



BASES MOLECULARES EN BIOLOGÍA DESARROLLO

Introducción.

La Biología del Desarrollo estudia los procesos que intervienen en la formación de un organismo completo desde las bases genéticas hasta sus conformaciones morfológicas y funcionales. Es más compleja que la embriología clásica, que es fundamentalmente descriptiva, y nos obliga a revisar conceptos moleculares básicos que nos permiten un mejor entendimiento del curso de biología del desarrollo.

Bioquímica del DNA

El ácido desoxirribonucleico o DNA, es la biomolécula encargada de contener la información génica de un organismo. Este polímero está conformado por cuatro nucleótidos que poseen en su estructura un desoxirribosa, un fosfato, que da carga neta negativa al DNA y bases nitrogenadas, adenina y guanina que son purinas y timina y citosina que son pirimidinas. En el DNA cadenas antiparalelas, son apareadas y leídas en sentido 5' a 3', los nucleótidos que se aparean son adenina con timina y citosina con guanina.

Topología del DNA

El DNA es una molécula demasiado larga para encontrarse dentro del núcleo de manera laxa, por lo tanto, se encuentra superenrollado. La primera fase del enrollamiento del DNA es a través de histonas, proteínas ricas en lisina y arginina que están cargadas positivamente; al conjunto DNA e histonas se le conoce como nucleosoma. Conformaciones de 6 nucleosomas se acomodan en una estructura parecida a un collar de perlas, llamada fibra de 30 nm; esta fibra continúa enrollándose y genera una estructura de 300 nm. Esta cadena se acomoda sobre una matriz proteica y forma la estructura conocida como solenoide. El solenoide se anclará a la matriz proteica nuclear y conformará a las cromátidas de un cromosoma en una célula en división.

Los cromosomas poseen brazos cortos o "p" y brazos largos o "q" y son clasificados dependiendo de la posición del centrómero. Un cromosoma puede ser metacéntrico cuando sus brazos son del mismo largo, submetacéntrico, cuando sus brazos son ligeramente desproporcionados, acrocéntrico, cuando la desproporción entre los brazos permite diferenciar entre brazos, y telocéntrico cuando el centrómero está cerca del extremo del telómero del cromosoma. Cuando el DNA se asocia con proteínas se conoce como cromatina y puede estar en dos conformaciones: de manera compacta o heterocromatina y de manera relajada o eucromatina, que es transcripcionalmente activa

Transcripción, Empalmamiento y Traducción.

Las unidades básicas de la herencia son los genes, los cuales se encuentran en el DNA como secuencias de nucleótidos que codifican para un RNA. Estructuralmente poseen intrones o secuencias no codificantes y exones o secuencias codificantes, que son leídos en el proceso de transcripción. El RNA obtenido de este proceso sufre una modificación conocida como empalmamiento, donde se extraen los intrones y permanecen los exones; este proceso posee una variante conocida como empalmamiento alternativo, en el cual, a partir de una misma secuencia codificante en el DNA se pueden generar diversas proteínas. El RNA obtenido de la transcripción sufre un proceso conocido como "capping" donde se le coloca una "tapa" así como la adición de una cola de adeninas, que determinan la vida media del RNA. Cuando sale del núcleo, la información contenida es leída en los ribosomas en forma de tripletes donde a partir de RNAs mensajeros y RNAs de transferencia se forman proteínas.



Regulación de la expresión génica.

La expresión de los genes es regulada de diversas maneras y a diferentes niveles con modificaciones del DNA, la estructura de la cromatina o mediante factores de transcripción.

La modificación de los nucleótidos en las bases, como la metilación de citosinas, impide estéricamente la unión de las proteínas necesarias para la transcripción y estas modificaciones pueden regular de manera negativamente la transcripción.

Los promotores son las secuencias nucleotídicas en el DNA que regulan directamente la expresión de los genes y son sitio de unión de factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que participan en la regulación génica y se pueden clasificar como factores basales, activadores y coactivadores.

-Los factores basales se encargan de acarrear a la RNA polimerasa al promotor, un ejemplo es la unión en el DNA del factor de transcripción basal D a una región rica en adenina y timinas conservada conocida como la caja TATA, a través de subunidad TBP o "TATA Binding Protein". La unión de este factor es la marca del inicio de la transcripción.

-Los activadores unen al DNA de manera específica mediante dominios de aminoácidos y permiten la unión o estabilización de los factores basales. Los activadores pueden ser clasificados por sus motivos estructurales en dedo de zinc, hélice-asa-hélice u homeodominio, entre otras. Por ejemplo los homeodominios, que son codificados por cajas homeóticas en el DNA, son dominios de los factores de transcripción que se encargan de la formación de patrones corporales, un ejemplo de este tipo de factores son los codificados por los genes Hox, que fueron descubiertos en la mosca de la fruta y que poseen homología con los genes de mamíferos que participan en la morfogénesis de las vértebras y los miembros.

