

## Macroevolução molecular

Evolução e Desenvolvimento (Evo-Devo)

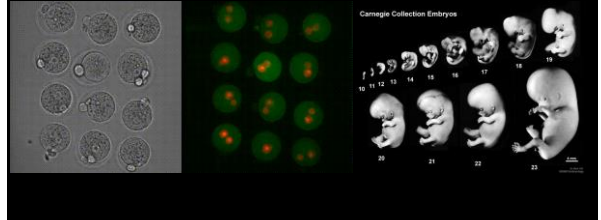
Professor Fabrício R. Santos

fsantos@icb.ufmg.br

Departamento de Genética, Ecologia e Evolução



## Biologia do desenvolvimento



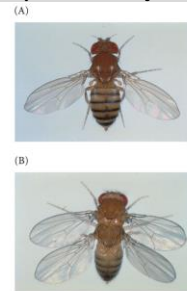
## Evo-Devo

*Biologia evolutiva do desenvolvimento*

- Estudo o desenvolvimento comparado de diferentes organismos através do compartilhamento de genes e processos ontogenéticos herdados dos seus ancestrais comuns.
- Envolve a descoberta de genes controladores do desenvolvimento e a interação da expressão destes na segmentação e formação dos tecidos, órgãos, membros, estrutura corporal etc.

3

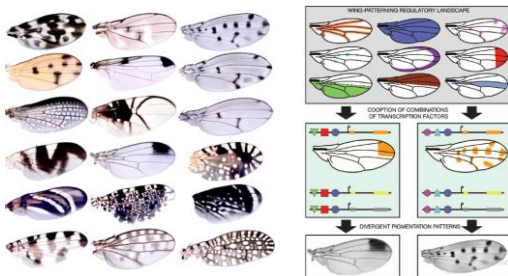
## Efeito fenotípico de mutações homeóticas



EVOLUTION 2e, Figure 21.1

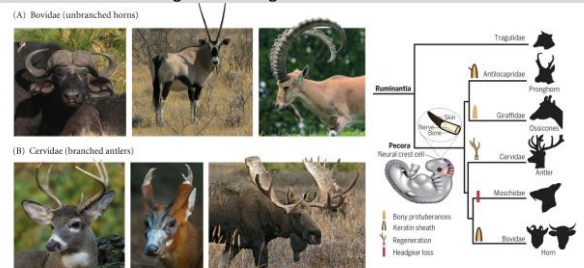
© 2005 Sinauer Associates, Inc.

## Inovação fenotípica através de mudanças regulatórias



Carroll 2008 *Evo-Devo and an Expanding Evolutionary Synthesis: A Genetic Theory of Morphological Evolution*

## Cornos e chifres são novidades evolutivas em algumas linhagens de mamíferos



EVOLUTION 2e, Figure 21.21

Fenótipos ligados ao desenvolvimento

© 2005 Sinauer Associates, Inc.

Wang et al. 2019 *Science*

**Pedomorfose** – retenção de caracteres juvenis na fase adulta  
*O desenvolvimento heterocrônico é importante na evolução de muitos táxons*



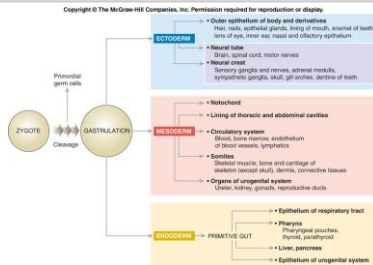
(b) Pedomorphosis in Cope's giant salamander  
 © Gary Hall

## Genes regulatórios e Desenvolvimento

### Organogênese em Vertebrados

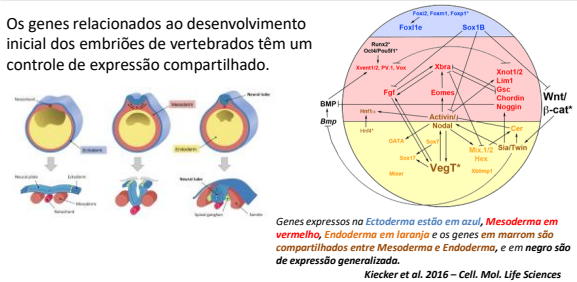
Três camadas germinativas embrionárias se diferenciam durante a gastrulação, dando origem a tecidos, órgãos e estruturas diferentes na embriogênese.

Este padrão do desenvolvimento tem um controle gênico compartilhado entre diferentes Vertebrados.



