



Estimad@s Alumn@s Célula, Genoma y Organismo,

En este segundo envío ustedes ya han reforzado lo que dejamos en la primera guía y actividad.

En la siguiente guía avanzaremos en los conceptos de **diferenciación** e **inducción** celular a inicios del desarrollo embrionario.

También descubrirás que en el inicio de nuestro desarrollo existe un conjunto de **genes** que definen nuestros planos corporales.

OBJETIVO

- Identificar los conceptos de inducción y diferenciación celular a partir de experimentos clásicos.
- Reconocer el concepto de genes homeóticos y su función

INDICADOR DE EVALUACIÓN

- Explican los experimentos de John Gurdon su objetivo y conceptos claves en el desarrollo de la Biología Molecular.
- Relatan en sus propias palabras el experimento de Spemann y Mangol, destacando su importancia e indicando conceptos claves del mismo.
- Reconocen la presencia de genes homeóticos y definen su significado.

Conceptos iniciales

Los conceptos revisados en la guía 1 son fundamentales para entender que desde la fecundación la forma de nuestro cuerpo y órganos se va definiendo. Pero ello no sucede de forma casual, todo está determinado por la información que poseen nuestros genes y por sustancias químicas que actúan en conjunto al momento de la diferenciación. Por esto definiremos conceptos básicos, como que es un gen, estudiado previamente en segundo medio. Por otra parte, la transcripción consiste en transcribir un gen localizado en el ADN para indicarle a la célula la síntesis de una proteína específica que en algunas ocasiones será solo eso, una proteína para ser utilizada en una actividad metabólica de la misma célula, u otra célula. En otras ocasiones, sin embargo, esta proteína podrá dirigir por ejemplo donde se localizará el ojo de una persona o animal. De ahí, que los procesos de transcripción y replicación de la información hereditaria contenida en el ADN, es de vital importancia.

Un **gen** lo definiremos en esta ocasión como un segmento corto de ADN que codifica para la producción de proteínas específicas.

La **transcripción** es la producción del ARNm utilizando un gen como patrón. En este proceso el segmento de ADN de interés, se transcribe formando un ARNm, que luego será leído en el citoplasma por los ribosomas.

Durante el desarrollo, la transcripción genética se regula con precisión, por lo que en cualquier célula, en un momento dado, sólo se emplea o transcribe una porción de sus genes.

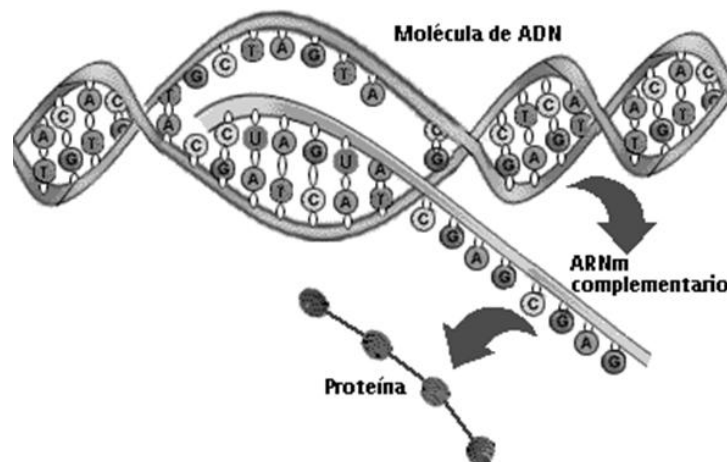


Figura. Esquema simplificado de la transcripción genética. Se revisará con mayor detalle en cuarto medio común

¿Cuándo se comienza a trabajar con los conceptos de la información genética de nuestras células?

