

Calvin Bridges, uno de los estudiantes de Thomas H. Morgan, observó en 1915 una mutante (conocida como *bithorax*) de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* que le llamó la atención. En dicha mosca los halterios (estructuras necesarias para la estabilización del vuelo) estaban transformados en alas. A este tipo de mutación se le llamó homeótica, esto es, una malformación que sustituye el patrón de una región del genoma, la cual cambia de tal forma que ahora se parece mucho a otra. Las mutaciones homeóticas muestran así que hay genes que pueden controlar las diferentes regiones del genoma que determinan las estructuras de un organismo, por lo que éstas producen considerables transformaciones anatómicas que, en el caso de la mosca, pueden consistir en la formación de alas en lugar de halterios o de patas

Las mutaciones en los genes maternos pueden producir embriones que carecen de una región en particular, en los que algunas regiones son alargadas y en otros duplicadas. Así pues, mutaciones en genes maternos (como *bicoide*) que están involucrados en la determinación anterior, producen larvas que carecen de las estructuras anteriores y mutaciones en genes maternos involucrados en la determinación de la parte trasera (como *nanos*) producen larvas que carecen de las estructuras posteriores. Al iniciar la cascada de regulación, los genes maternos controlan la expresión de genes cigóticos, es decir, de genes que se expresan en el embrión. Los primeros genes cigóticos regulados por los genes maternos son los genes *Gap* (hueco, en inglés), cuyo nombre se debe a que ciertas mutaciones en ellos producen la ausencia de regiones grandes, que

los GENES HOMEÓTICOS y el DESARROLLO de la MOSCA de la FRUTA



en lugar de antenas. Para muchos biólogos, este tipo de transformaciones ha tenido un papel importante en la evolución de nuevos grupos de animales.

La mosca mutante identificada por Bridges fue olvidada por muchos años, y no fue sino hasta 1946, cuando Edward Lewis comenzó a trabajar con el complejo *bithorax*, que nuevamente se le dio importancia al estudio de las transformaciones homeóticas. El trabajo de Lewis mostró que el complejo *bithorax* actúa durante el desarrollo de la mosca determinando el patrón característico de algunas de las estructuras presentes en el individuo adulto. Mostró que estos genes trabajan localmente en grupos de células para regular el establecimiento de dicho patrón de diferenciación. Gracias a este trabajo pionero con genes homeóticos, Edward Lewis obtuvo el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1994.

En *Drosophila* los genes homeóticos están organizados en

pueden comprender varios segmentos del embrión. Estos genes también se regulan a sí mismos y su patrón de expresión corresponde a regiones amplias en el embrión. Por ejemplo el gen *Krüppel* del grupo *Gap*, es regulado por el gen materno *bicoide* en forma dosis dependiente, es decir, la concentración de *bicoide* y del mismo *Krüppel* determinan si éste se expresa o se inhibe.

La expresión de los genes *Gap* divide al embrión de *Drosophila* en bandas transversales que activan la expresión de los siguientes genes en la cascada con un patrón periódico, reminiscencia de la segmentación del embrión. Estos genes son llamados *Pair-Rule* y están divididos en primarios y secundarios; los primarios se expresan primero y después regulan la expresión de los genes secundarios. Un gen de este grupo, de particular interés, es *fushitaratzu* (en japonés: no suficientes segmentos), que tiene un papel fundamental en controlar a los siguientes genes en la cascada.

MARIO ZURITA



Es importante destacar que los genes *Pair-Rule* empiezan a determinar la naturaleza de los diferentes segmentos del embrión.

