

manteniendo la misma función. Esto da pie a que se puedan establecer nuevas interacciones entre proteínas y al final nuevas funciones. Esta teoría es de las más atractivas.

¿Para qué este derroche de ADN? Podemos pensar que para diseñar nuestra plantita nos basta con ese 18% no repetido mas una copia del resto. Pero ya que creamos un organismo, imagino que queremos que éste pueda *evolucionar*. Como hemos visto tiene sentido conservar regiones codificantes repetidas, ahora veremos la importancia de las regiones no codificantes.

Estudiemos pues las regiones no codificantes del genoma, para ver si podemos prescindir de ellas. Estas regiones están repletas de secuencias repetidas en tandem de diferentes tamaños que pueden fragmentar los genes, trozos de ADN que se escinden, se duplican y se vuelven a insertar o porciones que se transcriben a ARN, se retranscriben a ADN y se insertan en el genoma, generando mutaciones (transposones, retrotransposones).

Sin duda alguna, se necesitan ciertas distancias entre genes para poder mantener la estabilidad estructural del ADN y que este cumpla todas sus funciones bioquímicas, no hablemos de las regiones centroméricas, e incluso los intrones juegan un papel fundamental en la maduración de las proteínas. ¿Pero para qué necesitamos porciones del genoma transponibles que causan mutaciones que pudieran echar a perder nuevas generaciones de nuestro organismo?. Antes de eliminarlas de nuestro proyecto tengo que decir que en *A. thaliana* constituyen el 14% de todo el genoma y que en situaciones de estrés se incrementa la tasa de transposición. Actuarían como un mecanismo “dirigido” para provocar mutaciones, nuevas variaciones genéticas a disposición de la selección natural.

El proceso de duplicación genómica podría ser un mecanismo de la evolución saltacionista, se asemejaría a lo que Mayr llamaba *revolución genética* (aunque él proponía otros mecanismos en su teoría). De estas duplicaciones genómicas se crearían nuevos patrones morfogenéticos, que sufrirían una serie de mutaciones menores, deleciones, inversiones, etc. que harían más estable el genoma. De cada una de estas mutaciones surgirían subgrupos de un ancestral común que como hemos dicho, tendría un genoma poco estable y su periodo de vida geológica sería muy pequeño.

Para terminar, vamos a ver qué forma le damos a nuestra plantita. Si apenas hemos eliminado regiones del genoma de *Arabidopsis* obtendremos otra *Arabidopsis* (eso sí, infinitamente más cara que cualquier mutante de la colección). Tendríamos que hablar pues del dinamismo del genoma, hemos visto que existen grandes regiones homólogas entre especies. Las diferencias las encontramos en la interacción que se establece entre los genes. En última instancia es el control de expresión en el campo morfogenético (como lo llaman los teóricos en morfogénesis) lo que provoca las grandes diferencias. Variar el número de copias de factores de transcripción, el número de copias que se expresa, e incluso la pequeñas mutaciones que alterarían la afinidad entre las moléculas que interaccionan provocan grandes cambios en el desarrollo .

Vemos que para entender una parcela de la ciencia tan reduccionista como es la Genómica (no olvidemos que se basa en la secuenciación genética) hay que tener una visión muy holística y considerar al genoma como un ente dinámico, un *Living La Vida Loca* que funciona en armonía pasmosa. El que no siga la coreografía queda «nominado para la expulsión».

---

## EL GEN DE LA CICLOPÍA

---

Juan Suárez Pérez

---

Hijos de Poseidon y Afrodita, raza de indóciles y salvajes pastores que habitaban en la isla de Trinacria (probablemente Sicilia), y capitaneados por Polifemo, a quien cegó Ulises. Así describe Homero en la *Odisea* a los cíclopes, gigantes de fuerza hercúlea y con un solo ojo. Aunque los cíclopes forman parte de una de las muchas fábulas griegas perfectamente tramadas, la existencia de seres con un solo ojo central e impar sí que supera a la ficción, desmitificando, porque en este caso son crustáceos nadadores y dulciacuícolas del género *Cyclops*.

A excepción de estos copéodos singulares, es

clara la preferencia evolutiva de no encontrar en la naturaleza seres vivos que presenten en la región cefálica un solo ojo, mucho menos en humanos, aunque no por ello deja de ser posible. El hecho de que la mayoría de los animales tengamos dos ojos y no uno sólo es una decisión tan importante como cualquier otra que halla permitido una ventaja evolutiva tan consensuada. La decisión de originar ambas vesículas ópticas tiene mucho que ver con el desarrollo del cerebro y concretamente con mecanismos particulares por los cuales se forma la porción más rostral del cerebro o prosencéfalo.

