

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

Fundamentos de Genética
Grado en Bioquímica
Universidad de Granada

Prof. Ángel Martín Alganza (ama@ugr.es)
Departamento de Genética

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

Desarrollo: determinación y diferenciación

Desarrollo Proceso por el que una única célula (zigoto) se divide en muchas células que se organizan en una unidad cohesionada, un individuo adulto

Totipotencia Capacidad celular de diferenciarse en cualquier tipo

Determinación Fijación destino de desarrollo específico de la célula

Diferenciación Proceso por el que una célula alcanza su forma y función finales

Desarrollo Obtención estado diferenciado por todas las células

- Hipótesis de la actividad génica variable
 - Cada célula tiene un genoma completo
 - La transcripción diferencial controla diferenciación y desarrollo

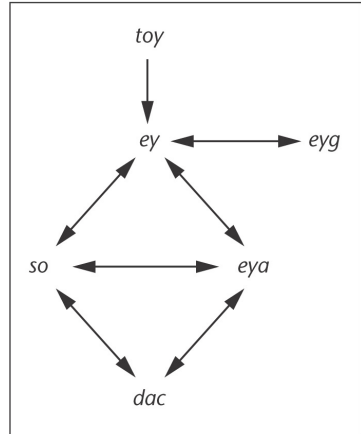
El gen *eyeless* de *Drosophila*

forma parte de una red génica que controla la formación del ojo

(a)



(b)



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Genes humanos y de *Drosophila* para la formación del ojo se han conservado a lo largo de la evolución y están en todos los animales

TABLE 23.1

Vertebrate Gene	<i>Drosophila</i> Homolog	Expression in Vertebrate Eye	Loss of Function
<i>Pax6</i>	<i>eyeless</i> , <i>twin of eyeless</i>	Lens placode, optic vesicle	Aniridia (human), <i>small eye</i> (mouse)
<i>Bmp4</i>	<i>dpp</i>	Optic vesicle, head ectoderm	No lens (mouse)
<i>Bmp7</i>	<i>60A</i>	Optic vesicle, head ectoderm	No lens (mouse)
<i>Eyal</i>	<i>eyes absent</i>	Periopic mesenchyme, weak lens expression	No eye phenotype (human) or (mouse), some human mutations lead to cataracts and anterior defects
<i>Six3</i>	<i>sine oculis</i>	Lens placode, optic vesicle	Very small eyes (human)
<i>Optx2</i>	<i>optix</i>	Optic vesicle	No eyes (human)
<i>Dach1</i>	<i>dachshund</i>	Optic vesicle	*n.d.

*n.d., not determined

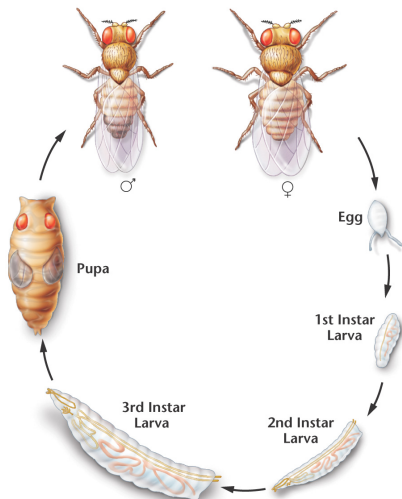
Source: Wawersik, S. and Maas, R.L. 2000. Vertebrate eye development as modelled in *Drosophila*. *Hum. Mol. Genet.* 9:917-925, Table 1, p. 921.

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

Ciclo de vida de *Drosophila*

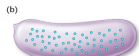


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

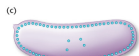
Estadios iniciales del desarrollo de *Drosophila*



Diploid zygote nucleus is produced by fusion of parental gamete nuclei.



Nine rounds of nuclear divisions produce multinucleated syncytium.



Nuclei migrate to outer surface



Pole cells form at posterior pole (precursors to germ cells).
Approximately four further divisions take place at the cell surface.



Nuclei become enclosed in membranes, forming a single layer of cells over embryo surface.

