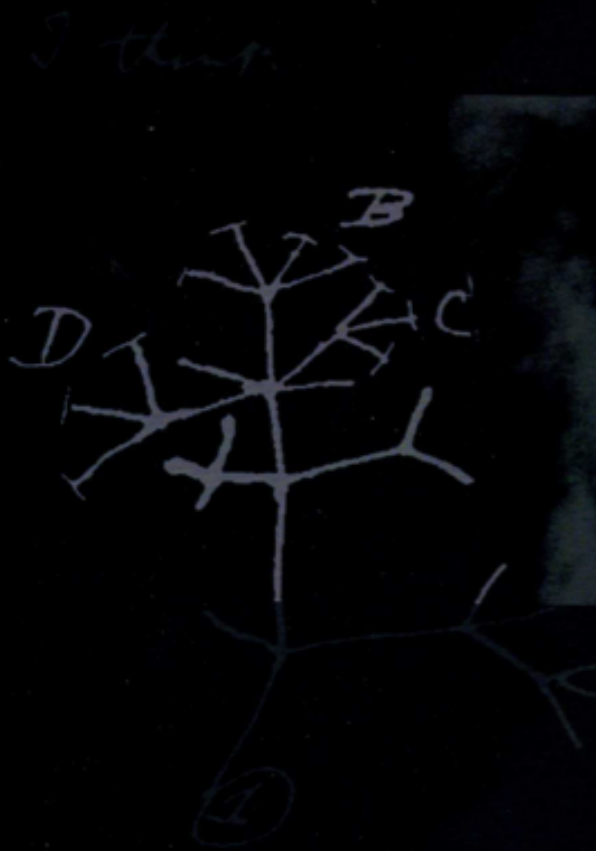


# EVOLUCIÓN Y ADAPTACIÓN

150 años después del Origen de las Especies



Editores **Hernán Dopazo y Arcadi Navarro**  
[ Sociedad Española de Biología Evolutiva ]





# EVOLUCIÓN Y ADAPTACIÓN

150 años después del Origen de las Especies



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Vicerectorat d'Investigació i  
Política Científica





# **EVOLUCIÓN Y ADAPTACIÓN**

**150 AÑOS DESPUÉS DEL ORIGEN DE LAS ESPECIES**

**Editores**

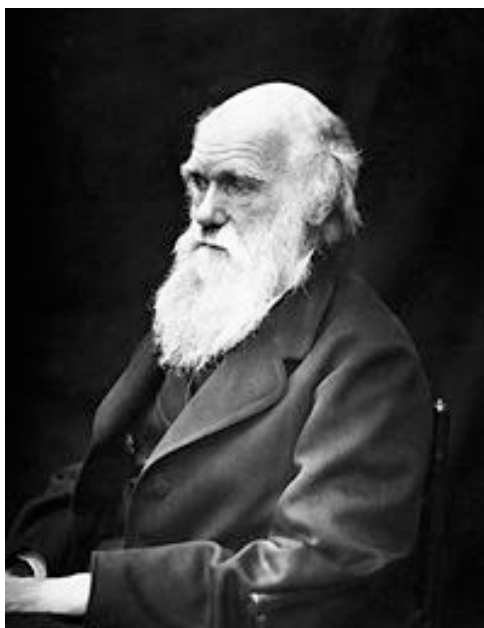
**Hernán Dopazo y Arcadi Navarro**



# **EVOLUCIÓN Y ADAPTACIÓN**

**150 años después del Origen de las Especies**

Homenaje a Charles Darwin



**2009**  
**Año Darwin**

**200 años de su nacimiento**

Shrewsbury, Inglaterra. 12 de febrero de 1809

**150 años de la publicación de:**

El origen de las especies mediante la selección natural  
o  
la conservación de las razas favorecidas en la lucha por la vida

24 de noviembre de 1859. John Murray, Londres

**Hernán Dopazo y Arcadi Navarro**  
**Editores**

Sociedad Española de Biología Evolutiva  
[www.sesbe.org](http://www.sesbe.org)





