

Cápsulas del



tiempo

Un recorrido histórico sobre los genes homeóticos

A historical journey on homeotic genes

Ana María Buitrago-Robayo*
Edwin Albeiro Aristizabal-Franco

Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá,
Colombia.

*Autor para la correspondencia:
anambuitrago@gmail.com

Resumen

Los genes homeóticos son los primeros activadores de la cascada de genes que intervienen en la formación y distribución embrionaria y anatómica de los seres vivos. Su descubrimiento en 1894, ha conllevado a innumerables avances en: el estudio de la organogénesis, el análisis evolutivo e investigaciones biomédicas. Con la cantidad de hitos y aportes históricos que se han descrito desde el hallazgo de estos genes reguladores, el presente artículo sintetizó y diseñó una línea de tiempo tanto conceptual como gráfica sobre la historia de estos genes; citando los acontecimientos más relevantes entre 1894-1995 y los autores que lo hicieron posible.

Palabras clave: Genes homeóticos, *Drosophila melanogaster*, mutación.

Summary

Homeotic genes are the first activators of the gene cascade that intervene in the formation and embryonic and anatomical distribution of living beings. Their discovery in 1894 has led to innumerable advances in: the study of organogenesis, evolutionary analysis and biomedical research. With the number of milestones and historical contributions that have been described since the discovery of these regulatory genes, this article synthesized and designed a conceptual and graphic timeline on the history of these genes; citing the most relevant events between 1894 and 1995 and the authors who made it possible.

Keywords: Homeotic genes, *Drosophila melanogaster*, mutation.

El estudio de lo desconocido ha conllevado a inigualables experimentos para demostrar la verdad detrás de ellos, la formación de los seres vivos o la biología del desarrollo es uno de los campos más complejos y diversos que tiene la ciencia. El hecho de comprender como funcionan y se desarrollan los organismos, nos permite descifrar un poco más los enigmas de la vida, saber cómo las células pluripotentes o células madre del embrión se diferencian y organizan para formar órganos, sistemas e individuos, nos brinda el conocimiento necesario para entender los sistemas vivos y como poder de alguna forma, diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades o patologías relacionadas al desarrollo de los organismo, y en mayor medida el estudio del ser humano.

Hoy en día, el conocimiento que se tiene sobre la embriología y la organogénesis permite a múltiples científicos e investigadores avanzar en el tratamiento y diagnóstico de malformaciones congénitas y cánceres relacionados con rutas de señalización que regulan el desarrollo de los órganos. Entender que genes intervienen en la formación de los órganos ha sido clave para diseñar estrategias en medicina regene-

rativa, terapia celular y avances en bioingeniería.

Una buena aproximación para la organogénesis es comprender la historia de los genes homeóticos, ya que estos son considerados como los genes maestros de la biología del desarrollo. El hallazgo de estos genes revolucionó la ciencia de su época, demostrando que un solo gen puede controlar la identidad de segmentos corporales en los individuos. En este artículo, se narrarán de forma cronológica los hitos históricos más importantes que permitieron el avance conceptual de estos genes y su relevancia en la formación de organismos complejos por ejemplo en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (Figura 1). Al final de este manuscrito se encuentra una línea del tiempo tanto conceptual como gráfica sobre los hechos históricos más relevantes (Figura 2).

En el año 1894, William Bateson un zoólogo británico, publicó un catálogo relacionado con las malformaciones en diferentes animales y plantas, en el que abordó los segmentos que conforman el cuerpo de los insectos, catalogando las porciones semejantes entre sí, por ejemplo, los insectos