### Organogênese em Vertebrados

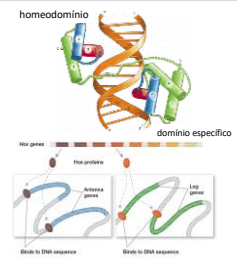
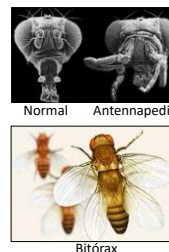
Os genes relacionados ao desenvolvimento inicial dos embriões de vertebrados têm um controle de expressão compartilhado.



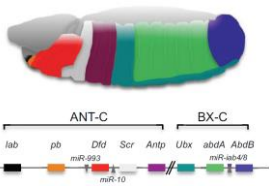
### Genes Homeobox (Hox)

- Encontrados em todos os **Metazoários**;
- A variação genética acoplada à duplicação gênica foram fundamentais na diversificação dos genes *Hox* e no aparecimento de novos planos corporais;
- O número e ordenamento dos genes *Hox* variam entre diferentes filos/táxons animais;
- Um aumento no número de genes *Hox* pode ter facilitado uma maior complexidade na estrutura corporal.

### Fenótipos mutantes e os genes *Hox*



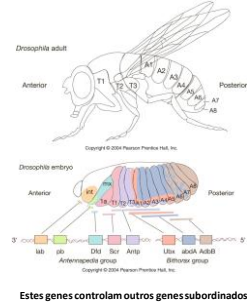
## Agrupamento cromossômico dos genes HOX



Hubert and Welik 2023 Hox genes in development and beyond  
Mullu and Alonso 2013 The regulation of Hox gene expression during animal development

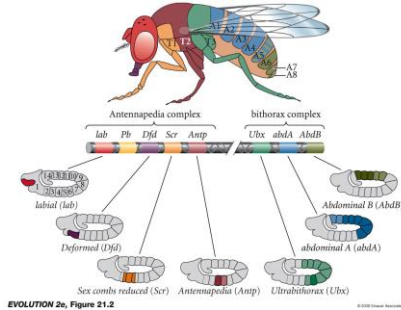
- **Colinearidade:** os genes HOX são expressos na mesma ordem em que estão arranjados nos genomas dos Metazoários (eixo anteroposterior)
- **Altamente conservados:** há pequenas alterações de sequências dos genes HOX com efeitos significativos entre linhagens de metazoários e espécies, as quais também sofreram alguns eventos de duplicação.

## Genes Homeobox (Hox) em Drosophila



Estes genes controlam outros genes subordinados

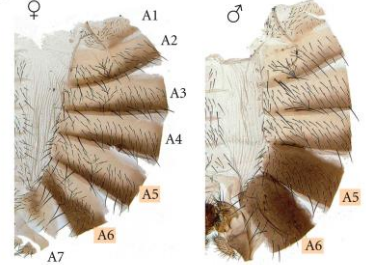
## Expressão dos genes Hox em Drosophila



EVOLUTION 2e, Figure 21.2

© 2005 Sinauer Associates, Inc.

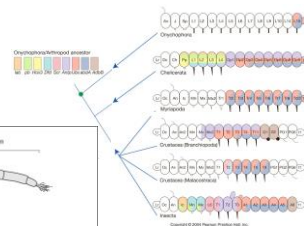
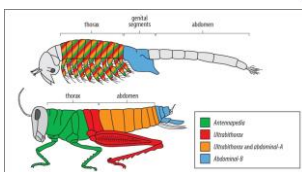
## Genes subordinados aos Hox: gene *bric-a-brac* (*bab*) que controla a pigmentação abdominal dimórfica sexual em Drosophila



EVOLUTION 2e, Figure 21.22 (Part 1)

© 2005 Sinauer Associates, Inc.

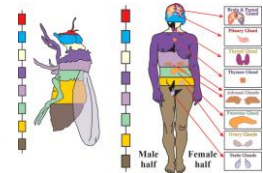
## Expressão Hox e segmentação nos artrópodes



Kröhl & Carroll 1999

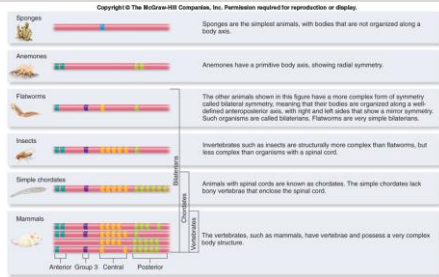
## Relação entre complexidade e genes Hox

- Os genes *Hox* controlam a segmentação embrionária, o desenvolvimento corporal, de tecidos e órgãos;
- Há uma tendência geral observada entre animais: aqueles com planos corporais mais simples possuem menos genes e agrupamentos *Hox*;
- A comparação da evolução dos genes *Hox* e a evolução de filos animais evidencia paralelos intrigantes.