La acción de los genes *Pair-Rule* y *Gap* activa la expresión de los genes del grupo *Segment Polarity*, que son los siguientes en la cascada. Como su nombre nos dice, estos genes definen los límites y la polaridad de los segmentos, es decir, determinan en cada segmento qué parte es anterior y cuál posterior. El gen *engrailed* de este grupo es el primer gen selector que es activado, y es éste el que regula la compartimentalización y determinación de los linajes celulares. En la mosca hay tres segmentos torácicos y ocho segmentos abdominales; cada uno de estos segmentos sabe cuál es su parte anterior y cuál es la posterior; esto está determinado en cierta medida por las células en las que se expresa o no *engrailed*. La acción conjunta de los genes *Gap*, *Pair-Rule* y *Segment Polarity* modula la expresión de los genes homeóticos.

Es muy importante subrayar que el descubrimiento de esta cascada de regulación en *Drosophila* se debe en gran parte al extraordinario trabajo de Janni Nüsslein-Volhard y Eric Wieschaus, y fue dado a conocer a fines de los setenta cuando trabajaban en el EMBL en Heidelberg.

Por este aporte incomparable recibieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1994.

Los genes homeóticos

Si todos los segmentos de un insecto fueran iguales, con los genes de segmentación sería suficiente para construir un organismo. Sin embargo, los segmentos son distintos y a partir de ellos se desarrollan diferentes estructuras complejas. Así pues, es principalmente por la acción de los genes homeóticos que se determinan los distintos compartimientos en cada región de la mosca. Como ya se mencionó, las mutaciones en los genes homeóticos en *Drosophila* producen fenotipos muy dramáticos. Uno de los ejemplos más significativos es el mutante *Ultrabithorax*, en el cual el metatórax se transforma en mesotórax produciendo una mosca con cuatro alas, algo muy vergonzoso para un díptero. Otra transformación dramática es producida por *Antennapedia*, en la cual en lugar de antenas la mosca tiene un par de patas.

La caracterización molecular de los genes homeóticos es una de las historias más interesantes en la biología del desarrollo y en la biología molecular modernas. No sólo porque permitió conocer la naturaleza molecular de

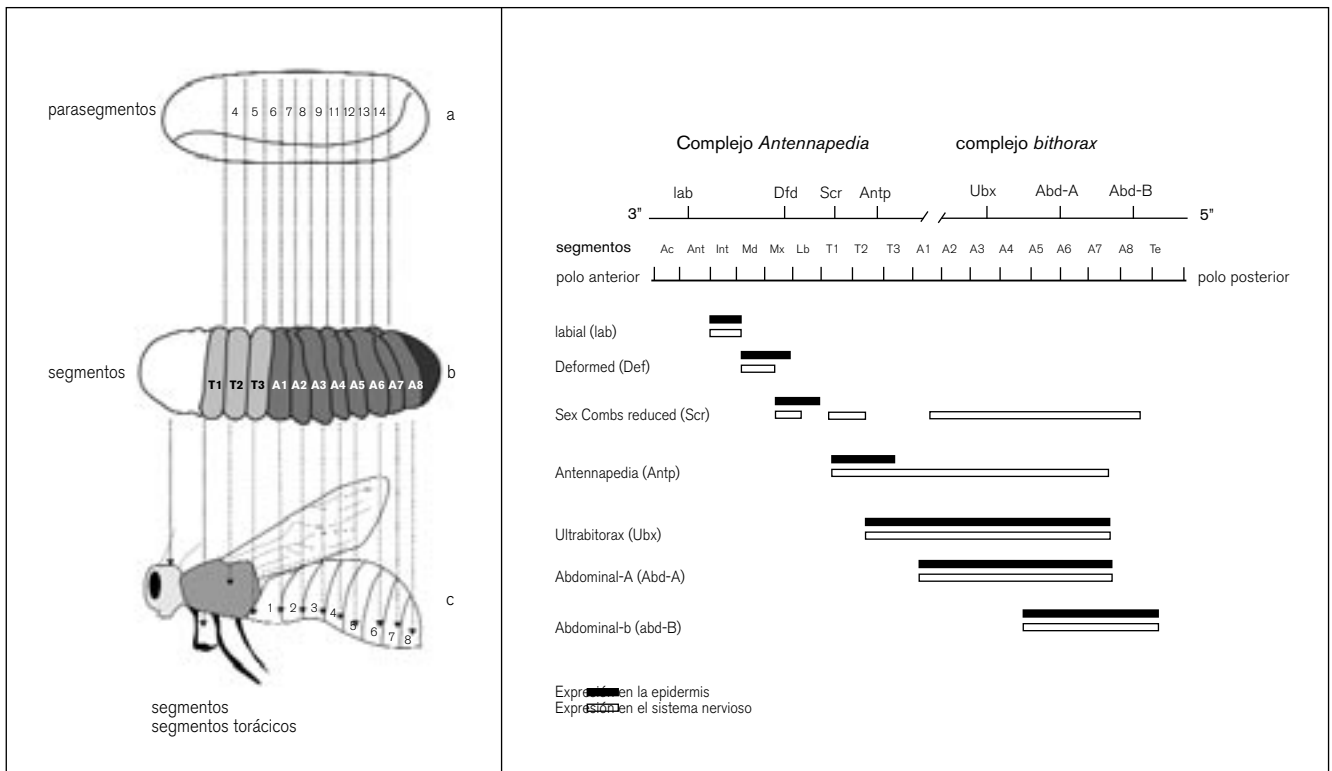
los productos génicos, que al ser afectados provocan las mutaciones homeóticas, sino porque a partir del análisis molecular de estos genes se vio que están presentes también en otros animales, incluido el humano, lo cual significa que han sido preservados a lo largo de la evolución; esto abrió todo un campo de investigación en la biología del desarrollo.