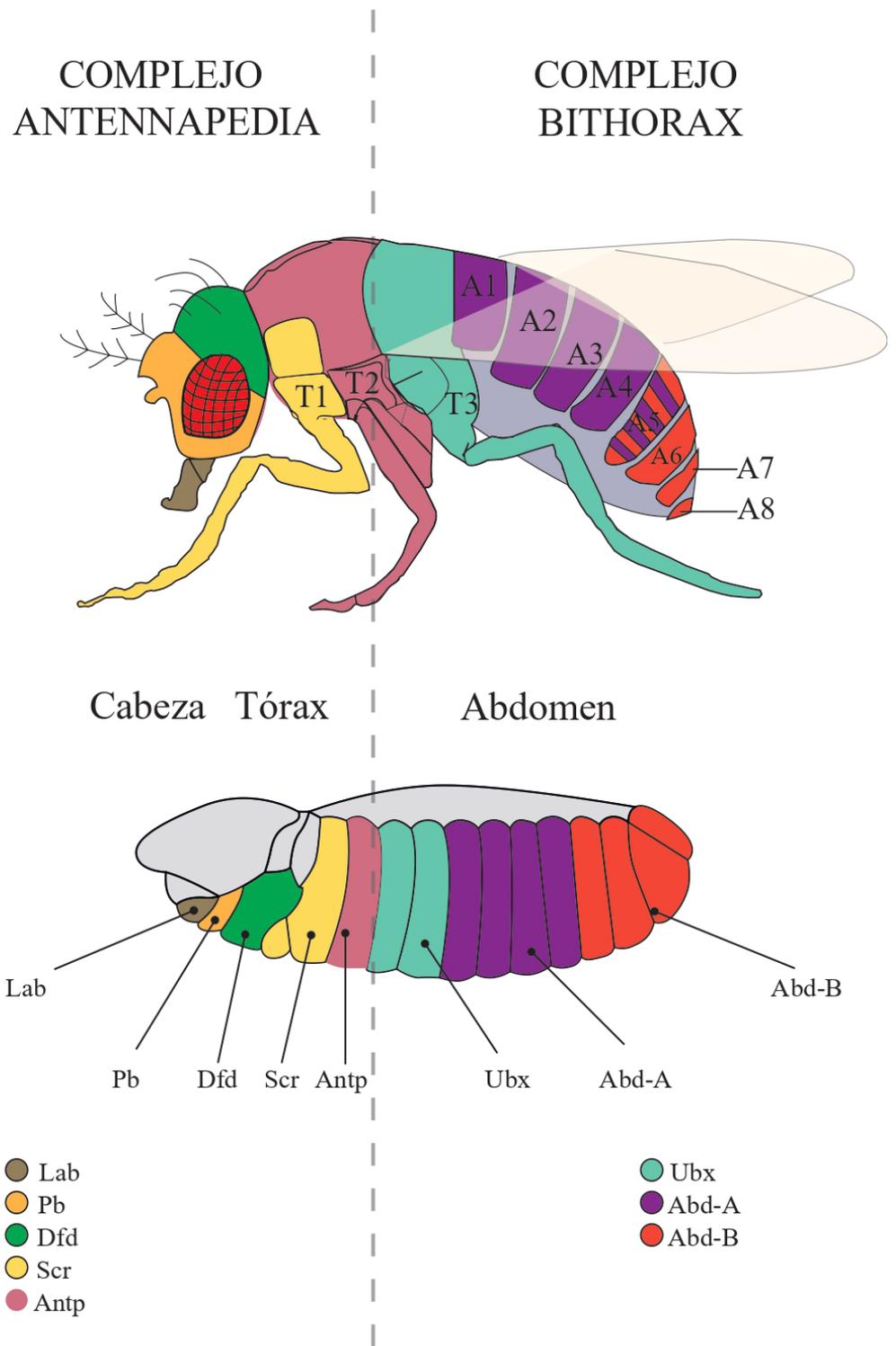


Figura 1. Complejos reguladores durante el desarrollo embrionario de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, y la forma en que se expresa cada uno en la mosca adulta. La mosca se divide en tres regiones: Cabeza, Torax (con tres regiones T1, T2 y t3) y Abdomen (dividido en 8 segmentos abdominales A1 - A8). El complejo Antennapedia, presenta los genes que forman la región anterior de la mosca (cabeza y primeros segmentos): Labial (Lab), Proboscipedia (Pb), y Deformado (Dfd). El complejo Bithorax, presenta los genes que forman la región posterior de la mosca (siguientes segmentos y Abdomen): Peines sexuales reducidos (Scr), y Antennapedia (Antp), Ultrabithorax (Ubx), Abdominal A (Abd-A), y Abdominal B (Abd-B).

mostraban variaciones morfológicas de sus segmentos torácicos que tomaron características estructurales de segmentos abdominales, nombrando este fenómeno como «transformaciones homeóticas» [1].

