

Biologia del Desenvolupament (20406)

Titulació/estudi: grau en Medicina

Curs: 2n.

Trimestre: 3r.

Nombre de crèdits ECTS: 4 crèdits

Hores de dedicació de l'estudiant: 100 hores

Llengua o llengües de la docència: català i castellà

Professors:

Personal docent: Fernando Giráldez (catedràtic), Berta Alsina (professora titular), Cristina Pujades (professora titular) i Gina Abelló (professor visitant).

Coordinació i classes teòriques: Fernando Giráldez.

Pràctiques de laboratori: Berta Alsina i Gina Abelló.

Seminaris de discussió de treballs científics: Fernando Giráldez, Berta Alsina i Cristina Pujades.

1. Presentació de l'assignatura

L'objectiu d'aquesta assignatura és conèixer les bases moleculars del desenvolupament embrionari dels organismes vertebrats. S'hi analitzaran els processos del desenvolupament en diferents espècies animals, per tal de familiaritzar l'alumne amb els models experimentals i les teories actuals sobre la generació dels eixos embrionaris, patrons espaciotemporals, inducció, neurogènesi i organogènesi, i així mateix amb la biologia de les cèl·lules mare i els processos de regeneració.

2. Competències que s'han d'assolir

- Descriure els processos bàsics del desenvolupament embrionari dels vertebrats en els models animals més coneguts.
- Comprendre els processos bàsics de la fecundació, la segmentació i la gastrulació en els organismes vertebrats
- Comprendre els processos de l'especificació axial en la *Drosophila*.
- Comprendre els mecanismes del desenvolupament del sistema nerviós: la inducció neural, la generació de neurones i l'establiment de les connexions sinàptiques.
- Comprendre els elements bàsics del desenvolupament dels òrgans.
- Conèixer les relacions entre la biologia del desenvolupament i les cèl·lules mare, la regeneració, l'evolució i el càncer.

3. Continguts

TEMARI TEÒRIC

Tema 1. Gens, molècules i embrions

De l'embriologia a la biologia molecular del desenvolupament: la convergència de la genètica del desenvolupament i l'embriologia experimental. Els processos bàsics del desenvolupament: creixement, especificació regional (*pattern formation*) i morfogènesi. Els gens del desenvolupament: els *screenings* genètics. Els patrons bàsics de desenvolupament dels vertebrats. L'estadi filotípic i el pla corporal.

Tema 2. Les paraules del desenvolupament

Especificació i determinació. Especificació autònoma i especificació condicionada. Diferenciació cel·lular. Inducció i competència. L'experiment de Spemann i Mangold. L'organitzador. Informació posicional i la qüestió de la bandera francesa. Els models de desenvolupament: per què la mosca, el gripau, el pollet i el ratolí?

Tema 3. Els gens de l'especificació axial: l'exemple de la *Drosophila* I

Els gens de l'especificació axial. La polaritat antero-posterior. "Efecte matern" i gradients proteics. Les mutacions dels gens materns de polaritat AP. Gradients i informació posicional. El cas de *bicoid*. Bases moleculars dels organitzadors anterior, posterior i terminal.

Tema 4. Els gens de l'especificació axial: l'exemple de la *Drosophila* II

La polaritat dorso-ventral: el gen *dorsal*. La mutació *dorsal*. L'activació restringida de *dorsal*. La interacció entre les cèl·lules fol·liculars i l'oòcit. Les dianes moleculars de *dorsal*. La regionalització dorso-ventral. El senyal Dpp i el *patterning* dorso-ventral.

Tema 5. Els gens de l'especificació axial: l'exemple de la *Drosophila* III

Els gens de la segmentació: gens *gap*, *pair-rule*. Les mutacions *gap*. Els parasegments. La regulació de l'expressió dels gens *gap*. Les mutacions dels gens *pair-rule*. La regulació dels gens *pair-rule*: la naturalesa modular de la regulació.