Los genes homeóticos en *Drosophila* se codifican en factores transcripcionales que se encuentran organizados en dos complejos en el tercer cromosoma. El complejo *Antennapedia* contiene cuatro genes homeóticos: *labial*, *Deformed*, *Sex combs reduced* y *Antennapedia*. Los genes del complejo *Antennapedia* especifican las características morfológicas de la epidermis en el desarrollo del sistema nervioso central desde el primer parasegmento hasta el 5 y del 4 al 13. En el caso de los genes del complejo *bithorax*, éstos determinan la identidad morfológica de la epidermis y del sistema nervioso central del parasegmento 5 al 14 (ver cuadro 1). Algo muy interesante es que el orden físico de estos genes es el mismo que el orden de expresión anteroposterior. En otras palabras, entre más hacia 3' esté localizado el correspondiente gen homeótico en el cromosoma, más hacia la parte anterior del organismo es su expresión, y por lo tanto más anteriores son las regiones del cuerpo afectadas por mutaciones en este gen. Esto es conocido como la regla de colinearidad, y fue descrita por Edward Lewis. Esta regla se ha conservado a lo largo de la evolución y se mantiene incluso en los mamíferos. La razón de la colinearidad es desconocida, pero se cree que se debe a que estos conjuntos de genes físicamente cercanos evolucionaron a partir de duplicaciones génicas y posteriores modificaciones, por lo que es posible que sea fundamental en la regulación de los genes homeóticos.

La regulación de la expresión de los genes homeóticos es mediada por múltiples factores en diferentes tipos celulares. En algunos casos como en *Antennapedia* y *Ultrabithorax* la regulación se hace en el nivel postranscripcional.

Como mencionamos anteriormente, la regulación inicial de los genes homeóticos se da por la acción de los genes de segmentación y su transcripción empieza muy temprano, poco después de la formación del blastodermo celular. Asimismo, los genes homeóticos se autorregulan, por ejemplo *Ultrabithorax* activa la transcripción de su propio gen e inhibe la expresión de *Antennapedia*.