18

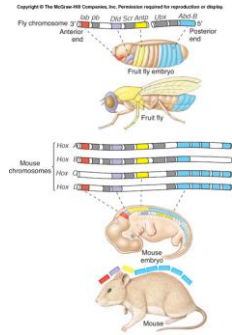
## Genes *Hox* em diferentes planos corporais



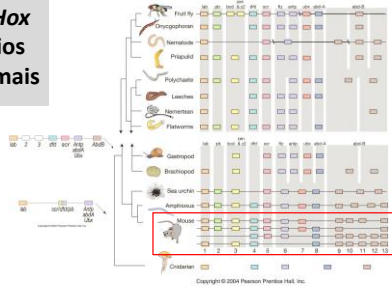
19

## Genes *Hox*

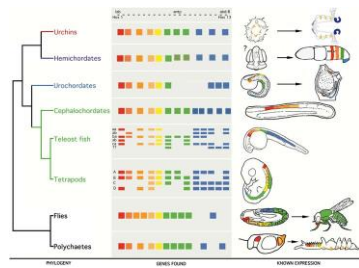
- Genes *Hox* controlam a subdivisão dos embriões em regiões com diferentes destinos no desenvolvimento ao longo do eixo anteroposterior. Nos vertebrados ocorreu uma quadruplicação dos agrupamentos *Hox* que assumiram diferentes funções de segmentação ao longo do desenvolvimento corporal...
- Os genes *Hox* controlam a expressão de genes subordinados ao longo de cada segmento durante o desenvolvimento.



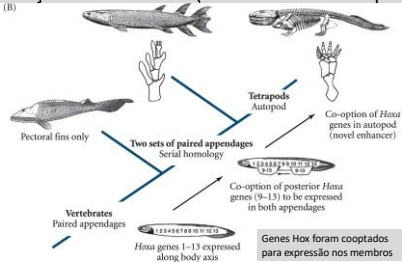
## Genes *Hox* em vários filos animais



## Padrões complexos de desenvolvimento e duplicações dos blocos de genes *Hox*



## Cooptação de padrões do desenvolvimento na evolução de novidades (membros dos Tetrápodes)

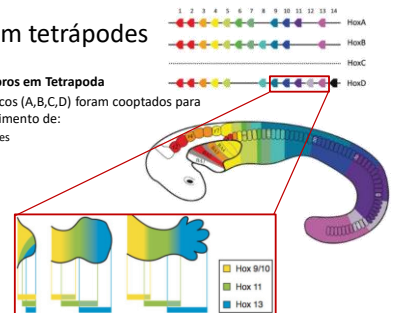


EVOLUTION 2e, Figure 21.16 (Part 2)

© 2005 Sinauer Associates, Inc.

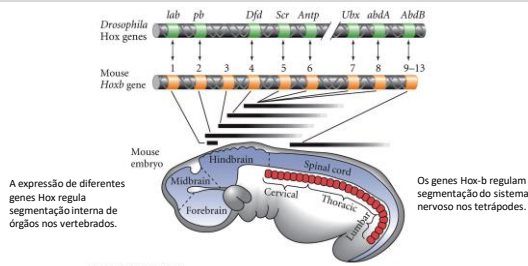
## Regulação *Hox* em tetrápodes

- Desenvolvimento dos membros em Tetrapoda
- Os genes *Hox* dos quatro blocos (A,B,C,D) foram cooptados para outras funções no desenvolvimento de:
  - Membros anteriores e posteriores
  - Sistema nervoso
  - Órgãos etc



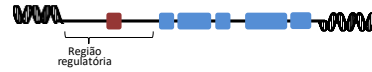
Bickel and Brissan 2011 Evolution of Development

### Expressão segmento-específica de genes *Hox* no sistema nervoso de vertebrados



### Evolução morfológica

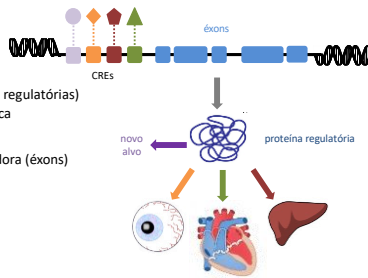
Se todos os animais são formados por genes controladores e estruturais tão similares, como surgiu a diversidade morfológica?