Entre 1950 y 1953 **Watson** y **Crick** determinaron como el **ADN** transfería la información hereditaria. Hasta ese momento, saliendo de la segunda guerra mundial y en plena guerra fría se comienza a trabajar con la función del núcleo. Uno de los científicos relevantes en este escenario, fue el científico inglés **John Gurdon** que en **1960** publica los resultados de su experimento con *Xenopus laevis* (rana africana salvaje). El identificó que existían dos tipos de ranas: 1) la línea salvaje silvestre de color verde y la línea albina. Tomó un ovulo de la línea verde y utilizando luz ultravioleta le **destruyó su núcleo**. Tomo el **núcleo** de una célula **intestinal** de la línea albina y transplanto este núcleo en el ovulo anucleado de la línea verde. **El óvulo se desarrolló hasta un renacuajo de color albino.**

Con este experimento John Gurdon demostró que **todas las células de nuestro cuerpo poseen la misma información genética.**

Hoy en día se sabe que el **cigoto** contiene todos los **genes** necesarios para dirigir la construcción del organismo entero; es decir, cada célula contiene todos los **planos genéticos** del organismo

Este experimento se considera la primera clonación que se realizó en nuestra historia científica. Gracias a este experimento y toda su investigación con células madres John Gurdon recibió el Premio Nobel el 2012.

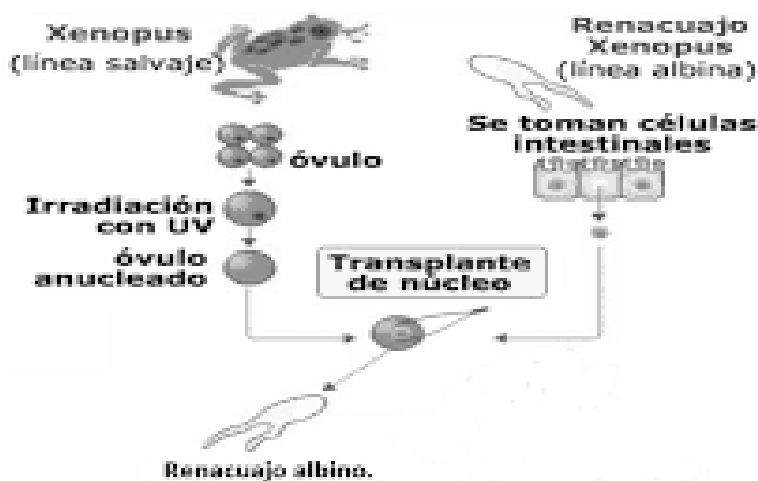


Figura. Experimento de John Gurdon con *Xenopus laevis*.

Para que este ovulo pudiese dividirse y desarrollarse, se debió producir un proceso de **inducción**, **diferenciación** y **desarrollo**. En la **inducción**, células específicas son estimuladas para que sigan una ruta de desarrollo y diferenciación específica (formación de células musculares, óseas etc.). En la **inducción** mensajeros químicos le indican a las células si deben dividirse, diferenciarse o migrar de posición, estos conceptos los desarrollaremos a lo largo de las clases.

La **inducción** en **genética**, es el fenómeno en el cual la presencia de un sustrato inicia la transcripción y traducción de los genes que codifican las enzimas requeridas para su metabolismo. **Inducción** en el **desarrollo embrionario**, es el proceso en el cual un tejido o parte del cuerpo provoca la diferenciación de otro tejido o parte del cuerpo.

Experimento de Hans Spemann y Hilde Mangold

Para comprender estos conceptos, los científicos recurrieron al experimento de **Hans Spemann** y **Hilde Mangold** (Figura siguiente), los que trabajaron con salamandras de diferente pigmentación. Para demostrar que existe inducción en el proceso de desarrollo, ellos consideraron la existencia del **blastoporo** que se forma durante el proceso de **gastrulación**. Ellos **tomaron el blastoporo de una gástrula de una salamandra de un color y lo trasplantaron al lado del blastoporo de otra gástrula**. Como resultado se **obtuvieron dos embriones** de salamandra unidos (**gemelos**), de distinta coloración y demostraron que el blastoporo trasplantado **pudo inducir la formación de un nuevo individuo**. Demostraron la formación de **un segundo eje embrionario** (embrión gemelo), en el sitio del injerto. Todas las **estructuras** estaban compuestas tanto por el **injerto** como por las **células del huésped**.