# CONTENIDOS

Prólogo de los Editores xv

## **Tema 1. Evolución Molecular, Genética y Genómica 1**

- 1.1. Selección de Modelos de Evolución Molecular.  
*David Posada*
- 1.2. Temporal Aspects of Gene Evolution.  
*Mar Albà*
- 1.3. Evolution of Splicing.  
*Manuel Irimia and Eduardo Eyra*
- 1.4. La Colonización y la Hibridación como Factores de Evolución por Transposición.  
*M<sup>a</sup> Pilar García Guerreiro y Antonio Fontdevila*
- 1.5. Evolución Molecular y Adaptación en las Familias Multigénicas del Sistema Quimiorreceptor de los Insectos.  
*Julio Rozas, Alejandro Sánchez-Gracia y Filipe G. Vieira*
- 1.6. Genómica Comparativa y Selección Natural. Aplicaciones en el Genoma Humano.  
*François Serra, Leonardo Arbiza y Hernán Dopazo*
- 1.7. Cromosomas B: Un Modelo de Coevolución Genómica.  
*Francisco Perfectti, Josefa Cabrero, María Dolores López-León, Juan Pedro M. Camacho*
- 1.8. Variación Geográfica y Adaptación Local al Estrés Osmótico en el Sapo Corredor.  
*Ivan Gomez-Mestre y Miguel Tejedo*
- 1.9. Relevancia de la Herencia No Vertical en *Legionella pneumophila*.  
*Mireia Coscollá, Iñaki Comas y Fernando González Candelas*

## **Tema 2. Aislamiento Reproductivo y Especiación 93**

- 2.1. Arquitectura Genética de la Esterilidad Híbrida en *Drosophila*.  
*Tomás Morán y Antonio Fontdevila*
- 2.2. Especiación en los Carábidos Ibéricos (*Insecta, Coleoptera*).  
*José Serrano, José Sánchez, Carmelo Andújar, Carlos Ruiz y José Galián*

- 2.3. Especiación Ecológica en Simpatria en un Caracol Marino del Intermareal.  
*Emilio Rolán Alvarez*
- 2.4. The Role of Natural Selection in Chromosomal Speciation.  
*Rui Faria y Arcadi Navarro*
- 2.5. Estudios sobre el Comportamiento Reproductivo y la Alimentación Adulta en *Plecópteros (Insecta)*.  
*José Manuel Tierno de Figueroa, Julio Miguel Luzón-Ortega y Manuel Jesús López-Rodríguez*

### **Tema 3. Diversidad, Filogenia y Filogenómica** 143

- 3.1. The Evolution of Viviparity in Salamanders (*Amphibia, Caudata*): Organization, Variation, and the Hierarchical Nature of the Evolutionary Process.  
*David Buckley, Marina Alcobendas y Mario García-París*
- 3.2. Especies Crípticas y Murciélagos. ¿Cuántas Especies hay en la Península Ibérica?  
*Javier Juste, Juan Luís García-Mudarra y Carlos Ibáñez*
- 3.3. Historia Evolutiva de la Abeja Ibérica.  
*Pilar De la Rúa, Irene Muñoz, Ana Piñero, Raquel Hernández-García, Fernando Cánovas, José Galián y José Serrano*
- 3.4. El Origen de los Animales Bilaterales. Filogenias, Genómica, y Fósiles.  
*Jaume Baguñà, Marta Riutort y Pere Martinez*
- 3.5. Animales y sus Ancestros Unicelulares. Una Visión Filogenómica.  
*Iñaki Ruiz-Trillo*

### **Tema 4. Desarrollo, Morfología y Evolución** 189

- 4.1. Origen y Evolución de la Metamorfosis de los Insectos.  
*Xavier Belles*
- 4.2. Evolución y Desarrollo: Mutantes y Genes Heterocrónicos en *Drosophila*.  
*Julián Mensch, Nicolás Lavagnino, Valeria Carreira, Esteban Hasson y Juan José Fanara*
- 4.3. Evolución de la Genitalia en *Drosophila*.  
*Ignacio M. Soto y Esteban Hasson*
- 4.4. Morfología Teórica y Evolución Morfológica.  
*Miquel De Renzi*
- 4.5. Tamaño y Complejidad: Generalizaciones Evolutivas del Cambio Morfológico.  
*Borja Esteve Altava y Diego Rasskin Gutman*

## **Tema 5. Ecología Evolutiva y Comportamiento**

239

- 5.1. Comunicación Animal: Un Estudio Evolutivo.  
*Enrique Font y Pau Carazo*
- 5.2. La Evolución de Señalización Honesta de Calidad por Hembras a través de sus Huevos.  
*Juan Moreno*
- 5.3. Evolución de Señales Químicas en los Procesos de Selección Sexual en Reptiles.  
*José Martín y Pilar López*
- 5.4. Evolución de la Coloración en la Aves: Darwin Reivindicado.  
*Alberto Velando y Roxana Torres*
- 5.5. Selección Sexual Post-Cópula y la Evolución de la Poliandria.  
*Francisco García-González*
- 5.6. Darwin y las Lombrices de Tierra: Selección Sexual en Animales Hermafroditas.  
*Jorge Domínguez y Alberto Velando*
- 5.7. Estrategias Reproductivas en Parásitos de la Malaria.  
*Santiago Merino y Josué Martínez de la Puente*
- 5.8. Compromisos Adaptativos en la Selección de Hábitat de Aves Esteparias.  
*Manuel B. Morales y Juan Traba*
- 5.9. ¿Saben Contar la Lombrices? Una Visión Darwiniana sobre la Evolución de la Inteligencia Matemática.  
*Pau Carazo y Enrique Font*
- 5.10. Evolución de la Cooperación para Beneficio Mutuo entre Individuos que Comparten Rasgos Arbitrarios.  
*Miguel A. Toro y Laureano Castro*