As diferenças morfológicas são devidas a variações nas sequências codificadoras dos genes e no padrão de expressão ao longo do desenvolvimento corporal controlado por inúmeros outros genes, incluindo os *homeobox*, envolvendo diferentes processos complexos como pleiotropia, modularidade etc.

Prud'homme 2007 Emerging principles of regulatory evolution  
Carnall 2008 Evo-Devo and an Expanding Evolutionary Synthesis: A Genetic Theory of Morphological Evolution

- Pleiotropia:**  
1 gene = 1 proteína  
Várias funções
- Modularidade:**  
1 gene = vários CREs (regiões regulatórias)  
Cada CRE = 1 função específica
- Restrição evolutiva:**  
Mutações na região codificadora (éxons)  
efeitos generalizados  
Mutações em um CRE  
Intensidade/especificidade de ligação/expressão  
perda de uma função  
**Novo CRE**  
ganho de função

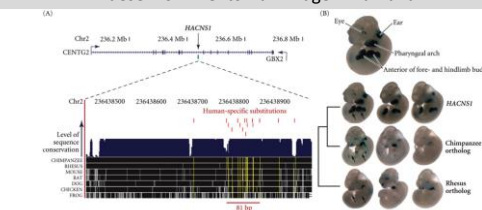


Bickel and Brissan 2011 Evolution of Development

### Alterações regulatórias do desenvolvimento podem ser as principais responsáveis pelas diferenças fenotípicas entre homem e chimpanzé



### Ganho de função no *enhancer* HACNS1 que está relacionado ao desenvolvimento na linhagem humana

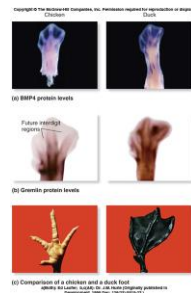


Gene identificado por bioinformática evolutiva (sinal de seleção purificadora) é expresso exclusivamente nos membros anteriores e posteriores durante o desenvolvimento na espécie humana, mas seus ortólogos no chimpanzé e macaco rhesus não se expressam da mesma forma nos fetos transgênicos de camundongos.

**EVOLUTION 2e, Figure 21.24**

© 2008 Sinauer Associates, Inc.

### Desenvolvimento e outros genes reguladores subordinados

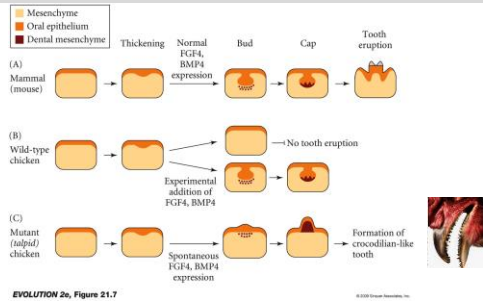


#### Membranas interdigitais

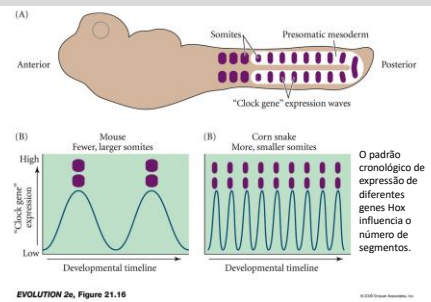
A variação genotípica com expressão diferencial dos genes *BMP4* (*apoptose*) e *Gremlin* (*inibidor de BMP4*) está associada ao fenótipo dos dígitos com ou sem membranas interdigitais nas aves.

Vários fenótipos com bases regulatórias associadas ao desenvolvimento apresentam diferenças adaptativas importantes.

## Desenvolvimento e outros genes reguladores subordinados



## O relógio de segmentação em Vertebrados



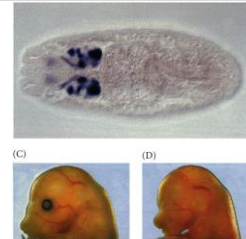
## Gene *Pax6* (gene subordinado aos Hox) regulador do desenvolvimento dos olhos em metazóários

Muitos tipos diferentes de olhos existentes entre os metazóários eram anteriormente considerados como de origem totalmente independente (analogias) nas várias linhagens animais.



*Pax6* é um fator de transcrição com um homeodomínio que ocorre em vertebrados e é homólogo ao gene *eyeless* de *Drosophila*. Eles controlam a expressão de muitos outros genes e o desenvolvimento inicial dos olhos.