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

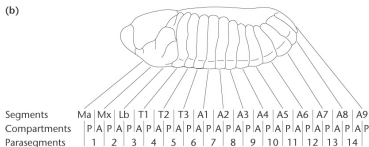
Segmentación en *Drosophila*

dirigida por los patrones de expresión de varios genes embrionarios

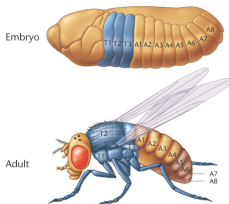
(a)



(b)

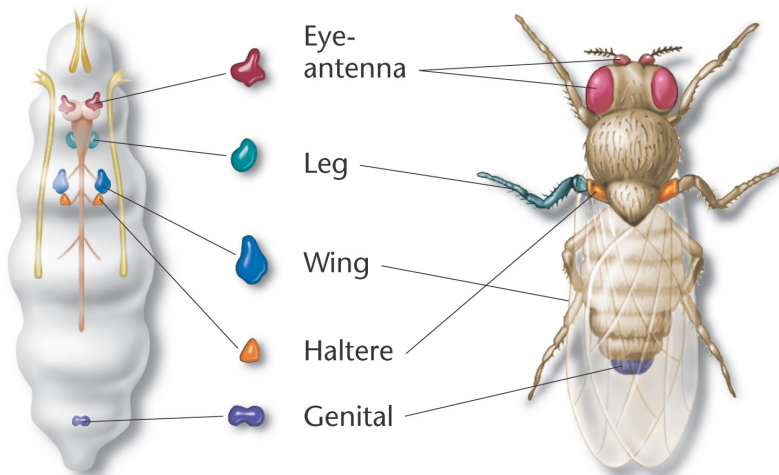


(c)



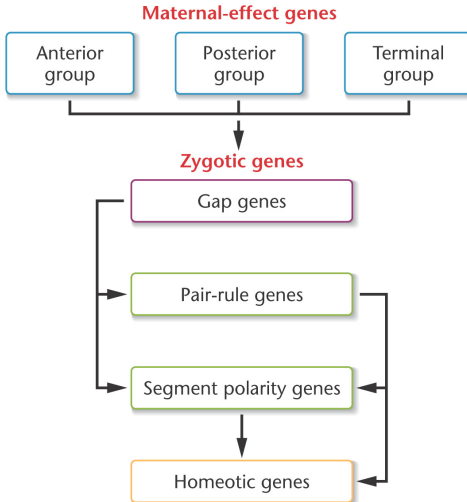
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Discos imaginales en larva de *Drosophila*



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

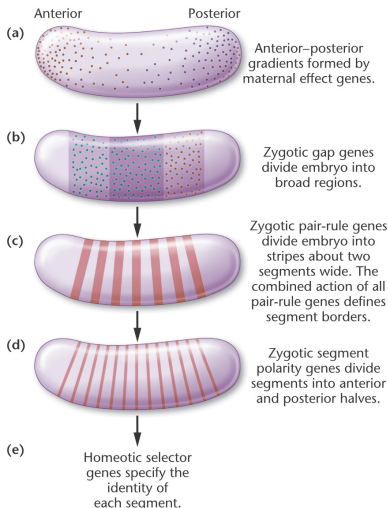
Genes del plan corporal segmentado de *Drosophila*



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Restricción progresiva de destinos celulares

Efecto materno, genes zigóticos gap, de regla par, polaridad de segmentos, homeóticos



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

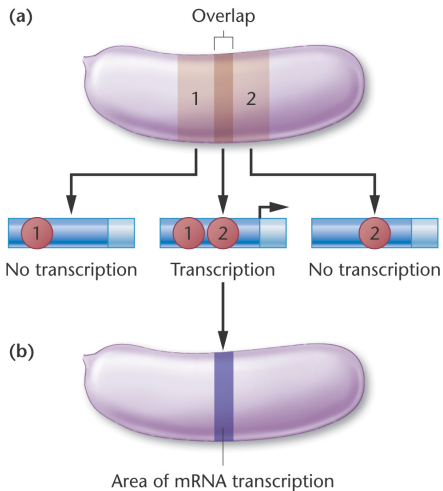
TABLE 23.2

SEGMENTATION GENES IN
DROSOPHILA

Gap Genes	Pair-Rule Genes	Segment Polarity Genes
<i>Krüppel</i>	<i>hairy</i>	<i>engrailed</i>
<i>knirps</i>	<i>even-skipped</i>	<i>wingless</i>
<i>hunchback</i>	<i>runt</i>	<i>cubitus interruptus^D</i>
<i>giant</i>	<i>fushi-tarazu</i>	<i>hedgehog</i>
<i>tailless</i>	<i>odd-paired</i>	<i>fused</i>
<i>buckebein</i>	<i>odd-skipped</i>	<i>armadillo</i>
	<i>sloppy-paired</i>	<i>patched</i>
		<i>gooseberry</i>
		<i>paired</i>
		<i>naked</i>
		<i>disheveled</i>