Spemann y Mangold trabajaron sobre la idea de que aun después de que un embrión muestra signos de diferenciación, éste puede ser dividido por la mitad y cada una produce un embrión completo **hasta cierta etapa de su desarrollo**. Los experimentos de Spemann y Mangold eran básicamente trasplantes de porciones de embriones a otros embriones. Los científicos descubrieron que **si se trasplanta una zona particular del embrión**, la zona donde comienza la gastrulación, se forman **embriones gemelos** y que ninguna otra zona del embrión tiene este **maravilloso** poder al que ellos **LLAMARON INDUCCIÓN**. El tejido trasplantado tenía el efecto de **organizar los tejidos** del hospedador en un segundo embrión y recibió el nombre de **ORGANIZADOR DE SPEMANN**, por su capacidad de organizar a las células vecinas en un embrión casi completo. En 1935, Spemann recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo sobre **inducción embrionaria**.

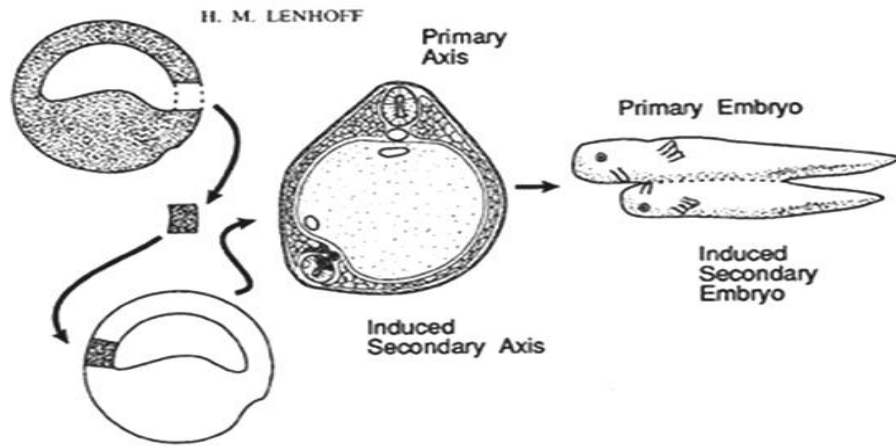


Figure 2. Mangold-Spemann transplantation experiment. Mangold removed the dorsal lip of the blastopore from a donor amphibian embryo (stippled), grafted it to the flank of a host embryo, and thereby induced a secondary axis of polarity in the host that eventually developed into a secondary embryo.

Figura. Experimento de Spemann y Mangold

GENES HOMEÓTICO Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

En palabras simples los **genes homeóticos** son genes que participan en el desarrollo de los organismos y que determinan la identidad de los segmentos o partes individuales del embrión en sus etapas iniciales. Desde el punto de vista molecular, constituyen un grupo de secuencias codificantes de factores de transcripción que participan en numerosos episodios regulatorios de la diferenciación de territorios celulares.

Los genes homeóticos producen **mutaciones homeóticas**, una mutación homeótica provoca la sustitución de una parte del cuerpo por una estructura cuya ubicación normal correspondería a otro sitio (Figura abajo en la página).

Las primeras investigaciones sobre estas mutaciones se hicieron en *Drosophila melanogaster*, mosca de la fruta, que tiene características que la hacen fácil de trabajar en laboratorio. Tiene solo 4 cromosomas y un genoma muy simpl, es fácil de cultivar y manipular en masa en el laboratorio, rápida velocidad de reproducción, gran capacidad para mutar,.

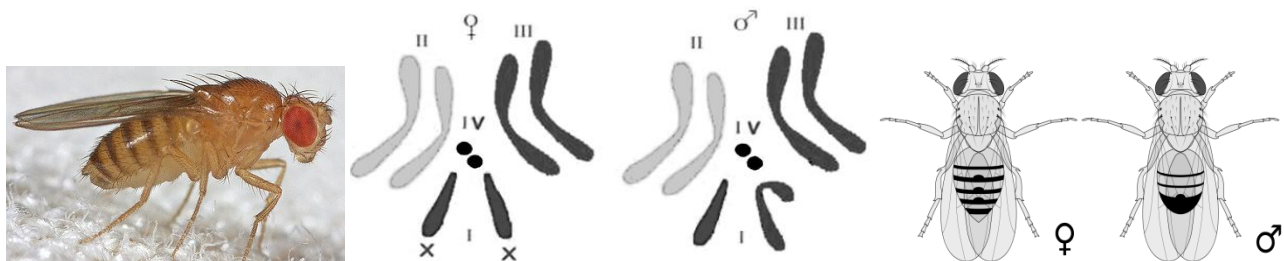
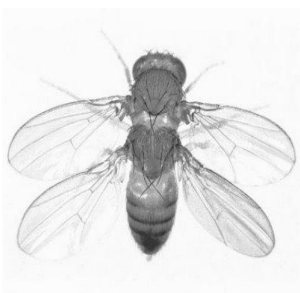