## **Tema 6. Interacción entre Especies**

337

- 6.1. Estrategias Adaptativas a Antivirales en Virus de RNA.  
*José M. Cuevas, F. Xavier López-Labrador, Vicente Sentandreu, María A. Bracho, Fernando González-Candelas*
- 6.2. Evolución Molecular del Bacilo de la Tuberculosis.  
*Iñaki Comas y Sebastien Gagneux*
- 6.3. Simbiosis en Clave Darwiniana.  
*Andrés Moya, Juli Peretó y Amparo Latorre*
- 6.4. Domesticación en Animales: Genómica y Evolución.  
*Miguel Pérez-Enciso*

- 6.5. Competición, Mutualismo y Arquitectura de Redes Ecológicas:  
Su Papel en la Biodiversidad.  
*Alberto Pascual-García*

## **Tema 7. Paleobiología** 387

- 7.1. Poblamiento de América: Más de un Siglo de Debate.  
*Ana L. Tropea y Alicia I. Massarini*
- 7.2. Evolución de la Fauna de Mamíferos de América del Sur:  
Evidencias, Interrogantes e Interpretaciones.  
*Edgardo Ortiz-Jaureguizar*
- 7.3. Historia Evolutiva de los Dinosaurios Titanosaurios Europeos.  
*Verónica Díez Díaz, Xabier Pereda Suberbiola y José Luis Sanz*
- 7.4. Adaptación en Cocodrilos Mesozoicos: Un Ensayo de  
Interacción entre las Jerarquías Ecológica y Genealógica.  
*Angela D. Buscalioni y Beatriz Chamero*
- 7.5. Historia Evolutiva de las Tortugas del Mesozoico de la  
Península Ibérica.  
*Adán Pérez García*

## **Tema 8. Evolución Experimental y Aplicaciones** 437

- 8.1. Evolución Experimental en Virus  
*José M. Cuevas, Rafael Sanjuán y Andrés Moya*
- 8.2. Evolución en Acción: Estudios de Evolución Experimental en el  
Contexto de la Selección Sexual.  
*Francisco García-González*
- 8.3. Adaptation of Cyanobacteria and Microalgae to Extreme Natural  
Environments  
*Victoria López-Rodas, Eduardo Costas and Antonio Flores-Moya*

## **Tema 9. Evolución Cultural, Filosofía y Docencia** 465

- 9.1. Partes y Funciones en el Desarrollo y la Evolución. Hacia un  
Darwinismo Sistémico.  
*Arantza Etxeberria y Laura Nuño de la Rosa*
- 9.2. Transmisión Cultural y Evolución: Un Enfoque Darwinista de la  
Cultura.  
*Laureano Castro y Miguel Ángel Toro*



9.3. La Biología a la luz de la Adaptación en los Libros de Texto de Educación Secundaria Obligatoria.

*Milagros de la Gándara Gómez y María José Gil Quílez*

9.4. Consideraciones Acerca de la Cambiante Influencia de la Teoría de la Evolución en las Humanidades y un Diagnóstico de la Situación Actual.

*Jon Umerez*

## **Índice de Autores y Capítulos**

507

---

## 4.2

### **Evolución y Desarrollo: Mutantes y Genes Heterocrónicos en *Drosophila***

**Julián Mensch, Nicolás Lavagnino, Valeria Carreira, Esteban Hasson y Juan José Fanara**

*Departamento de Ecología Genética y Evolución. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Universitaria - Pabellón 2. C1428 EHA Buenos Aires. Argentina.*

*“Como el estado embrionario de cada especie o grupo de especies nos revela parcialmente la estructura de sus ancestrales progenitores menos modificados, podemos ver con claridad por qué las formas de vida antigua y extintas se asemejan a los embriones de sus descendientes, nuestras especies actuales”.  
El Origen de las Especies. Charles Darwin.*