Tema 6. Els gens de l'especificació axial: l'exemple de la *Drosophila* IV

Els gens *segment polarity*. Mutacions dels gens *segment-polarity*. Regulació de l'expressió. La formació dels segments. El *patterning* dels segments. Els gens selectors homeòtics: la diversificació i la identitat dels segments. Propietats dels gens homeòtics. El llenguatge combinatori.

Tema 7. El desenvolupament en *Xenopus laevis* I

El desenvolupament de *Xenopus laevis*. La fecundació i la rotació cortical. Estadis embrionaris i temps de desenvolupament. Segmentació, blàstula i gastrulació. Els moviments cel·lulars a la gastrulació: involució i epibòlia. L'extensió convergent. El *fate map* de la blàstula del *Xenopus*.

Tema 8. El desenvolupament en *Xenopus laevis* II

La determinació de l'"organitzador", el centre de Nieuwkoop. La inducció mesodèrmica. L'organitzador de Spemann. Els gens per a l'organitzador. El model molecular d'inducció en el *Xenopus*. El *patterning* de l'ectoderm, mesoderm i endoderm.

Tema 9. El desenvolupament en el pollet i el peix zebra

El desenvolupament del pollet i del peix zebra. Estadis embrionaris i temps de desenvolupament. Segmentació, blàstula i gastrulació. Els moviments cel·lulars a la gastrulació: migració i delaminació. El node i la línia primitiva. Transicions EM i ME. Epibòlia. El *fate map* de la blàstula del pollet i del peix zebra.

Tema 10. El desenvolupament en els mamífers: l'embrió de ratolí i l'humà

El desenvolupament de l'embrió de ratolí. Estadis embrionaris i temps de desenvolupament. Segmentació i blàstula: l'embrió bilaminar. L'AVE. La gastrulació: el node i la línia primitiva. L'embrió trilaminar. La cavitat amniòtica i el sac vitel·lí. El *fate map* de la blàstula del ratolí. El desenvolupament de l'embrió humà. Estadis embrionaris i temps de desenvolupament. Segmentació i blàstula: l'embrió bilaminar. La gastrulació: el node i la línia primitiva. L'embrió trilaminar. La cavitat amniòtica i el sac vitel·lí.

Tema 11. L'especificació axial en els mamífers

Els homòlegs de l'organitzador de Spemann en els amniotes. El node de Hensen. Els gens del node. La generació de l'eix antero-posterior. Bases moleculars de l'especificació de l'eix esquerra-dreta.

Tema 12. Gens i comunicació cel·lular al desenvolupament

Interaccions cel·lulars en proximitat i a distància. Factors de senyalització. Receptors de membrana i vies de senyalització intracel·lular. *Cross-talk* entre vies de senyalització. L'expressió diferencial dels gens del desenvolupament. L'estructura modular dels gens del desenvolupament. Xarxes gèniques.

Tema 13. Les tècniques i els models de la biologia del desenvolupament

La visualització dels gens: estudis de l'expressió de gens i proteïnes. La genètica del ratolí. *Knock-out* i *knock-in*. Els sistemes induïbles: l'exemple del Cre-LoxP. Tècniques de transferència de DNA. Silenciament de gens.

Tema 14. Neurogènesi i desenvolupament del sistema nerviós (I)

La inducció neural. Mecanismes de la neurulació: la placa neural. Especificació antero-posterior i dorso-ventral del tub nerviós. Els gens de l'especificació regional. Rombòmers i prosòmers. Els gens *Hox* dels vertebrats. El tub neural, la formació del cervell i les vesícules cerebrals. Arquitectura cel·lular: la generació dels tipus cel·lulars i les capes del cervell.

Tema 15. Neurogènesi i desenvolupament del sistema nerviós (II)

Especificació neuronal i innervació. Els gens proneurals dels vertebrats. La funció de la via Notch en la determinació cel·lular. L'especificació de la identitat neuronal.

Tema 16. Neurogènesi i desenvolupament del sistema nerviós (III)

Selecció de les rutes d'innervació i les dianes neuronals. Molècules guia. Els factors neurotròfics en el desenvolupament embrionari. Selecció de les dianes d'activitat neuronal: plasticitat sinàptica. Desenvolupament dependent de l'activitat.