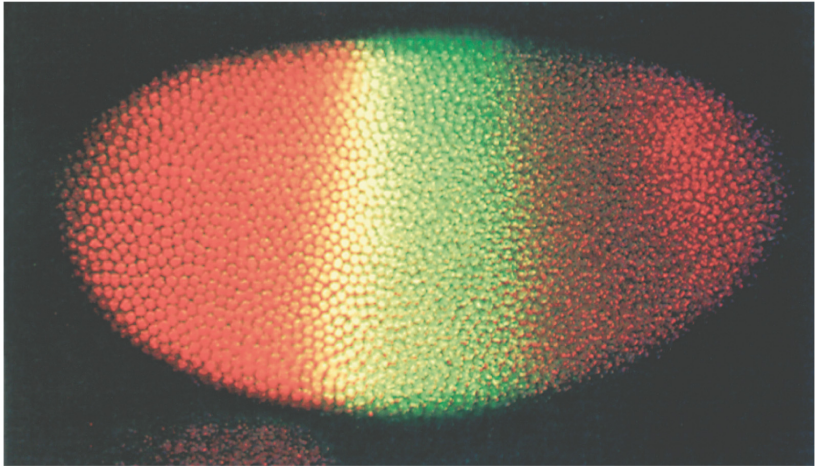
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Nuevos patrones de expresión génica al solaparse regiones que contengan dos productos génicos diferentes



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

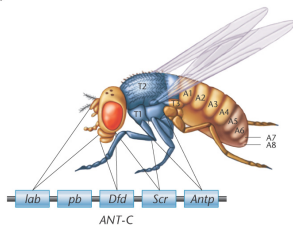
Expresión de varios genes gap en embrión de *Drosophila*



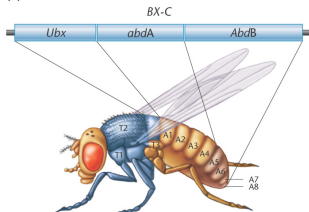
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Genes homeóticos del complejo *Antennapedia* y *Bithorax*

(a)



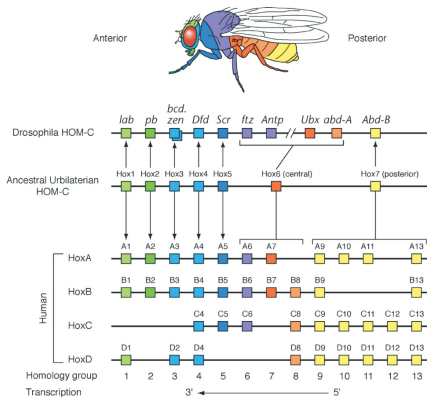
(b)



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Organización y patrones de expresión de genes *hox*

Se observa un alto grado de conservación a lo largo de la evolución

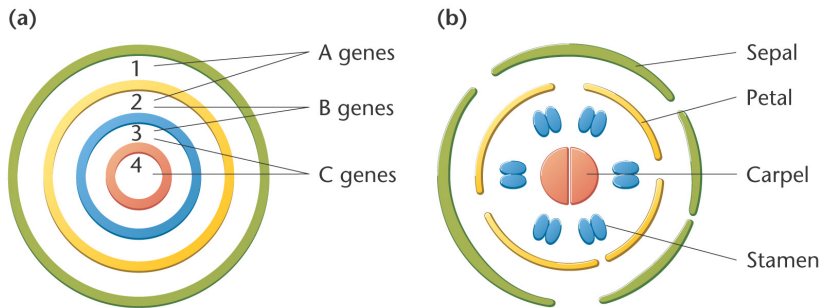


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

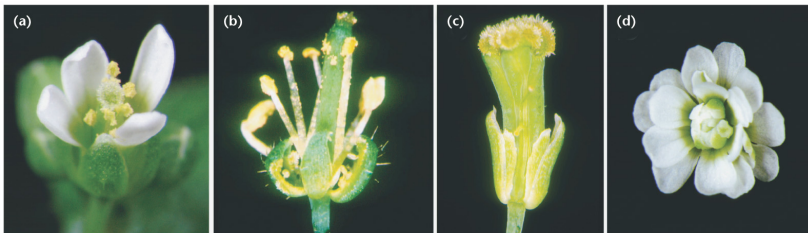
- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

