

GENÈTICA I BIOLOGIA MOLECULAR DEL DESENVOLUPAMENT

Tipus d'assignatura: optativa de segon cicle

Departament responsable: GENÈTICA

Coordinador: Dr. Jaume Baguñà

Distribució temporal: setembre-gener. Un total de 90 hores repartides de la manera següent: 45 hores de teoria, 15 hores de seminaris i 30 hores de pràctiques de laboratori.

Codi: 135057

Nombre total de crèdits: 9,0

OBJECTIUS

L'objectiu global de l'assignatura és demostrar a l'alumne com la informació genètica present en el nucli de la cèl.lula-ou conté la informació per a "fabricar" un nou organisme semblant als progenitors. Introduïrem a l'alumne en les tècniques bàsiques de l'anàlisi cel.lular, genètica i molecular, i demostrarem la importància de la informació materna en el desenvolupament del patró inicial de l'embrió. Tot seguit es demostrarà com aquesta informació inicia un programa d'expressió diferencial en l'espai i el temps de gens i grups de gens que, afectant propietats i comportaments cel.lulars, generen progressivament la forma de l'embrió. Aquest procés es repeteix a escala reduïda durant la morfogènesi i l'organogènesi i, en un contexte més puntual, al llarg de la diferenciació cel.lular. Al llarg de l'assignatura donem un èmfasi molt especial en els mecanismes moleculars (cadena de transducció, jerarquia de gens, combinatòria de senyals,...) a la base dels principals processos de desenvolupament. Es clou l'assignatura amb una reflexió sobre els mecanismes invariants del desenvolupament al llarg de l'escala animal i vegetal, i en com d'aquests estudis en pot sortir una millor comprensió dels fenòmens evolutius (Evolució i Desenvolupament o Evo-Devo) i una millor entesa per a una millora genètica de les espècies.

L'objectiu de les pràctiques és el de donar a conèixer algú dels sistemes model en Genètica i Biologia Molecular del Desenvolupament i en estimular a l'alumne a raonar conceptes teòrics a partir dels resultats experimentals. L'elaboració del póster sobre algun dels temes de les pràctiques s'adreça a introduir a l'alumne en la pràctica d'una de les maneres més habituals de comunicació científica a Congressos i Meetings de les diferents especialitats de la Biologia.

CRITERIS D'AVUACIÓ

- L'avaluació de l'assignatura es farà mitjançant un examen que cobreix teoria, seminaris i pràctiques. Els seminaris consistiran en l'exposició d'un determinat tema científic per part de conferenciant invitats. La nota final serà el sumatori del examen+nota de pràctiques. Per aprovar, la nota del examen ha de ser igual o superior a 5.0.

- Les pràctiques són d'assistència obligatòria. L'avaluació pràctica considerarà l'assistència, actitud i resultats obtinguts així com la presentació d'un póster-resum del treball, fet en grups de fins a un màxim de 4 persones, que serà defensat per l'alumne davant els professors de l'assignatura i avaluat per aquests.

PROGRAMA DE TEORIA

Part I. CONCEPTES BASICS DEL DESENVOLUPAMENT EMBRIONARI

- 1) El desenvolupament dels organismes pluricel·lulars
Què és el desenvolupament? Perquè hi ha desenvolupament? Reproducció, herència, desenvolupament i evolució.
Característiques i fenomenologia del desenvolupament
- 2) Organismes model
El desenvolupament del nemàtode *Caenorhabditis elegans*
El desenvolupament de *Drosophila*
El desenvolupament de *Xenopus* (Amfibis)
El desenvolupament de *Arabidopsis thaliana* (Vegetals)
L'elecció d'un model experimental. Criteris
- 3) Les unitats bàsiques del desenvolupament. Cèl·lules i gens
Propietats generals de les cèl·lules. Comportament cel·lular
La base genètica del comportament cel·lular. Expressió gènica diferencial
Els gens del desenvolupament:
 - cadenes de transducció de senyals
 - factors de transcripcióInteraccions cel·lulars. Efectes autònoms i no-autònoms