El desarrollo del prosencéfalo en humanos puede

ser entendido siguiendo una serie de fases cronológicas, como son fases de inducción dorsal (3-4 semanas de gestación) y ventral (4-6 semanas), neurogénesis (8-16 semanas), migración (12-34 semanas), organización (de 24 semanas a postnatal) y mielinización (de 24 semanas a 2 años de postnatalidad), cada una de las cuales se caracteriza por particulares desórdenes durante el desarrollo. Elucidar los mecanismos por lo cuales tiene lugar cada fase nos permite comprender mejor los principales trastornos que ocurren en el desarrollo del cerebro en humanos, tales como la anencefalia, holoprosencefalia, microcefalia, desórdenes en la migración celular y displasias corticales, entre otras.

Durante la fase de inducción dorsal o neurulación primaria tiene lugar la formación y cierre del tubo neural, así como la aparición de las tres vesículas cerebrales principales (prosencefalo, mesencefalo y rombencefalo). Defectos durante la neurulación primaria generan anomalías como espina bífida, anencefalia, mielocelos y encefalocelos. Pero es en la fase de inducción ventral o telencefalización cuando se forman los hemisferios cerebrales (telencefalo) y el diencefalo, las vesículas ópticas, los bulbos y tractos olfatorios, la glándula pituitaria y parte de la cara. Trastornos durante esta fase generan holoprosencefalia, que en términos generales consiste en una incompleta división del prosencefalo en el telencefalo y el diencefalo, y una hipoplasia o ausencia de los bulbos y tractos olfatorios (arrinencefalia). Los casos de holoprosencefalia normalmente están acompañados de malformaciones craneofaciales como labios leporinos, malformaciones nasales, hipotelorismo (ojos anormalmente próximos) e incluso ciclopía. La ciclopía es una rara anomalía en la cual se produce una supresión del desarrollo organogénico de la separación de los dos ojos.

Como ya hemos mencionado las vesículas ópticas se forman durante la inducción ventral. Estas estructuras se forman expandiéndose desde el diencefalo hasta alcanzar al ectodermo facial que lo recubre. Este contacto induce la activación de esa porción de ectodermo para formar las lentes oculares. Al mismo tiempo las paredes de las vesículas ópticas se diferencian en dos capas. Las células de la capa externa producen el pigmento melanina y constituyen la retina pigmentaria. Las células de la capa interna proliferan rápidamente y se diferencian en una variedad de tipos celulares como glía, células ganglionares, interneuronas y neuronas fotorreceptoras sensibles a la luz, constituyendo todas ellas la retina neural. Por último, los axones que proyectan las células ganglionares se reúnen en la base del ojo para formar el nervio óptico.

¿Pero qué tipo de información recibe esa región específica del ectodermo neural para convertirse en las vesículas ópticas? Parece ser que en este proceso están implicados un grupo de factores de transcripción (*Six3*, *Pax6* y *Rx1*) que se expresan en el extremo anterior de la placa neural. Posteriormente, el dominio de expresión de estos factores de transcripción se bifurca en dos regiones simétricas cada una de las cuales origina una vesícula óptica. La proteína PAX6 es especialmente relevante en la formación de las lentes y la retina por lo que su ausencia afecta sensiblemente en los ojos. Mutantes heterocigóticos para este factor en humanos y ratón presentan ojos más pequeños, mientras que en los mutantes homocigóticos hay una ausencia de ojos.

Sin embargo, son otros los factores que intervienen en la separación de un único campo óptico en dos campos bilaterales. Principalmente, depende de la secreción de Sonic hedgehog (SHH). La proteína de secreción SHH está implicada directamente en el patrón de inducción ventral del prosencefalo e induce la expresión de varios genes de desarrollo (*Shh* y *Nkx-2.2*) en la región ventral del tubo neural. Mutaciones en el gen *Sonic hedgehog* (*Shh*) o una inhibición en el procesado de su proteína forman una pequeña porción de casos que presentan holoprosencefalia y estos casos pueden estar acompañados incluso de ciclopía. Se piensa que la proteína SHH suprime la expresión de *Pax6* en la región central del embrión dividiendo el campo de expresión de *Pax6* en dos. El papel del gen *Shh* ha sido confirmado mediante dobles mutantes de ratón.

En ratones *Shh*<sup>-/-</sup> nos encontramos con la ausencia de las estructuras que derivan del prosencefalo ventral, además no se divide el campo óptico prospectivo de las vesículas ópticas generando ciclopía, y aparece una sola e indivisible vesícula prosencefálica. Todos estos rasgos son característicos de varias holoprosencefalías en el hombre. Algunos casos de holoprosencefalia en el hombre son esporádicos, pero en otros se ha detectado una condición heredable en ciertas familias. En estas familias la holoprosencefalia se correlaciona con cromosomas rotos en ciertas posiciones (7q36 y 2p21) cuyos genes permiten un desarrollo normal del tubo neural. Se han descrito al menos tres genes holoprosencefálicos humanos, *HPE3*, *HPE2* y *ZIC2*, localizados en los cromosomas 7q36, 2p21 y 13q32 respectivamente. Además de componentes genéticos, los factores medioambientales son críticos en los casos de holoprosencefalia. Los alcaloides de la planta *Veratum californicum* y los etanoles son drogas que pueden afectar al mesodermo precordial durante la gastrulación, y a la placa neural durante la gestación. (sigue en la página 2)