Disposición de las células en el meristemo floral y de los sépalos, pétalos, estambres y carpelos en la flor madura



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Algunos mutantes homeóticos en *Arabidopsis*



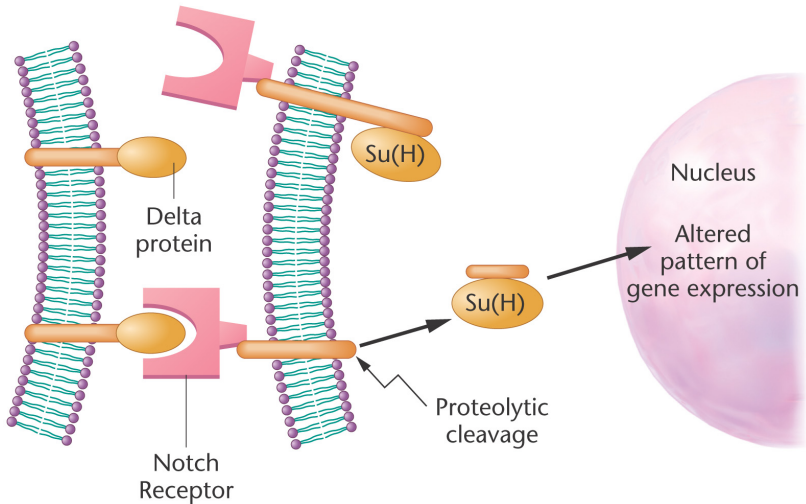
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo**
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

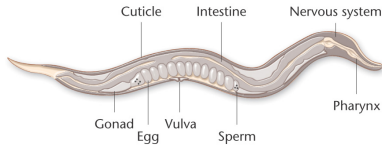
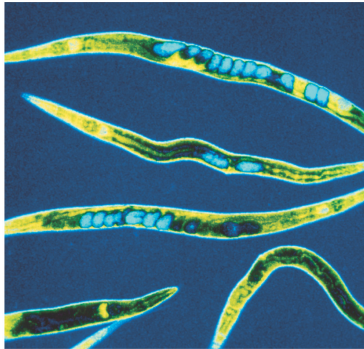
Sistema de señalización Notch

La unión de Delta a Notch dispara la activación de la transcripción génica



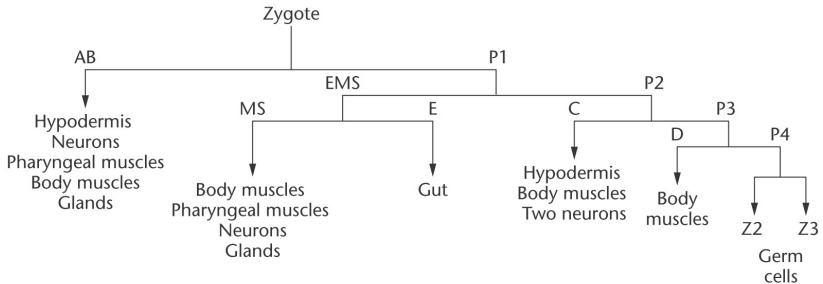
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Caenorhabditis elegans adulto



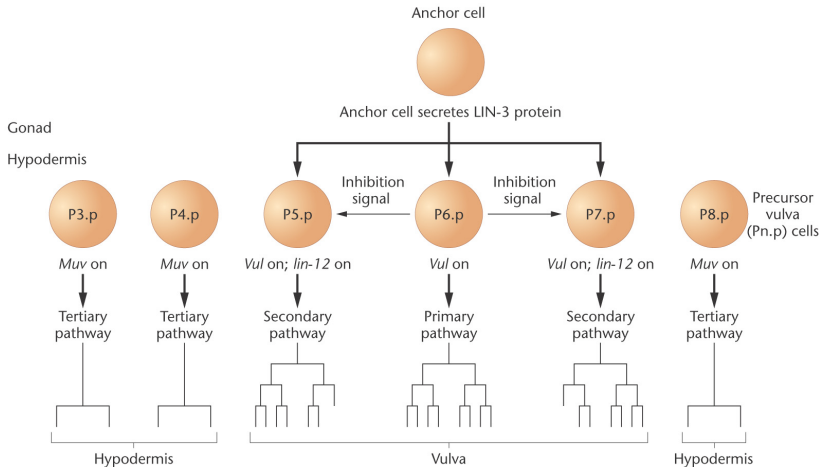
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Esquema del linaje celular ramificado de *C. elegans*