#### **RESUMEN**

El mismo Darwin advirtió sobre la utilidad de los estudios embriológicos, no sólo por su contribución al conocimiento de los diferentes estadios del desarrollo que constituyen los complejos ciclos de vida de los organismos, sino porque además ese proceso resultaría un reflejo de la historia evolutiva de los diversos linajes animales. En la actualidad, con la misma lógica, la biología evolutiva del desarrollo (*evo-devo*) investiga cómo las modificaciones en los procesos ontogenéticos condujeron a la presente diversidad biológica. Desde Darwin el concepto de heterocronía vincula los procesos de ontogenia y filogenia. En este artículo revisaremos brevemente los cambios que sufrió el concepto de heterocronía en los últimos 150 años, concluyendo con su interpretación a nivel genético y celular basada en un estudio actual en el cual se procedió a la identificación y caracterización de mutantes y genes heterocrónicos en *Drosophila melanogaster*.

#### **1. INTRODUCCIÓN**

**1.1 Haeckel: el origen de la heterocronía.** En su intento por interpretar a los procesos naturales de una manera holista y unificadora, el biólogo alemán Ernst Haeckel planteó a mediados del siglo XIX un vínculo directo entre la ontogenia y la filogenia. Haeckel (1) sostenía que "...Estas dos ramas de nuestra ciencia están vitalmente conectadas...La conexión entre ellas no es superficial, sino profunda, intrínseca y causal...". Su teoría de la recapitulación plantea que los estadios juveniles de las especies descendientes constituyen una repetición rápida y condensada de las formas adultas de las especies ancestrales (2). En consecuencia, para los evolucionistas contemporáneos al embriólogo alemán, las semejanzas en las etapas embrionarias de diferentes especies, eran consideradas como evidencias de ancestralidad común. No es casual que Haeckel, haya sido quien diseminara las ideas evolucionistas de Darwin en

Alemania y uno de sus más fervientes defensores. La recapitulación planteada por Haeckel, y otros autores alemanes de la época, sustentaba la unión entre la ontogenia y la filogenia de una manera causal y unidireccional: la filogenia era considerada el motor de la ontogenia, dejando a esta última en un *status* causalmente dependiente de la primera. De todas formas, no era desconocido para el embriólogo alemán que, en varios casos, había excepciones a la teoría recapitulacionista ocasionadas por alteraciones en la secuencia temporal de aparición de las diferentes características anatómicas durante la ontogenia. En este sentido, Haeckel acuñó el término *heterocronía* como un tipo de excepción *no* recapitulacionista a la relación entre la ontogenia y la filogenia. De esta manera en su primera concepción el término *heterocronía* representó la contracara del concepto de recapitulación. Si bien éste constituyó su primer significado, no sería el último.

Tras años de buena reputación, la teoría de la recapitulación se enfrentó a duras críticas provenientes de estudios que demostraban numerosas adaptaciones propias de los estadios juveniles que no resultaban ser un reflejo de los estadios adultos ancestrales (2). En otras palabras, el cuestionamiento apuntaba al planteo de Haeckel de que la ontogenia estaba subordinada a la filogenia. Más allá de las críticas, uno de los mayores logros que actualmente reconocemos del planteo recapitulacionista es que por primera vez se relacionaron dos niveles diferentes del tiempo biológico: el ontogenético y el evolutivo.

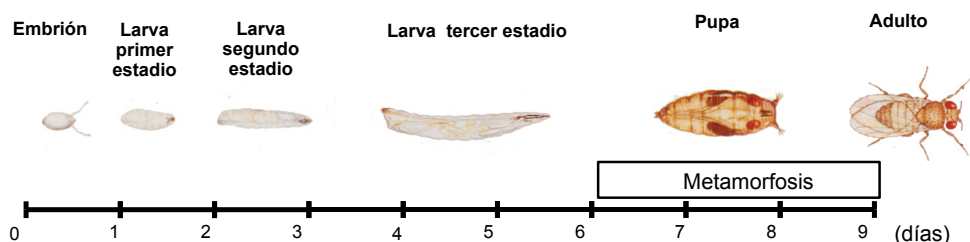
**1.2. de Beer: genes de desarrollo y heterocronía.** Ya en la primera mitad del siglo XX, en su serie de libros *Embriones y ancestros*, Gavin de Beer intenta desvincular el concepto de heterocronía de la idea de la recapitulación y demostrar cómo diferentes cambios en el tiempo de desarrollo podían generar cambios a nivel evolutivo (3). de Beer profundiza la idea de que las innovaciones evolutivas pueden ocurrir en cualquier etapa del desarrollo y de esta manera define a la heterocronía como el desplazamiento temporal de un determinado carácter en relación con el tiempo en que ese mismo carácter surge durante el desarrollo en la forma ancestral. En su intento de acercar la embriología comparada a la *síntesis evolutiva*, de Beer rechaza la relación causal entre la filogenia y la ontogenia, otorgándole un *status* independiente a esta última y destacando su importancia en la evolución de los organismos. Gargstang, contemporáneo de de Beer, sostuvo: “la ontogenia no recapitula la filogenia, la crea” (4). Bajo esta perspectiva, la filogenia dejó de considerarse como el motor de la ontogenia. de Beer fue el primero que postuló que los cambios en los genes que controlan la tasa de desarrollo de un individuo conducen a heterocronías y consecuentemente, a cambios morfológicos (5). Indudablemente, esta visión prioriza a la ontogenia como el factor responsable de las diferencias fenotípicas entre las especies, a través de la acción de los genes que gobiernan el desarrollo. Nuevos enfoques y metodologías surgirán a partir de esta redefinición de la heterocronía donde, por lo que entendemos, la transmutación del concepto ganó su significado moderno.