Tiempo después (1901) se introdujo en el campo de la biología un nuevo término «mutación», gracias a Hugo de Vries, un botánico neerlandés, quien en su libro «teoría de la mutación» propone que las transformaciones de especies en otras ocurren por grandes saltos denominados mutaciones y que no es el mendelismo quien justifica estas transformaciones [2].

W. Johannsen, genetista danés, implementó por primera vez la palabra «gene» en 1902 y propuso usar este término para nombrar los elementos que determinan las características de los organismos y que se encuentran presentes en los gametos, es decir en células sexuales [2].

En 1905, Cuénot realizó uno de los primeros aportes sobre «genes letales» término utilizado hasta la actualidad para definir genes que causan la muerte de un organismo antes de que pueda reproducirse; al cruzar ratones amarillo x amarillo, observó que le fue imposible obtener ratones amarillos homocigotos dominantes (AA) y recesivos (aa), es decir que sus dos alelos fueran iguales, pues, aunque se obtuvieron algunos ejemplares, estos siempre eran heterocigotos (Aa), es decir individuos que presentan dos alelos diferentes. [3]. Cinco años después, Castle y Little, indicaron una proporción de 2:1, al obtener 800 ratones amarillos y 345 no amarillos, sumados a los datos de Cuénot, comprobaron que se formaban homocigotos amarillos, pero morían antes de nacer. Es decir, el gen para color amarillo era dominante para el color del pelo, pero también tenía un efecto letal recesivo, dando como explicación que los ratones amarillos son siempre heterocigotos porque los homocigotos mueren en fase