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Determinación del linaje celular en la formación de la vulva mediante la interacción célula a célula a varios niveles



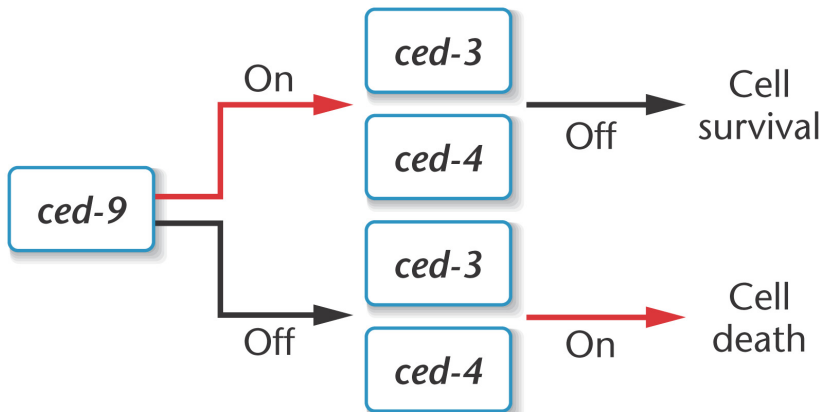
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

Ruta genética que controla la muerte celular (apoptosis)

El gen *ced-9* actúa como un conmutador binario



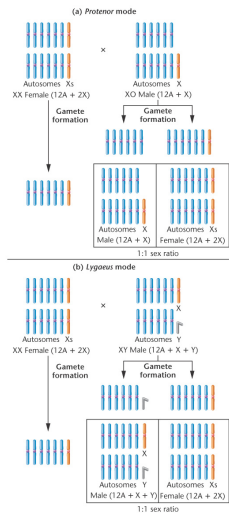
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual**
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

Regulación cromosómica de la determinación del sexo

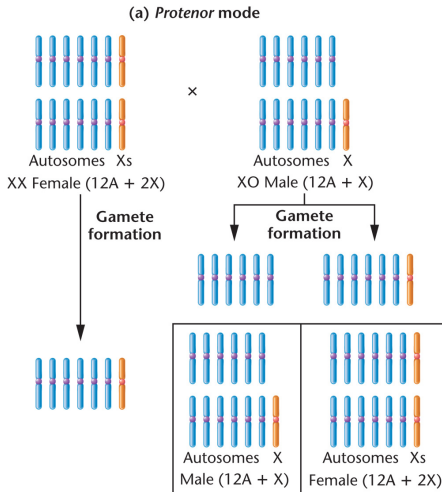
Tipos *Protenor* y *Lygaeus*



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Tipo *Protenor* de determinación del sexo

El sexo heterogamético es XO y produce gametos con y sin cromosoma X

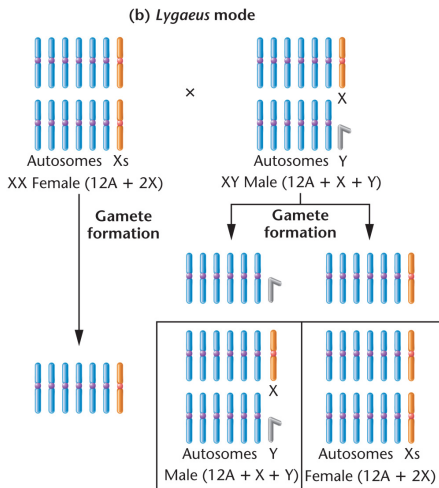


1:1 sex ratio

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Tipo *Lygaeus* de determinación del sexo

El sexo heterogamético es XY y produce gametos con el cromosoma X y otros con el Y