**1.3. Gould: el resurgimiento de la heterocronía.** Hoy, a más de treinta años de su publicación, podemos decir que el libro *Ontogenia y Filogenia* (2) de Stephen Jay Gould es un clásico de la literatura en temas de evolución y

desarrollo. Esta obra marcó un hito en la historia de la disciplina por varios motivos: 1) es una extensa y exquisita revisión de los estudios que unieron a la ontogenia y a la filogenia desde la época de Haeckel, 2) detalla la odisea (propias palabras de Gould) del concepto de heterocronía, 3) realiza una valiosa propuesta en relación a la integración de los caracteres de tamaño y forma de los organismos con el tiempo que les lleva en alcanzar el estadio adulto y 4) unifica los marcos conceptuales de la genética, la embriología, la fisiología y la paleontología.

Stephen Jay Gould y Pere Alberch centraron sus estudios en las heterocronías de crecimiento, y de esta manera restringieron el análisis al tamaño y la forma de la estructura estudiada, hecho que, desde entonces, asoció de manera directa a la heterocronía con la alometría. Sin embargo, existen modelos donde la medición directa del tiempo de desarrollo posibilita el estudio de las heterocronías sin la necesidad de cuantificar estimadores indirectos. En este sentido, en la siguiente sección mostraremos de qué manera el tiempo de desarrollo relativamente corto que presenta un organismo como *Drosophila melanogaster*, así como también la posibilidad de manipulaciones genéticas, permiten identificar y estudiar las bases genéticas de las heterocronías.

**1.4. Mutantes y genes heterocrónicos en *Drosophila melanogaster*.** El tiempo que le lleva a un organismo completar su desarrollo ontogenético y alcanzar la edad reproductiva es un carácter de gran importancia adaptativa, conocido como tiempo de desarrollo. Recordemos que la heterocronía según de Beer, resulta del desplazamiento temporal de un carácter en relación al momento del desarrollo en que ese mismo carácter surge en el linaje ancestral. Esta relación ancestro-descendiente, originalmente acuñada para establecer vínculos entre especies ancestrales y derivadas, la reinterpretaremos en términos genéticos. Según Moss (2007), los mutantes heterocrónicos pueden acelerar o retardar el desarrollo respecto del genotipo ancestral. En sentido amplio, consideramos que un mutante heterocrónico es aquel genotipo que cambia la duración del desarrollo ontogenético necesario para llegar a la edad reproductiva en relación al genotipo salvaje, en este caso genealógicamente ancestral.



**Figura 1.** Estadios del ciclo de vida de *Drosophila melanogaster* y duración de los mismos a 25°C.

El ciclo de vida de los insectos holometábolos (con metamorfosis completa), como *Drosophila*, comprende: una etapa embrionaria, una serie



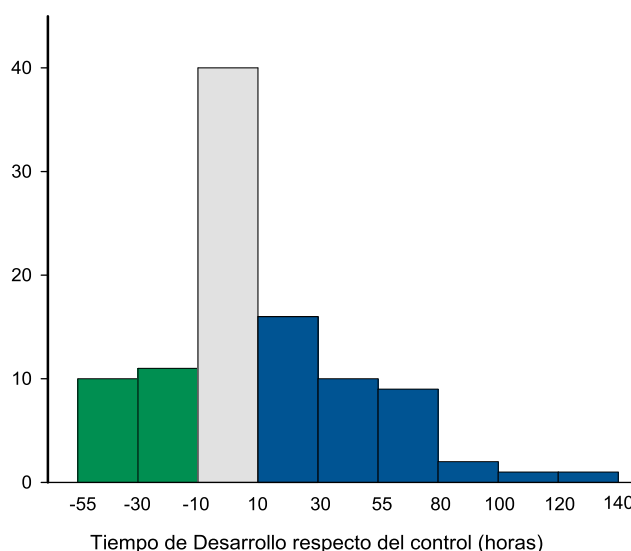
secuencial de estadios larvales, cuyo número es característico de cada especie, una etapa pupal y finalmente el estadio adulto (Figura 1). Aprovecharemos los discretos estadios del ciclo de vida de *Drosophila* así como también las facilidades en cuanto a manipulación genética que ofrece esta especie para estudiar la heterocronía a nivel genético y celular.