## Expressão dos genes *Pax6/eyeless* no desenvolvimento animal, visualizados por coloração com $\beta$ -galactosidase

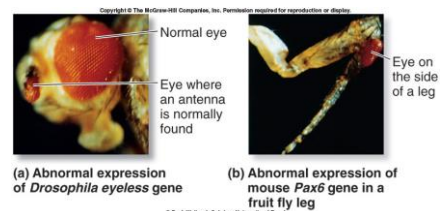


EVOLUTION 2e, Figure 21.9

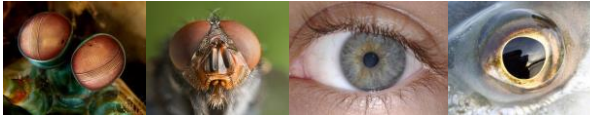
O gene *Pax6* também é responsável pelo controle do desenvolvimento dos olhos nos **camundongos** e quando o gene murino é inserido em ***Drosophila***, controla igualmente a ontogenia deste órgão na mosca das frutas.



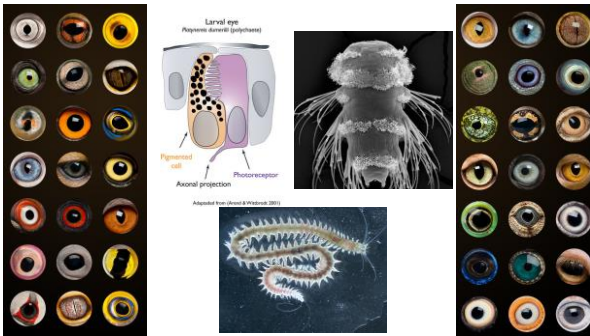
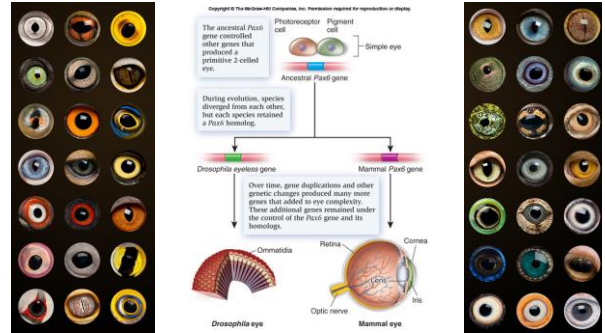
## Expressão ectópica dos genes *Pax6* (de camundongo) em *Drosophila*



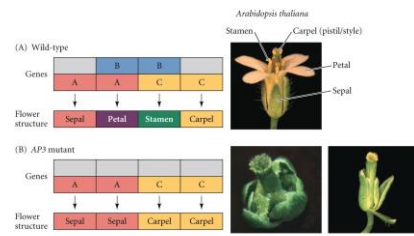
O gene murino *Pax6* induz a expressão ectópica dos olhos em diferentes segmentos



- Olhos de *Drosophila* e Vertebrados são derivados de um "olho" (órgão da visão) presente no ancestral de ambas as linhagens.
- Outros genes como aqueles para alguns pigmentos também são compartilhados entre vários Metazoários, levando à hipótese de que os olhos de animais são provavelmente derivados de uma única forma ancestral (olho ancestral), uma célula fotorreceptora associada a outra célula pigmento.



### Modelo regulatório ABC em Angiospermas

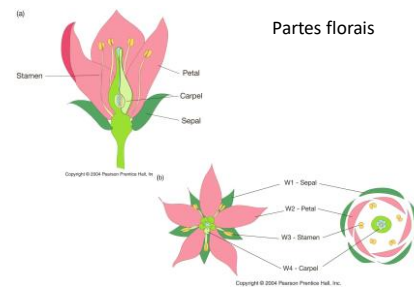


EVOLUTION 2e, Figure 21.6

© 2005 Sinauer Associates, Inc.

### Genes homeóticos *MADS-box* e desenvolvimento das flores

- Genes com o *MADS-box* são encontrados em todos os eucariotos e são responsáveis pelo modelo ABC de regulação do sistema floral.
- Cada *locus* codifica uma proteína com domínio de ligação ao DNA (*MADS-box*), análogo ao domínio de ligação ao DNA codificado por genes *Hox*;
- Especificam onde e quais órgãos florais vão aparecer;
- Mutações em genes *MADS-box* específicos estão associadas com morfologia floral anormal.



Mutações descritas em genes *MADS-box* de plantas