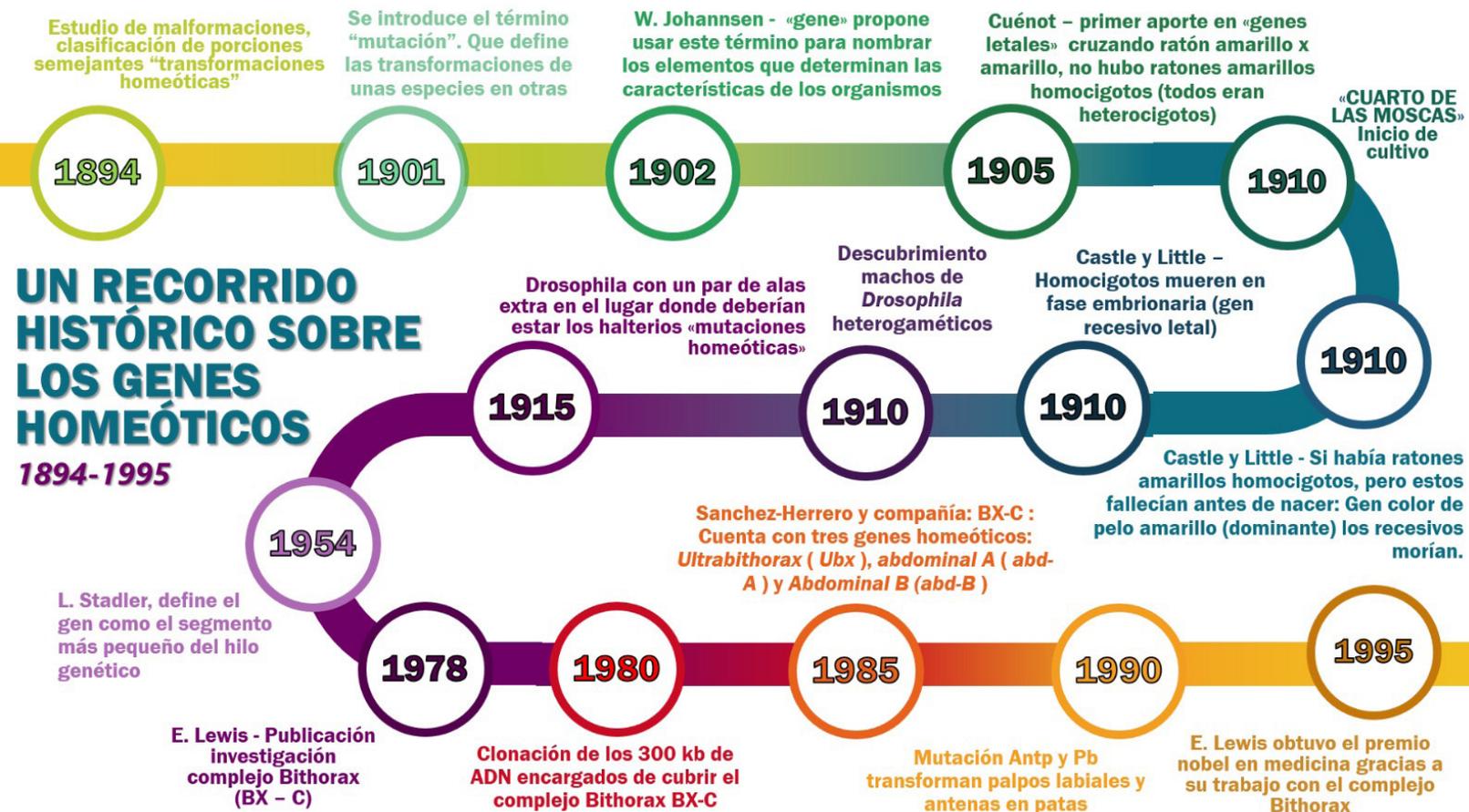


Figura 2. Esquema de los complejos de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.

embrionaria. Por tanto, el alelo que produce color amarillo es dominante respecto al color y recesivo con relación al efecto letal [3].

En el mismo año, se inició el cultivo de la mosca de fruta *Drosophila Melanogaster* en la universidad de Columbia, el cual duró alrededor de 17 años. En lo que se denominó como «el cuarto de las moscas», se observó que los machos generaban gametos que contienen distintos tipos de cromosomas sexuales, confirmando una propiedad de organismos heterogaméticos [3].

En 1915, se encontró una mosca con un par de alas extra en el lugar donde deberían estar los halterios (estructuras que brindan estabilidad en el vuelo), mutación que sustituye el patrón de una parte del genoma y su expresión fenotípica [4]. Al ser tan utilizada la mosca de la fruta en experimentos mutagénicos, genéticos y descriptivos, Morgan nombró a *Drosophila melanogaster* como el modelo animal en genética, debido a diversas mutaciones, las cuales recibieron el nombre de «mutaciones homeóticas» [1].

En 1954, Lewis Stadler, define el gen como el segmento más pequeño del hilo genético [2], posteriormente en 1978, Edward Lewis publica un trabajo sobre su investigación en el complejo Bithorax (BX-C) analizando un conjunto de mutaciones de *D. melanogaster* las cuales afectan la identidad de regiones como: el tercer segmento torácico y ocho segmentos abdominales [5].

En la década de los 80's se da por primera vez la replicación de los 300 kb de ADN encargados de cubrir el BX-C [5], para el año 1985 Sanchez-Herrero y colaboradores, presentaron el primer análisis del BX-C, indicando que se subdivide en tres genes homeóticos principales: Ultrabithorax (Ubx), Abdominal A (abd-A) y Abdominal B (abd-B), los cuales juegan un papel vital en el desarrollo anatómico del tórax posterior, el abdomen y los genitales del individuo [6].