## 2. OBJETIVOS

Identificar y caracterizar mutantes y genes heterocrónicos utilizando líneas artificiales generadas por inserciones de elementos móviles en genotipos de *Drosophila melanogaster*. Investigar los procesos biológicos sobre los que intervienen los genes heterocrónicos durante la ontogenia.

## 3. RESULTADOS

Analizamos el tiempo de desarrollo de 179 líneas mutantes artificiales generadas por inserciones de elementos móviles en el genoma de *Drosophila melanogaster*, así como también el de una línea control, libre de inserciones. Todas las líneas estudiadas tienen el mismo fondo genético el cual es homocigótico para todos los genes. El estudio mostró que existe una gran variabilidad fenotípica para el tiempo de desarrollo entre las 179 líneas analizadas. Como se puede apreciar en la Figura 2, el tiempo de desarrollo no se diferenció del control en 72 (40%) del total de líneas analizadas (columna gris), mientras que en un número similar de líneas el tiempo de desarrollo se incrementó significativamente respecto del control (columnas azules).



**Figura 2.** Distribución del tiempo de desarrollo de líneas mutagenizadas respecto del control (sin mutación).

El restante 20% de las líneas mostraron una aceleración del tiempo de desarrollo respecto del control (columnas verdes). Al igual que en lo observado en experimentos de selección artificial donde la magnitud de la respuesta a la selección es menor en regímenes destinados a acelerar el desarrollo, encontramos el doble de mutantes que prolongaron el tiempo de desarrollo en relación al número de mutantes que lo aceleraron. Esta mayor proporción de líneas que aumentan el tiempo de desarrollo no es un patrón inesperado, ya que es razonable suponer que si una mutación tiene efecto sobre un carácter fenotípico relacionado con el *fitness* afecte al mismo mayoritariamente de manera perjudicial. Recordemos que, en este caso, se trata de mutaciones artificiales que no pasaron por el filtro de la selección natural. Si además, tenemos en cuenta que en insectos existe una relación inversa entre el tiempo de desarrollo y el *fitness* (6), no resulta llamativo que la mayoría de esta clase de mutaciones pérdida de función provoque una prolongación del carácter.

El número de líneas y consecuentemente de genes analizados representa una fracción reducida de los *loci* que forman parte de la totalidad del genoma de *D. melanogaster*. Sin embargo, al comparar el perfil funcional de los genes que formaron parte de la muestra analizada con la del genoma completo en base a los términos asociados de *gene-ontology* (GO), pudimos comprobar que los genes estudiados son una muestra representativa del genoma tanto a nivel de los diversos procesos biológicos donde intervienen, como en las numerosas vías de señalización de las que forman parte. Este resultado sugiere que la fracción del genoma evaluado en nuestro estudio es una muestra aleatoria de los procesos biológicos que realizan el conjunto de genes de *Drosophila*. Con relación a los genes heterocrónicos se determinó que los mismos tienen un perfil funcional similar al de la totalidad de la muestra analizada, y cumplen una amplia gama de funciones biológicas de acuerdo a su asociación con términos de GO (Tabla 1).

Procesos Biológicos	% de genes
Procesos metabólicos celulares	58
Desarrollo orgánico multicelular	40
Desarrollo de estructuras anatómicas	34
Regulación de procesos biológicos	32
Procesos de desarrollo celular	32
Comunicación celular	29
Reproducción sexual	18
Comportamiento	10
Respuesta al <i>stress</i>	10
Proliferación celular	10
Adhesión celular	10
Ciclo celular	8

**Tabla 1.** Frecuencia de los procesos biológicos relacionados a los genes heterocrónicos en base a su asociación con términos de gene-ontology (GO).