-Los coactivadores no interactúan directamente con los factores basales pero se encargan de modificar la estructura de la cromatina mediante modificaciones a las histonas por ejemplo con acetilaciones, metilaciones o fosforilaciones.

Existen en el DNA secuencias regulatorias río arriba y río abajo de donde comienza la transcripción, conocidas como aumentadores y aisladores, a las cuales se une proteínas que regulan positiva o negativamente la transcripción, respectivamente.

Así existen diferentes formas de activar o inactivar la transcripción de un gen y estos eventos son fundamentales en el funcionamiento en una célula.

Moléculas de Señalización

Las células nunca se encuentran aisladas, si no se encuentran agrupadas en tejidos y poseen sistemas de señalización para comunicarse; en respuesta a las señales extracelulares se inducen cambios en alguna de las cinco funciones celulares primordiales: proliferación, diferenciación, migración, apoptosis o muerte celular programada y secreción de matriz extracelular.

Existen diversos tipos de comunicación celular: autócrina, parácrina, endócrina y yuxtácrina, en las primeras tres intervienen moléculas difusibles y en la última participan proteínas ancladas a la membrana. En la comunicación autócrina y parácrina las moléculas difusibles se encuentran en diferentes concentraciones (más o menos concentrada) dependiendo de la distancia de la célula emisora; esta diferencia permite la creación de gradientes de concentración que pueden inducir diferentes respuestas en células blanco.



Las moléculas difusibles unen a receptores proteicos desencadenando una vía señalización que activa una respuesta celular. Los receptores pueden ser transmembranales para moléculas proteicas, o intracelulares, para algunos tipos de esteroides. Estas moléculas difusibles se pueden dividir en factores de crecimiento y hormonas.

-Los factores de crecimiento son moléculas de naturaleza proteica que actúan de manera local, las familias de ligandos más importantes son las del Factor de Crecimiento de Fibroblastos o FGF, Sonic Hedgehog, Wnt, la de Factor de crecimiento Transformante beta o TGF β , que incluye a inhibina, activina, BMP, TGF β y hormona anti-mulleriana.

-Las hormonas son moléculas que actúan de manera sistémica, pueden ser de naturaleza proteica, como las gonadotropinas, o lipídica, como las hormonas esteroides sexuales como la testosterona y los estrógenos.

Cuando el ligando (factor de crecimiento u hormona) se une al receptor celular se alterará la transcripción génica o la fisiología celular mediante alguno de cuatro eventos:

- a) Activación de una vía de señalización que posea varios intermediarios, como proteínas o segundos mensajeros por ejemplo calcio y AMP cíclico y de esta manera se modifique la función celular, situación que ocurre en las vías de FGF, Wnt y SHh.
- b) Anclamiento o liberación de una proteína que puede actuar como un factor de transcripción, como lo que ocurre en la vía de TGF β
- c) Generación de un cambio conformacional que permita que un fragmento del receptor actúe como factor de transcripción, como en la vía de Notch.
- d) Que el ligando sea lipofílico y atraviese la membrana celular donde interactúe con su receptor intracelular y este actúe como factor de transcripción, como en las vías de hormonas esteroides.

De esta manera las células reciben señales dependiendo de su posición, conocido como información posicional, y a su vez solo responden a estímulos para los cuales estén sensibilizadas refiriéndose a presencia de factores de transcripción o receptores celulares, concepto de suma importancia en biología del desarrollo.

Preguntas de Autoevaluación.

1.- ¿Cuáles son las unidades básicas de la herencia? Los genes

2.- A la asociación del DNA y proteínas se le conoce como.... Cromatina

3.-. ¿Qué es un promotor y cual es la caja conservada que posee? Es una secuencia en el DNA al que se le unen los factores basales de la transcripción, la caja que posee es la caja TATA.

4.-De acuerdo a la posición del centrómero los cromosomas pueden clasificarse en.... Metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos.

5.-En el proceso de empalmamiento ¿Qué ocurre con lo intrones? Son eliminados.

6- Por su posición en la célula los receptores pueden ser... transmembranales o intracelulares.



Bibliografía

Genes IX/ Benjamin Lewin. 9a ed. Sudbury, Massachussets: Jones and Bartlett, 2006.

Molecular biology of the gene / James D. Watson and et al. 6th ed. San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings: Cold Spring Harbor Laboratory, 2008.

Human embryology and developmental biology / Bruce M. Carlson. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2004

Developmental biology / Scott F. Gilbert. 8th ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer associates, 2006.

Material realizado por E. L. I. B. B. Marlon De Ita Ley y revisado por Dra. Ma. Del Carmen Méndez Herrera

Contacto: morgan_lee77@hotmail.com