La regulación de la expresión genética de los genes homeóticos durante el desarrollo requiere que ésta se mantenga durante el proceso. Así, en cierto momento,



En el desarrollo de *Drosophila* se forman compartimientos que delimitan parasegmentos y segmentos. En el blastodermo celular (a) se aprecia la definición de los parasegmentos en cada región del cuerpo de la futura mosca. A las diez horas de formación, aparecen los segmentos en el embrión (b). Finalmente, en el adulto (c) se distinguen tres segmentos torácicos y ocho abdominales. En este proceso, los genes homeóticos

determinan la formación de los diferentes segmentos del cuerpo de la mosca. En el esquema de la derecha se muestra la manera en que algunos de ellos se expresan en la epidermis (barra negra) y en el sistema nervioso central (barra blanca).

CUADRO 1 PATRÓN DE EXPRESIÓN DE ALGUNOS GENES HOMEÓTICOS

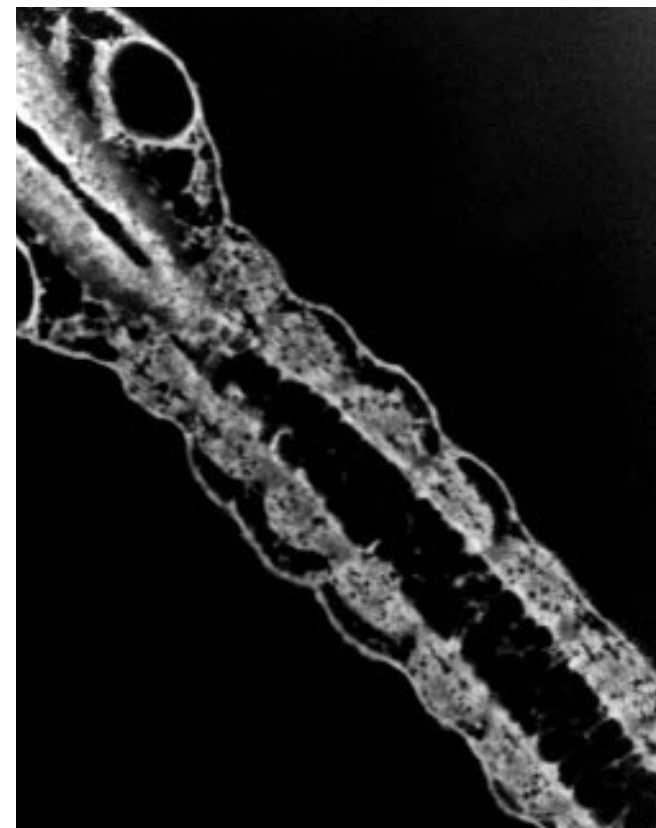
los genes de segmentación se dejan de expresar, pero los genes homeóticos continúan siendo regulados. Esto se debe a la acción de los genes del grupo *Polycomb* y los genes del grupo *Trithorax*. En ambos casos los productos génicos de estos genes actúan al modular la estructura de la cromatina en los sitios de regulación de los genes homeóticos. En el caso de los genes *Polycomb*, reprimen la expresión genética y en el caso de los genes *Trithorax*, mantienen la activación de la transcripción. El estudio de estos genes es en la actualidad uno de los campos más apasionantes para la comprensión de los mecanismos de la regulación de la transcripción durante el desarrollo.

Es importante mencionar que la acción de los genes homeóticos desencadena otras cascadas de regulación de diferentes tipos de genes que, eventualmente, determinan en conjunto que un ala sea ala y esté donde debe estar y que una antena se forme y se localice en la

cabeza de la mosca. Ésta es resultado de la duplicación y divergencia de genes homeóticos, proceso que puede explicar la evolución de los insectos (ver cuadro 2).