Part II. ESTABLIMENT I DETERMINACIÓ DEL PATRÓ EMBRIONARI INICIAL

- 4) L'establiment del patró axial de l'embrió. Un inici estructurat?
Informació materna. Localització diferencial de RNAs i proteïnes. El concepte de determinants citoplasmàtics
Concepte de gens d'efecte matern. Mutants d'efecte matern
L'anàlisi genètica de l'ovogènesi. Mutants fs a *Drosophila*
La determinació dels eixos embrionaris: gens d'efecte matern que controlen la polaritat AP i DV del cigot i de l'embrió a *Drosophila* i *C.elegans*
- 5) La determinació territorial a l'embrió. I. *Drosophila* i *C. elegans*
Concepte de determinació. Criteris operacionals
L'inici de les determinacions territorials:
 - Anàlisi genètica-molecular de la segmentació a *Drosophila*. Gens cigòtics.
 - Interaccions entre gens d'efecte matern i gens embrionaris
 - Interaccions entre els gens de segmentació. Jerarquització i combinatòria.
 - La determinació dorso-ventral a *Drosophila*. Gens embrionaris.
 - Interaccions entre gens d'efecte matern i gens cigòtics
 - Gens d'efecte matern i gens cigòtics a *C.elegans*. Determinació dels llinatges inicials
- 6) La determinació territorial a l'embrió. II. Altres sistemes-model.
La determinació axial (AP i DV) a *Xenopus* i als Amniotes
 - determinació dels eixos DV i AP a *Xenopus*

- determinació i segmentació del mesoderm (somitogènesi) i del Sistema Nerviós. Gens implicats
- L'establiment de l'eix tija-arrel i l'eix radial a *Arabidopsis*. Gens implicats

7) Diversificació i especificació de eixos i territoris. I. Els gens homeòtics

Concepte d'homeosi

Control genètic de l'especificació segmental a *Drosophila*: Els mutants homeòtics i els complexos gènics

El "Homeobox", una seqüència conservada que confereix capacitat d'unió al DNA

Els complexos gènics Hox al Regne Animal. Colinearitat i diversificació de diversos eixos: antero/posterior; proximo/distal

Altres gens amb "Homeobox":

- Gens majors del desenvolupament: Otx, Pax-6
- Cofactors: Exd, hth

Gens homeòtics a plantes. Génesi i diversificació dels òrgans florals a *Arabidopsis*

8) Diversificació i especificació de eixos i territoris. II. Regulació dels gens homeòtics.

Regulació dels complexos Hox:

- Activació: activadors inicials; auto i cross-regulació; Cofactors, Aïlladors
 - Fixació i manteniment: gens del grup Polycomb i Trithorax
- Codi Hox i diversificació axial:
- diferents formes d'interpretar el codi Hox
 - gens "downstream" o realitzadors

9) El manteniment de l'estat determinat

L'adquisició progressiva de l'estat determinat. Exemples.

L'estabilitat de l'estat determinat. Alteracions: Transdeterminació

Mecanismes moleculars del manteniment de l'estat determinat. Models

Part III. LA MORFOGÈNESI I L'ORGANOGENÈSI: ANÀLISI GENÈTICA I MOLECULAR

10) Anàlisi genètica-molecular de la morfogènesi

Paràmetres morfogenètics

La morfogènesi de l'ala i les extremitats a *Drosophila*:

- Establiment de la polaritat A/P, V/D i Pr/Ds als discs imaginals. Gens i molècules
- Relació entre creixement, patró i diferenciació als discs imaginals

La morfogènesi de la vulva a *C. elegans*. cèl.lules, gens i molècules

11) Anàlisi genètica-molecular de l'organogènesi. La determinació i diferenciació del Sistema Nerviós

- Determinació de la zona neurogènica i dels neuròmers a *Drosophila*
- llinatge cel.lular. Cèl.lules neurogèniques, neuroblasts i neurones
 - acció dels gens de segmentació, homeòtics, pro-neurals i neurogènics.
- La morfogènesi de l'ull a *Drosophila*:
- singularització d'elements
 - autoengalament, interaccions cel.lulars, gens i molècules.

