucionen estos genes altamente conservados, los investigadores analizaron un segmento específico de una proteína *Hox* conocida como Ultrabithorax (*Ubx*). En insectos, la *Ubx* evita el desarrollo de los miembros que están distribuidos a lo largo del abdomen -pero la misma proteína carece de esta función en otros organismos -.

Los registros fósiles muestran que los antepasados de los insectos tenían muchas extremidades, como un ciempiés. Sin embargo, con el paso del tiempo, los insectos perdieron sus extremidades abdominales, conservando sólo las seis situadas en el tórax. En insectos modernos, la represión de extremidades abdominales se atribuye parcialmente a un segmento específico de la proteína *Ubx*, que los científicos llaman QA.

Utilizando la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), Hittinger, Carroll y el coautor David Stern, de la Universidad de Princeton suprimieron la porción del gen *Ubx* que codifica a QA -lo que invierte con eficacia la evolución al suprimir esta secuencia proteica importante para el desarrollo-. “Al alterar físicamente el genoma y quitar una parte pequeña de *Ubx* que está involucrada en la represión de miembros, hemos creado los primeros insectos en 300 millones de años que no tienen este pedazo de proteína”, dijo Hittinger.

La simple supresión de QA no hizo que las moscas tuvieran patas abdominales. Sin embargo, cuando los científicos manipularon más los genes de las moscas para reducir la expresión de la versión de *Ubx* sin la parte QA y de otra proteína *Hox*, sí se formaron miembros abdominales rudimentarios. Esto demostró que QA ya no es requerida estrictamente para la represión de patas en insectos modernos, sino que es una de las muchas regiones de *Ubx* y de las otras proteínas *Hox* que ahora están involucradas en la represión de patas.

El estudio mostró que cambios sutiles en algunas de las proteínas producidas por los genes que regulan el desarrollo, tales como *Hox*, les permiten a otras proteínas desarrollar nuevas funciones.

“Las proteínas *Hox* son centrales para la evolución de la forma animal, y este trabajo nos ofrece pistas sobre la forma en la que pequeños cambios en estas proteínas se utilizan para ajustar sus actividades en distintos tipos de

animales”, dijo Carroll. Su investigación ha mostrado que la evolución de las partes del cuerpo ocurre más comúnmente mediante cambios en la forma en la que se regulan los genes de desarrollo que mediante la evolución de nuevos genes.

La supresión o “noqueado” de un gen es un proceso mucho más directo y se ha conocido a mutantes tales como Ubx por mucho tiempo, pero los investigadores están realizando avances en la comprensión de las vías evolutivas. “Es mucho más fácil noquear un gen, pero aquí lo que en realidad quitamos y estudiamos fue la parte del gen que es específica de insectos y que surgió durante la evolución”, dijo Hittinger.

La redundancia que se observa en las secuencias proteicas que contribuyen a la represión de patas tiene sentido evolutivo, agregó. “Los sistemas de reserva podrían evitar que ocurran fallas en el desarrollo catastróficas cuando el embrión está estresado”, explicó Hittinger. De hecho, la redundancia podría proporcionar al desarrollo de una robustez que es más importante en la naturaleza, donde las condiciones varían más que las condiciones controladas de laboratorio.

“Los interrogantes más interesantes que siguen teniendo los genetistas evolutivos son si ciertas vías evolutivas son favorecidas y qué condiciones hacen que sean favorecidas”, dijo Hittinger. Observó que su trabajo muestra que existen muchas secuencias peptídicas pequeñas cuyas funciones no se comprenden bien.