Entre las principales, el 58% de los genes heterocrónicos cumplen funciones relacionadas con procesos metabólicos celulares y el 40% están implicados en la ontogenia del organismo. No encontramos diferencias significativas entre los grupos de genes que aceleraron el tiempo de desarrollo respecto de los que lo retrasaron en cuanto a su asociación con términos de GO, lo que sugiere que las vías ontogenéticas responsables de ambos fenotipos heterocrónicos serían similares.

Las líneas en las cuales la inserción del elemento móvil interrumpió la secuencia nucleotídica de los genes *Merlin* y *Karl* mostraron los fenotipos más extremos del estudio, exhibiendo una reducción y un aumento de 2 y 4 días en relación al control, respectivamente. El gen *Merlin* (*Mer*), es un regulador negativo de la proliferación celular de los discos imaginales. Los discos imaginales constituyen tejidos indiferenciados en las etapas tempranas del desarrollo, los cuales durante la metamorfosis reemplazan a viejos tejidos específicos de la larva remodelando los órganos existentes y generando otros *de novo*, como las alas y los ojos. En este contexto *Mer* es específicamente un componente de la vía de señalización *Hippo*, la cual juega un rol fundamental en la regulación del tamaño de los órganos en crecimiento durante el desarrollo (7). Diversas evidencias experimentales sugieren que *Mer* controla el crecimiento tisular regulando la endocitosis de receptores de membrana celular en el epitelio de los discos imaginales. La inserción del elemento móvil en la línea estudiada, interrumpió la secuencia del exón 1 de *Merlin* generando una disminución en los niveles de ARN mensajero de ese gen en el estadio embrionario, en la larva de tercer estadio y en el adulto, no así en la pupa cuando se la comparó con el control (8). Estos antecedentes sugieren que el fenotipo heterocrónico de *Mer* se origina por disfunciones previas a la metamorfosis. Partiendo de esta hipótesis, para caracterizar en profundidad a este mutante de interés, medimos la duración de los estadios larvales y el pupal en *Merlin* y la línea control. En congruencia con los resultados de expresión, observamos que *Merlin* acelera significativamente el tiempo de desarrollo en la etapa larval ( $p < 0,0001$ ), estadio donde los niveles de ARN mensajero del mutante fueron inferiores respecto del control, mientras que no presenta diferencias en la duración de la pupa ( $p > 0,05$ ) momento del desarrollo donde los niveles de expresión no se diferencian de los del control. De esta manera, la regulación negativa que *Mer* ejerce sobre la proliferación celular en los discos imaginales previa a la metamorfosis, parece ser un mecanismo consistente con el menor tiempo de desarrollo que mostró el mutante. En cuanto a *Karl*, el mutante con mayor tiempo de desarrollo del estudio, el análisis de su secuencia nucleotídica sugiere que se trata de una proteína con unión a retinol, sin embargo no se conoce asociación clara con algún proceso biológico.

#### 4. CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS

La cantidad de genes implicados en la expresión fenotípica de un carácter es uno de los determinantes de sus propiedades de variación, es decir, su potencial evolutivo (o *evolubility*). Nuestro estudio permitió identificar 107 mutantes heterocrónicos, en otras palabras, gran cantidad de genes potencialmente involucrados en la expresión fenotípica del tiempo de desarrollo,

hecho que destaca la amplia gama de potenciales cambios a través de procesos heterocrónicos en *Drosophila*. Los genes identificados están involucrados en vías directamente relacionadas con mecanismos de control temporal del desarrollo, como por ejemplo la vía de la ecdisona y la de la insulina (9) y componentes de vías no relacionadas al mismo. Una característica común a la mayoría de los genes heterocrónicos es su intervención en procesos del metabolismo celular. Si bien la tasa metabólica es un carácter de suma importancia para el desarrollo de un individuo, no forma parte de los caracteres generalmente estudiados en genética cuantitativa de *Drosophila* (como puede ser el mismo tiempo de desarrollo, el tamaño corporal del adulto o la viabilidad), posiblemente por su complejidad experimental. De acuerdo al perfil funcional de los genes de tiempo de desarrollo, nuestros resultados sugieren una asociación entre los procesos metabólicos, tanto a nivel celular como orgánico, y la duración del desarrollo. Es decir que los genes implicados en el metabolismo tendrían efectos pleiotrópicos sobre la duración del desarrollo. De estos resultados y de la gran variación genética observada, evaluamos que cambios en el metabolismo pueden tener importantes efectos en la modificación de la duración de un determinado proceso ontogenético en diferentes especies, convirtiéndose en un importante agente de cambio evolutivo. También, desde una perspectiva funcional y más aplicada, entendemos que una intervención en el metabolismo tendrá, seguramente, importante influencia sobre el tiempo de desarrollo. El patrón general observado podría ser sencillamente explicado si como consecuencia de una determinada mutación se observa una reducción de la tasa metabólica del organismo en desarrollo y como consecuencia de ello se produce un retraso en la duración del mismo. Sin embargo, nuestro estudio permitió identificar, también, mutantes heterocrónicos que aceleraron el desarrollo. La línea más rápida corresponde al mutante del gen *Merlin*, que es un regulador negativo de la proliferación celular en los discos imaginales de *Drosophila*. Es muy interesante notar que el ortólogo de *Mer* en humanos es un gen supresor de tumores conocido como *Neurofibromatosis Type 2 (NF2)* el cual está involucrado en la desregulación de la proliferación celular en patologías tumorales del sistema nervioso central (10). De esta forma, estos resultados invitan a profundizar el conocimiento de esta clase de mutantes, estableciéndose de esta manera el primer paso en la generación de modelos de estudio con perspectivas aplicadas.