Part IV. LA DIFERENCIACIÓ CEL.LULAR. EXPRESSIÓ DE PROGRAMES I GENS ESPECÍFICS

- 12) La diferenciació cel.lular terminal
Determinació cel.lular i diferenciació cel.lular terminal. Diferències
Exemples de diferenciació cel.lular:
 - la diferenciació miogènica: gens implicatsL'estabilitat de l'estat diferenciat:
 - transdiferenciació, desdiferenciació i metaplàsia. ExemplesMutants de diferenciació a *Drosophila* i *C. elegans*
Interaccions cel.lulars i diferenciació: exemples a *Drosophila* i *C. elegans*
- 13) Expressió de gens específics durant la diferenciació
Amplificació i expressió dels gens del corion a *Drosophila*
Expressió dels gens de la globina i la ovoalbúmina. Regulació
Regions de control als extrems 5' i 3' dels gens eucariotes. Exemples.
El control combinatorial i la modulació de l'expressió gènica.

Part V. CONCLUSIONS I PERSPECTIVES

- 14) Com es genera un patró? Conceptes i models
Què és un patró?
La gènesi de les asimetries inicials. Mecanismes
La gènesi d'estructures periòdiques (iterades). Mecanismes i significat
La gènesi d'asimetries tardanes. Mecanismes
Relacions entre creixement (proliferació), diferenciació i morfogènesi
- 15) Cap a una teoria sintètica del Desenvolupament
Les determinacions territorials inicials: histiotípiques o topogràfiques?
Les iteracions (periodicitats) morfològiques: variabilitat dels mecanismes de gènesi
El control genètic del desenvolupament:
 - xarxes jeràrquiques
 - aspectes combinatorials
 - programes i subprogrames. Blocs de gens: cassettes i sintagmes
 - consideracions generals sobre l'arquitectura dels sistemes de regulació

BIBLIOGRAFIA

- BOWMAN, J (ed). Arabidopsis. An Atlas of Morphology and Development. Springer-Verlag (1993)
- CAMPOS-ORTEGA, J.A. i HARTENSTEIN, V. The Embryonic Development of *Drosophila melanogaster*. Springer (1997) (2^a edició)
- CARROLL, S.B., GRENIER, J.K., WEATHERBEE, S.D. From DNA to Diversity. Blackwell Science (2001)
- **GILBERT, S.F.** Developmental Biology (6a. edició). Sinauer, Sunderland (USA) (2000).
- GILBERT, S.F. i RAUNIO, A.M. Embryology. Constructing the Organism. Sinauer Ass (1997)
- GREENSPAN, R.J. Fly Pushing. The Theory and Practice of Drosophila Genetics. Cold Spring Harbor Laboratory (1997)
- **LAWRENCE, P.A.** The Making of a Fly. Blackwell (1992).
- MARTINEZ-ARIAS, A i STEWART, A. Molecular Principles of Animal Development. Oxford University Press (2002)
- RIDDLE, D.L., BLUMENTHAL, T., MEYER, B.J. i PRIESS, J.R. C. elegans II. Cold Spring Harbor Laboratory (1997)
- STERN, C.D. i HOLLAND, P.W.H. Essential Development Biology. A Practical Approach. IRL Press (1993).
- **WOLPERT, L.** Principles of Development (2^a edició). Oxford University Press (2002).

ADREÇES D'INTERNET

General

- Genes & Morphogenesis: <http://www.iephb.ru/genmorph.html>
- UNSW Embryology: <http://anatomy.unsw.edu.au/cbl/embryo/>
- The Virtual Embryo/Dynamic Development: <http://www.ucalgary.ca/~browder/>
- NIH Models Organisms site: <http://www.nih.gov/science/models/>

Drosophila

- FlyView: <http://pbio07.uni-muenster.de/>
- The Interactive Fly: <http://sdb.bio.purdue.edu/fly/aimain/1aahome.htm>
- Mutant Fruit Flies: http://www.exploratorium.edu/exhibits/mutant_flies/mutant_flies.html

C.elegans.

- WormBase: <http://www.wormbase.org/>
- C.elegans WWW server: <http://elegans.swmed.edu/>

Xenopus

- <http://www.xenbase.org/atlas/NF/NF1-10.html>

Mus

Atlas and Gene Expression: <http://genex.hgu.mrc.ac.uk/>

Arabidopsis

TAIR: <http://www.arabidopsis.org/>

- Plant Embryo Development:

<http://mutant.lse.okstate.edu/chunming/plantembryo.html>