Figura. *Drosophila melanogaster*, cromosomas y esquema de ejemplares machos y hembras.

Video que muestra cultivo y características de *Drosophila melanogaster*
<https://www.youtube.com/watch?v=GTrBwcnIBcU>

La historia de cómo se llega a conocer estos genes homeóticos y experiencias experimentales están muy bien explicadas en el libro *Biología Celular y Molecular* de Pearson (<https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/biologia-celular-y-molecular.pdf>), disponible en formato Pdf en internet.

En *Drosophila melanogaster* se han observado mutaciones homeóticas que han sido el punto inicial para comenzar los estudios en esta área. Por el momento se darán solo dos ejemplos.



Mutante Bithorax



Mutante Antennapedia



Figura. Mutantes **Bithorax** (dos pares de alas) y **Antennapedia** (patas en lugar de antenas) en *Drosophila melanogaster*.

Explicación teórica del proceso

El **desarrollo** es un proceso de cambio progresivo durante el cual un organismo va adquiriendo las formas sucesivas que caracterizan su **ciclo de vida**. El **desarrollo embrionario** se refiere a las etapas más tempranas que definen el fenotipo característico de la especie. **Los procesos que ocurren a nivel celular** no sólo incluyen la proliferación y el crecimiento celular sino también la **diferenciación celular** y la **morfogénesis**. La **diferenciación** es la generación de especificidad celular, es decir, la determinación de estructuras y funciones específicas en distintos fenotipos celulares.

Dentro de cada especie, las etapas de la construcción del embrión se suceden siguiendo un escenario constante. El **programa genético** dirige las etapas del desarrollo, la estructuración del embrión y la diferenciación de los distintos órganos, cuyas células (musculares, células nerviosas etc.) expresan sólo una parte del programa genético completo.

Dos tipos de genes definen la **localización** y el **tipo de órgano** en cada especie. Algunos genes definen la naturaleza del órgano (pata, oído, ojo, etc.) mientras que otro tipo de genes determinan la localización. Antes que la mayoría de las células comience a especializarse, **se establece un plan corporal que define la ubicación de las principales regiones del cuerpo: cabeza, tronco, cola, etc.** Las anomalías que se muestran en las **drosófilas mutantes** afectan sólo a los genes que determinan la **localización de las alas (mutante bithorax)** y las **patas (mutantes Antennapedia)**. Estos genes se llaman genes homeóticos y sus mutaciones son mutaciones homeóticas.

Un **gen homeótico** es un gen que **interviene en el programa de desarrollo** que determina la localización de órganos **a lo largo del eje antero-posterior**. La determinación del eje anterior-posterior (cabeza-cola) del embrión constituye la piedra angular del desarrollo porque proporciona una línea central a lo largo de la cual se desarrollará el resto de las estructuras. Los **genes homeóticos** constituyen una **familia de genes** que determina la forma del cuerpo. **Son genes de posición o selectores de posición** de las **estructuras** que se desarrollan. Expresan su actividad en regiones diferentes del embrión, subdividiendo al embrión a lo largo del eje cabeza-cola en campos celulares con diferentes potenciales de desarrollo, que se transformarán en miembros y otras estructuras. Esta subdivisión del cuerpo embrionario precede a la formación de órganos o estructuras específicos, como se muestra a continuación.