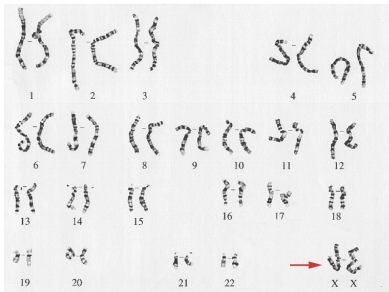


1:1 sex ratio

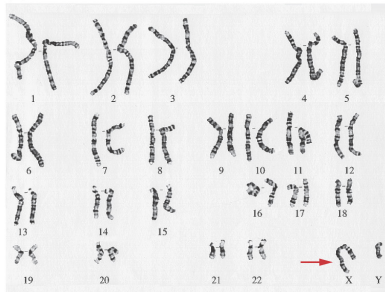
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Determinación del sexo de tipo *Lygaeus* en humanos

(a)



(b)

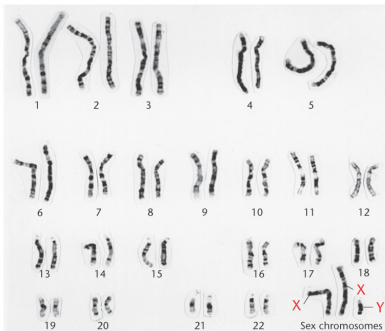


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

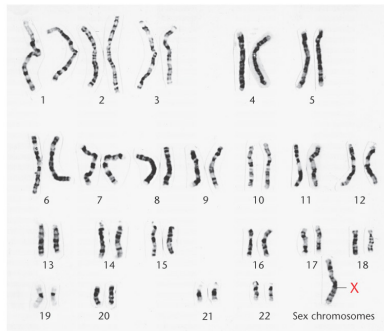
Anomalías cromosómicas humanas

permiten concluir que el cromosoma Y determina la masculinidad en humanos

(a)

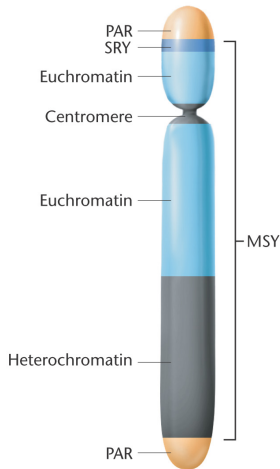


(b)



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

El gen SRY del cromosoma Y determina la masculinidad codificando el factor de la determinación testicular (TDF)



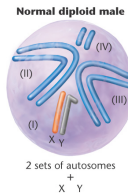
Key: PAR: Pseudoautosomal region
 SRY: Sex-determining region of the Y
 MSY: Male-specific region of the Y

Human Y Chromosome

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Cromosomas y morfología sexual en *Drosophila*

La proporción cromosomas X respecto de las dotaciones autosómicas determina el sexo

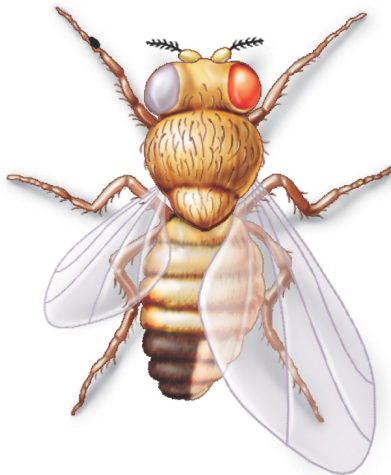


Chromosome composition	Chromosome formulation	Ratio of X chromosomes to autosome sets	Sexual morphology
	$3X/2A$	1.5	Metafemale
	$3X/3A$	1.0	Female
	$2X/2A$	1.0	Female
	$3X/4A$	0.75	Intersex
	$2X/3A$	0.67	Intersex
	$X/2A$	0.50	Male
	$XY/2A$	0.50	Male
	$XY/3A$	0.33	Metamale

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Un ginandromorfo bilateral de *Drosophila*

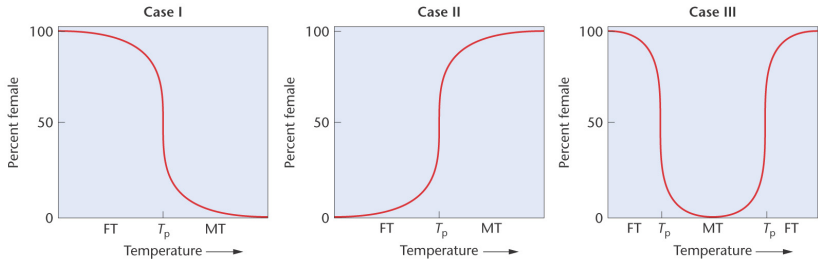
formado por pérdida de un cromosoma X en una célula de un estadio inicial de desarrollo