El complejo Antennapedia (ANT-C), es el

otro complejo de genes homeóticos que tiene *Drosophila melanogaster* y es el encargado de controlar y dirigir el desarrollo de los segmentos que forman la cabeza y el tórax anterior [7]. Además, estos genes desencadenan la activación de otros genes en cascada, lo que regula específicamente cada segmento del individuo, como el correcto desarrollo de las antenas y su ubicación espacial en la cabeza del organismo [4].

En 1990, se demuestra que en el complejo Antennapedia (ANT-C) mutaciones en: a) El gen Antennapedia (Antp), transforma las antenas de las moscas en las segundas patas torácicas. b) El gen Proboscipedia (Pb) transforma los palpos labiales en las primeras patas torácicas, esclareciendo que los segmentos afectados durante la formación del embrión reflejarán la mutación en la mosca adulta.

Las investigaciones en función de los genes maestros relacionados con *D. melanogaster* se agrupan en dos grandes complejos: el ANT-C y el BX-C, quienes se encargan de activar los genes homeóticos encargados de dirigir la formación del individuo. El embrión presenta segmentos que a su vez se subdividen en varias regiones, en estas, se activan genes específicos que permiten el desarrollo y ubicación correcta de las estructuras y órganos a formarse, por ejemplo, la correcta ejecución del gen Ubx que permite la formación y localización del tercer par de patas (Fig. 1) [7].

Cabe destacar que Edward Lewis obtuvo el premio nobel en medicina gracias a su trabajo con el BX-C en el año 1995 [4].

Como se pudo observar a lo largo de este artículo, el conocimiento sobre los genes homeóticos ha experimentado un avance continuo, la acumulación de estudios, experimentos, hipótesis y teorías han permitido llegar a lo que hoy sabemos sobre estos genes reguladores. El descubrimiento de estos representó un hito fundamental en la biología moderna, ya que revolucionó nuestra comprensión sobre cómo se organiza y desarrolla el cuerpo de los seres vivos. Demostrando que un solo conjunto

de genes altamente conservados y específicos pueden controlar la identidad y organización de los segmentos corporales, dirigiendo el desarrollo anatómico, tanto en insectos como en vertebrados. Agregando, que la información que se tiene sobre estos genes maestros presenta un impacto directo en la medicina, ayudando a descifrar malformaciones congénitas y promoviendo avances en campos como la biología evolutiva del desarrollo y la medicina regenerativa. **iBIO**

Referencias

- [1] Curtis, H., Barnes, S., Massarini, A., & Schnek, A. (2008). *Curtis Biología* (7.a ed.). Panamericana. <http://www.curtisbiologia.com/d1894>
- [2] Barahona, A. R. (1994). Gene y mutación: una revisión histórica. *Llull: Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*, 17(32). <https://dialnet.unirioja.es/revista/1511/A/1994>
- [3] Sturtevant, A. H. (1965). *A history of genetics*. (1.a ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press. https://www.unioviado.es/esr/pp/una_historia_de_la_genetica.pdf
- [4] Zurita, M. (2002). Los genes homeóticos y el desarrollo de la mosca de la fruta. *Ciencias*, 65(1). <https://www.revistacienciasunam.com/en/88-revistas/revista-ciencias-65/777-los-genes-homeoticos-y-el-desarrollo-de-la-mosca-de-la-fruta.html>
- [5] Maeda, R. K., & Karch, F. (2006). The ABC of the BX-C: the bithorax complex explained. *Development*, 133(8). <https://doi.org/10.1242/dev.02323>
- [6] Sánchez-Herrero, E., Vernós, I., Marco, R., & Morata, G. (1985). Genetic organization of *Drosophila* bithorax complex. *Nature*, 313. <https://doi.org/10.1038/313108a0>
- [7] Kaufman, T. C., Seeger, M. A., & Olsen, G. (1990). Molecular and Genetic Organization of The Antennapedia Gene Complex of *Drosophila melanogaster*, 27(1). [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(08\)60029-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(08)60029-2)