La caja homeo

Todos los descubrimientos importantes para la ciencia tienen tras ellos una historia llena de anécdotas y momentos emocionantes. La caja homeo fue descubierta a fines de 1982 de manera simultánea en dos laboratorios. En ambos ocurrió como consecuencia de la clonación de fragmentos del gen *Antennapedia*. En un caso fue Mathew Scott en Estados Unidos y en el otro fueron Bill McGinnis y Michael Levine en el laboratorio de Walter Gehring en Basilea, Suiza. Durante este trabajo se pudo ver que había una región de ADN que estaba presente en todos los genes homeóticos de la mosca. Los detalles de cómo Scott,

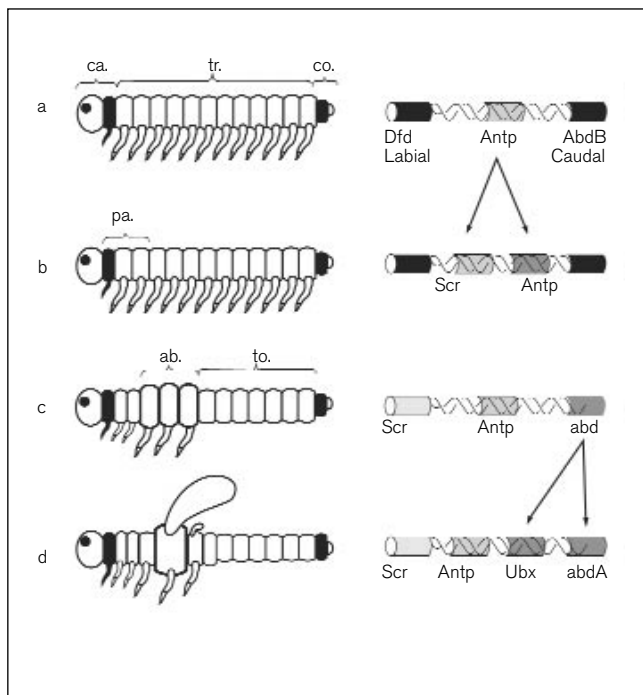


McGinnis y Levine se dieron cuenta de este importante descubrimiento se encuentran en el excelente libro *The Making of a Fly*, escrito por Peter Lawrence.

El análisis molecular de *Antennapedia* y *Ultrabithorax* reveló que ambos genes se codifican en proteínas que comparten una región de sesenta aminoácidos codificados por una secuencia de ADN a la que se le denominó caja homeo. Este dominio fue nombrado homeo por estar presente en todos los genes de los conjuntos de genes homeóticos de la mosca. La caja homeo también se encuentra en genes que no son homeóticos, como en algunos de los de segmentación y en factores transcripcionales que están involucrados en procesos de diferenciación celular en distintos organismos. En otras palabras, durante la evolución la caja homeo ha servido como un módulo para la regulación de otros genes, y no exclusivamente para los homeóticos.

Ciertas proteínas que contiene el dominio homeo están presentes en todas las plantas y animales, y son siempre factores transcripcionales. La estructura tridimensional de este dominio muestra que forma tres hélices α pueden interactuar específicamente con el ADN. La hélice número III es la que hace los contactos principales con el surco mayor del ADN, y es la que se encuentra más conservada en la evolución. Las otras dos hélices posicionan a la III para que pueda hacer los contactos.

La conservación de la caja homeo en otros organismos permitió identificar a los genes homólogos en éstos. En los vertebrados, estos genes se encuentran también organizados en conjuntos y están amplificados. Se encuentran organizados en cuatro conjuntos que son llamados *Hox A*, *B*, *C* y *D*. En mamíferos, también se mantiene el principio de colinearidad y existe una copia equivalente de cada gen homeótico de *Drosophila* en cada uno de los cuatro conjuntos *Hox*. Asimismo, su expresión, al igual que en la mosca, está restringida a ciertas regiones del embrión durante el desarrollo, y la inactivación de algunos de ellos produce fenotipos que son equivalentes a transformaciones homeóticas durante el desarrollo embrionario del ratón. Como en muchos otros casos en la historia de la biología, la mosca mostró el camino para abordar el estudio de un aspecto fundamental del desarrollo en los animales.