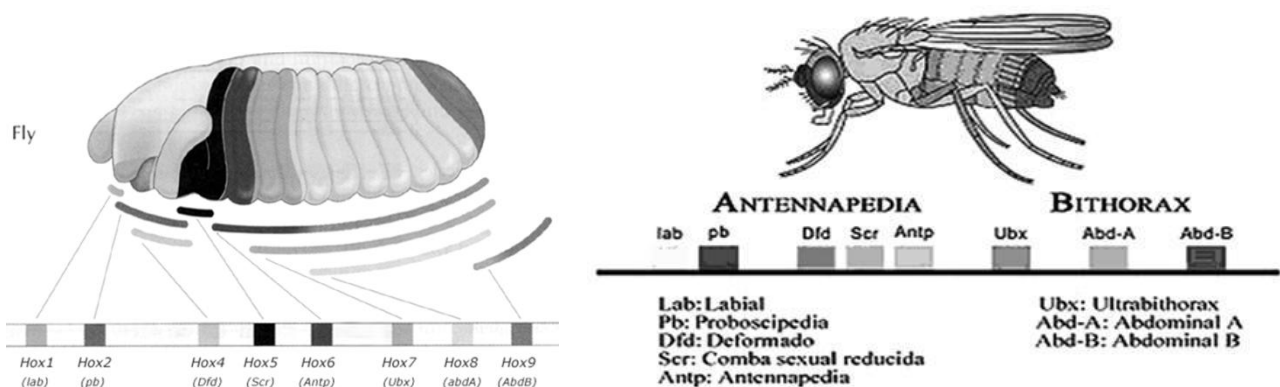


Figura. La primera figura muestra una larva de *Drosophyla* en la cual se notan diferentes colores y abajo indicados los genes Hox (homeóticos) que dirigen el desarrollo de esos segmentos. En la segunda se observa una mosca ya desarrollada y abajo se indica los genes que determinan una mutación Antennapedia y Bithorax.

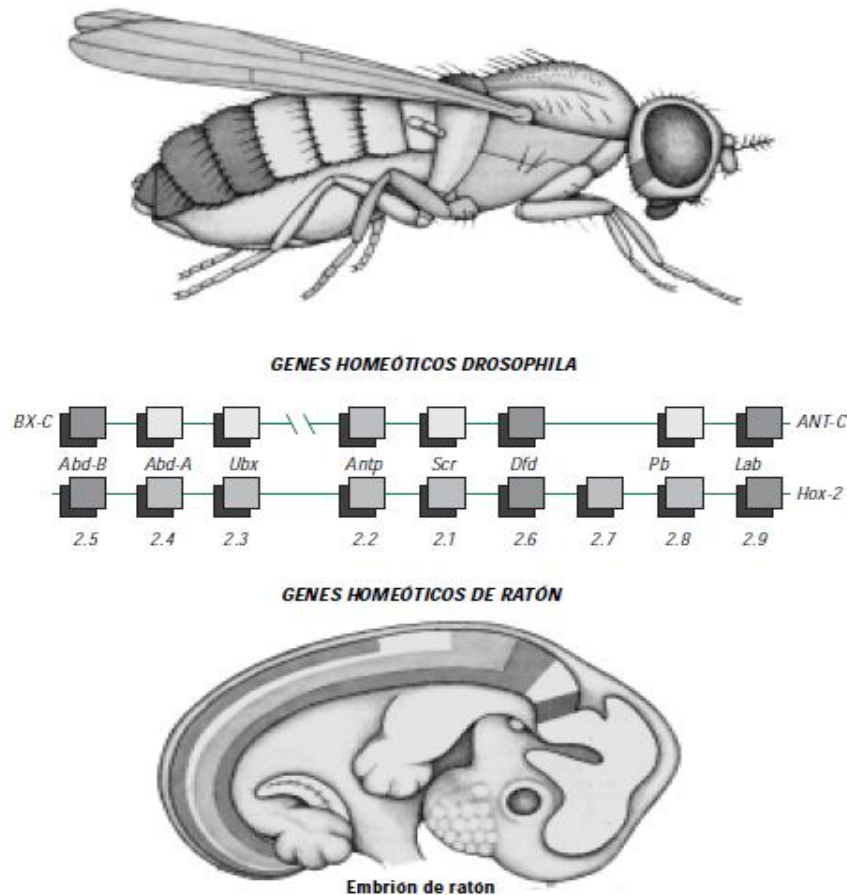
Una mutación homeótica provoca la sustitución de una parte del cuerpo por una estructura cuya ubicación normal correspondería a otro sitio. En las **moscas mutantes bithorax** tienen un **par de alas adicionales** en el sitio donde normalmente debería estar unos pequeños apéndices llamados estabilizadores; las **mutantes Antennapedia** tienen patas adicionales en el lugar donde deberían tener **antenas**.