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Determinación del sexo dependiente de la temperatura

Frecuente en cocodrilos, tortugas y algunas lagartijas

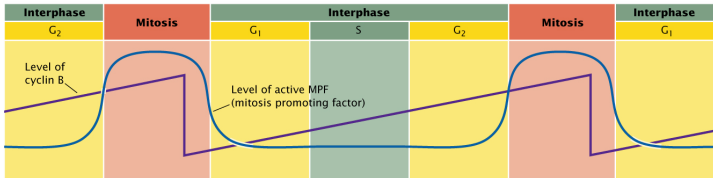
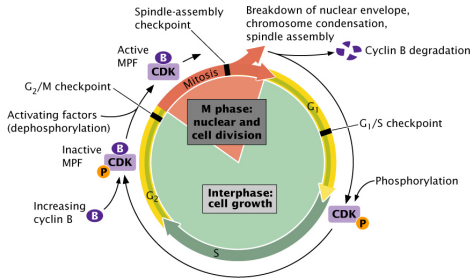


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

El ciclo celular es controlado por ciclinas y CDK



Fig_02-13 *Genetics, Second Edition* © 2005 W.H. Freeman and Company

8. Genética del desarrollo, ciclo celular y cáncer

- 1 Desarrollo: determinación y diferenciación
 - Conceptos generales
 - Los genes conmutadores maestros
- 2 Desarrollo en *Drosophila*
 - Los genes zigóticos programan la formación de segmentos
 - Los genes homeóticos controlan el destino de los segmentos
- 3 En plantas hay sistemas paralelos a genes *Hox* de animales
- 4 Interacciones entre células en el desarrollo
- 5 El desarrollo normal necesita la muerte celular programada
- 6 Regulación de la diferenciación sexual
- 7 El control del ciclo celular
- 8 Genética del cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades genéticas

- Afectan fundamentalmente aspectos de la función celular
 - Reparación del DNA
 - Ciclo celular
 - Apoptosis
 - Diferenciación
 - Contactos célula a célula
- La mayor parte de las mutaciones que lo causan son somáticas
- Proliferación anormal y pérdida de control celular
- Las células se vuelven inestables y acumulan mutaciones
- Las mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores contribuyen al desarrollo de cánceres
- Los virus oncogénicos introducen oncogenes en las células
- Agentes ambientales contribuyen al cáncer dañando el DNA

Una mutación en un protooncogén es suficiente para inducir la proliferación celular excesiva

(a) Oncogenes

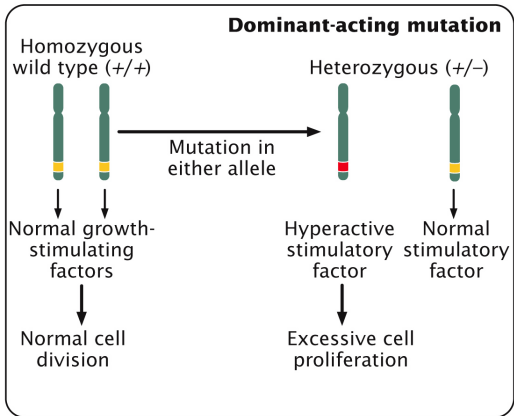
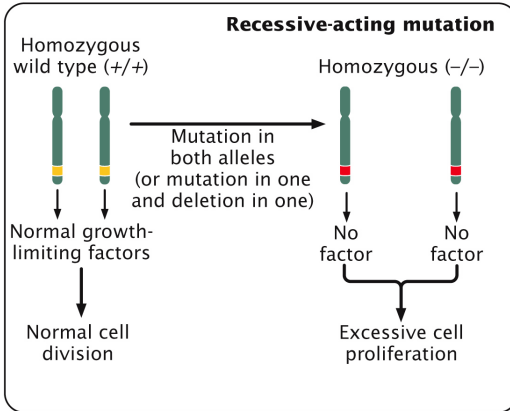


Fig. 21-27a *Genetics, Second Edition* © 2005 W.H. Freeman and Company

Los genes supresores de tumores

requieren mutación en ambos alelos (recesivas) para producir la proliferación excesiva

(b) Tumor-suppressor genes



Fig_21-27b *Genetics, Second Edition* © 2005 W.H. Freeman and Company