Se piensa que los insectos provienen de un ancestro similar a los miriápodos. Así, en el ancestro original solamente se encontraban definidos la cabeza, el tronco y la cola (a). En el ancestro parecido a un miriápodo (b) aparecen unos segmentos que poseen palpos. En el insecto primitivo sin alas (c) el tronco se divide en abdomen y tórax. Posteriormente, cada una de estas regiones es dividida a su vez en segmentos que poseen diferentes estructuras como las alas, y en los dípteros, como *Drosophila* (d), los halterios (a diferencia de los demás artrópodos que poseen otro par de alas en su lugar). En este proceso, las modificaciones de los diferentes segmentos del cuerpo de los insectos pueden haber sido provocadas por la duplicación de genes homeóticos y su posterior divergencia funcional, como se muestra en la figura de la derecha, en donde se señalan los posibles genes similares a los actuales, con los nombres de estos últimos.

CUADRO 2 EVOLUCIÓN DE DROSOPHILA

complejos y su función y regulación durante el desarrollo es asimismo complicada. Para entender cómo funcionan estos genes es importante conocer cómo se establece la segmentación durante la embriogénesis de la mosca, debido a que es a partir de la regulación de los genes de segmentación que se establece la expresión de los genes homeóticos.

Inicialmente, el huevo fecundado de *Drosophila* realiza una serie de divisiones nucleares sin división celular (13 divisiones mitóticas), formando una estructura denominada sincicio. A este estadio se le conoce como blastodermo sincicial. Después, los núcleos (alrededor de 6 000) migran a la periferia del embrión. En este punto ocurre una invaginación de la membrana plasmática que separa a cada uno de los núcleos, con lo que se genera una monocapa de células llamada blastodermo celular. El blastodermo sincicial del embrión de *Drosophila* es una gran célula multinucleada en la que todos los núcleos se pueden comunicar entre si por medio de factores transcripcionales y otros factores efectores de rutas específicas de señalización celular.

La determinación de los ejes embrionarios se lleva a cabo por medio de una cascada de regulación de genes que establecen las coordenadas para formar las diferentes regiones del embrión. Durante la formación del huevo, la ovogénesis, son expresados varios genes cuyos productos son almacenados y distribuidos de manera específica en el futuro embrión. En algunos casos, el producto se deposita como la proteína, y en otros como el ARN mensajero que posteriormente es traducido, durante la embriogénesis temprana. La localización específica del producto génico es fundamental para su función; por ejemplo, el producto de un gen como

el denominado *bicoide* que está involucrado en la determinación de la parte delantera del embrión, se localiza en la misma parte anterior. A estos genes se les conoce como genes de efecto materno.



Mario Zurita
 Instituto de Biotecnología,
 Universidad Nacional Autónoma de México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
 Lawrence P. A. y G. Struhl. 1996. "Morphogens, Compartments and Pattern: Lessons from *Drosophila*?", en *Cell*, 85, pp. 951-961.
 Lawrence P. A. 1992. *The Making of a Fly*. Londres, Blackwell Scientific Publications.

Mann, R. y G. Morata. 2000. "The Developmental and Molecular Biology of genes that subdivide the body of *Drosophila*", en *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 16, pp. 243-271.

IMÁGENES
 Ariel Ruiz i Altaba. P. 33: Gusano nemátodo *Caenorhabditis elegans* adulto, de más de 37 horas, moviéndose en una caja de Petri a través de un sembrado bacteriano reciente, Nueva York, 1999; p. 34: distribución de antígenos específicos para

músculo y tejido nervioso en dos embriones de rana *Xenopus laevis* de 28 horas, con la cabeza de cada uno de ellos encarada a la yema de la cola del otro, Nueva York, 1991; raíz primaria de una plántula de *Arabidopsis thaliana* de 15 días, doblándose, Ciudad de México, 1999. P. 35: figura tomada de Lewin, B. 1987. *Genes III*. John Wiley, P. 36: Ariel Ruiz i Altaba, renacuajo *Xenopus laevis* de 2 días, sección a través del cerebro, vesículas óticas y músculos segmentados del tronco, Cambridge, 1989. P. 37: figura tomada de Gilbert, S. F. 2000. *Developmental Biology*. Portland,