Se necesitan cientos de genes activos para crear las alas y patas con ubicación normal. **Los genes homeóticos actúan como genes “rectores” o “maestros”**, ya que dirigen la actividad de varios genes subordinados. Por ejemplo, en la drosófila existe **un gen homeótico** que dirige la formación del **ojo**, para lo cual debe regular la expresión de alrededor de los **2500 genes** que codifican a las proteínas que dan estructura y función al ojo. De esta manera **un solo gen homeótico** funciona como un gen maestro capaz de controlar toda la **cascada de eventos** necesarios para el desarrollo de una estructura compleja como el ojo.

El **producto de los genes homeóticos son proteínas reguladoras de genes**. Los genes homeóticos tienen una secuencia muy conservada llamada **CAJA HOMEÓTICA**, que en la proteína da origen a una **región llamada homeodominio**, cuya función consiste en reconocer y unirse a secuencias de ADN en los genes subordinados. Las **PROTEÍNAS CON HOMEODOMINIOS activan o reprimen la expresión de los genes subordinados**.

Los **genes homeóticos inicialmente identificados en la drosófila** han sido encontrados posteriormente en **vertebrados** y en numerosos otros **invertebrados**. Cuando se comparan los genes

homeóticos de la **mosca** con los del **ratón** (Figura abajo) se encuentran grandes **homologías de secuencias** (similitud, semejanza). Esto hace pensar que **durante la evolución los insectos y los vertebrados heredaron genes homeóticos desde un ancestro común**. Esto explicaría el patrón de organización ampliamente difundido que se observa en un gran número de especies, donde los órganos y los aparatos principales aparecen distribuidos en tres ejes de polaridad: el eje antero-posterior, el eje dorso-ventral y el eje derecha izquierda. Esta **organización es compartida por todos los vertebrados**: aves, anfibios, reptiles, oiseaux y mamíferos. **El hecho que estos genes compartan una secuencia llamada caja homeótica (HOMEOBOX) sugiere que el mecanismo que determina la cabeza, el tronco y la cola pueden haber surgido UNA SOLA VEZ en la evolución**. Los genes homeóticos se agrupan en complejos o grupos dentro de un cromosoma. La ubicación de uno de estos genes en un cromosoma tiene una correspondencia con el lugar donde se expresa en el cuerpo. La Figura de abajo, se han marcado los genes con caja homeótica de drosófila y ratón y las regiones del plano corporal que estos genes controlan. En la molécula lineal del DNA, estos genes con cajas homeóticas están **dispuestos en un orden preciso de izquierda a derecha**. Los genes con cajas homeóticas situados a la izquierda de un complejo de estos genes se expresan en las regiones posteriores del cuerpo mientras que los genes situados más hacia la derecha se expresan más cerca de la cabeza. Este es un principio general. Se observa en vertebrados y en la mosca de la fruta. Es decir, en el DNA cromosómico, los genes con cajas homeóticas se disponen en el mismo orden en el que se expresan a lo largo del eje antero-posterior del cuerpo.



ACTIVIDAD

Finalizada la lectura, Responde las siguientes preguntas:

- 1) Explica con tus palabras el experimento de John Gurdon y su importancia.
- 2) Explica la importancia del experimento de Spemann y Mangold. Identifica los conceptos nuevos para ti.
- 3) Una vez que hayas leído comprensivamente la información acerca de los genes homeóticos, defínelo o explícalo en tus propias palabras. indica su función y su impacto en el desarrollo. Investiga en otras fuentes el significado de Caja Homeotica, Homeobox, homeodominio.
- 4) En la próxima guía se les enviará un trabajo de investigación grupal en lo posible. Trata de establecer contacto con compañeros que puedas ubicar por internet.

No olvides, contacta a tu profesora para consultar dudas. lorenavillalo@gmail.com