La gran variación genética reportada en el presente estudio producto de mutaciones artificiales con efectos mayores sobre el tiempo de desarrollo nos permitieron conocer componentes de diferentes vías de señalización involucradas en la expresión fenotípica del carácter, aunque son poco informativas en relación al nivel de polimorfismo que tienen estos genes en la naturaleza, es decir su variación natural. ¿Los cambios naturales en el tiempo de desarrollo se dan mediante algunos de los mecanismos identificados? En otras palabras, ¿Las diferencias en el tiempo de desarrollo entre especies y/o individuos sometidos a diferentes condiciones ambientales son consecuencia de cambios en alguno de los genes identificados? Como primer paso tendiente a aclarar estas preguntas, actualmente nuestros esfuerzos están puestos en evaluar la existencia de variación genética natural de varios genes individualizados en el presente estudio, con el objetivo de analizar a través de

su patrón de variación la huella de la selección natural. La odisea de la heterocronía continúa.

**5. AGRADECIMIENTOS** Queremos expresar nuestro agradecimiento al revisor quien colaboró de manera significativa con la versión final del presente artículo. Asimismo, a todos los colegas del Laboratorio de Evolución de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Financiación: Universidad de Buenos Aires, CONICET y ANPCyT.

## 6. REFERENCIAS

1. Haeckel E. 1879. The evolution of man: a popular exposition of the principal points of human ontogeny and phylogeny. Appleton and Company.
2. Gould SJ. 1977. Ontogeny and phylogeny. Harvard University Press.
3. Smith KK. 2001. Heterochrony revisited: the evolution of developmental sequences. *Biol J Lin Soc.* 73: 169-186.
4. Garstang W. 1922. The theory of recapitulation: a critical re-statement of the biogenetic law. *J Lin Soc Lond Zool* 35: 81-101.
5. Brigandt I. 2006. Homology and Heterochrony: the evolutionary embryologist Gavin Rylands de Beer (1899-1972). *J Exp Zool. Part B: Mol Dev Evol.* 306B: 317-328.
6. Doynon J, Boivin G. 2005. The effect of developmental time on the fitness of female *Trichogramma evanescens*. *J Insect Science.* 5:4.
7. Hamaratoglu F, Willecke M, Kango-Singh M, Nolo R, Hyun E, Tao C, Jafar-Nejad H, Halder G. 2006. The tumour-suppressor genes *NF2/Merlin* and *Expanded* act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nat Cell Biol.* 8: 27-36.
8. Sambandan D, Yamamoto A, Fanara JJ, Mackay TF, Anholt R. 2006. Dynamic genetic interactions determine odor-guided behavior in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 174: 1349-1363.
9. Shingleton AW, Das J, Vinicius L, Stern DL. 2005. The temporal requirements for insulin signaling during development in *Drosophila*. *Plos Biol.* 3: e 289.
10. Hariharan IK, Bilder D. 2006. Regulation of imaginal disc growth by tumor-suppressor genes in *Drosophila*. *Annu Rev Genet.* 40: 335-361.

## 7. LECTURAS RECOMENDADAS

- Mensch J, Lavagnino N, Carreira V, Massaldi A, Hasson E, Fanara JJ. 2008. Identifying candidate genes affecting developmental time in *Drosophila melanogaster*: pervasive pleiotropy and gen-by-environment interaction. *BMC Dev Biol.* 8:78.
- Carreira V, Mensch J, Fanara JJ. 2009. Body size in *Drosophila*: genetic architecture, allometries and sexual dimorphism. *Heredity* 102: 246-256.
- Moss EG. 2007. Heterochronic genes and the nature of developmental time. *Curr Biol.* 17: 425-434.