Tema 17. La cresta neural i els placodes

Derivats de la cresta neural. Migració de les cèl·lules de la cresta neural. Pluripotencialitat, restricció i diferenciació. Derivats dels arcs faringis. Els placodes sensorials als vertebrats. La retina i el desenvolupament de l'oïda. Els placodes ectodèrmics. Els gens proneurals i neurogènics.

Tema 18. Organogènesi (I): els somites

Estructura i desenvolupament dels somites. El rellotge de generació dels somites. Notocorda i mesoderm paraxial. Diferenciació i regionalització dels somites: dermomiòtom i escleròtom. El sistema músculo-esquelètic. Miogènesi i la família *MyoD*. Osteogènesi.

Tema 19. Organogènesi (II): el desenvolupament de les extremitats

La determinació del camp morfogenètic de l'extremitat. La cresta apical. La generació de l'eix pròximo-distal: FGFs i gens *Hox*. L'eix antero-posterior: ZPA i Sonic Hedgehog. L'eix dorso-ventral: Wnt.

Tema 20. Organogènesi (III): el sistema cardiorespiratori

Especificació del mesoderm cardiogènic. Formació, fusió i rotació dels esbossos cardíacs. Els gens de l'especificació bilateral: angiogènesi i hematopoesi. Desenvolupament del sistema respiratori.

Tema 21. Organogènesi (IV): els sistemes digestiu i urogenital. Desenvolupament del fetge i del pàncrees

El ronyó: pronefres, mesonefres i metanefres. Interaccions epiteliomesenquimals. Inducció recíproca: el model molecular de la formació de la nefrona. El desenvolupament de les gònades. Les cèl·lules germinals. La determinació sexual.

Tema 22. Desenvolupament i stem cells

Cèl·lules mare embrionàries, adultes i iPS. La xarxa genètica del *cell renewal*. Divisió simètrica vs. asimètrica. *Stem cell niche*. Proliferació i destí cel·lular: llinatge cel·lular i línies cel·lulars.

Tema 23. Desenvolupament i regeneració

Distribució de la capacitat regenerativa i regeneració del patró. Mecanismes de regeneració.

Tema 24. Evolució i desenvolupament

El *toolkit* genètic per al desenvolupament. El *toolkit* en el disseny animal. Evolució del *toolkit*. Funció i evolució dels elements reguladors en cis-. Evolució del DNA regulador i diversitat morfològica.

Pràctiques de laboratori

Pràctica 1

Observació de diferents estadis de desenvolupament del pollet (gastrulació, formació de les vesícules cerebrals i formació de la retina, cor i primordis de les extremitats). Què és la cresta neural? Què és l'apoptosi? Observació de l'apoptosi per al desenvolupament de les extremitats de pollet.

Pràctica 2

Oogènesi en la *Drosophila*. Estudi de la senyalització Gurken-Torpedo en les ovarioles.

Pràctica 3

Observació del clivellament *zebrafish* i observació *in vivo* de l'expressió gènica mitjançant transgènics. Observació de fenotips per pèrdua de funció mitjançant transgènics.

Seminaris

Seminari 1

Del zigot a la blàstula i l'especificació axial.

Seminari 2

Neurogènesi i organogènesi.

Els seminaris consistiran en la resolució de problemes i en la discussió de treballs científics relacionats amb els blocs temàtics indicats.

Presentació oral

Els estudiants, distribuïts en grups de quatre alumnes, han d'escollir un treball científic actual, relacionat amb la biologia del desenvolupament. Cada grup elaborarà un assaig no superior a 550 paraules, amb text, referències i figures incloses, i desenvoluparà una presentació oral de 10 minuts. La proposta i l'aprovació del tema serà abans de la setmana 4 i l'entrega dels assajos i la presentació oral, durant la setmana 7.

4. Avaluació

L'avaluació del rendiment acadèmic es farà segons el barem següent (sobre un total de 10 punts):

Prova escrita: 40%

Prova d'elecció múltiple (PEM): 20%

Treball de pràctiques: 20%

Assaig i presentació oral: 20%

Avaluació formativa: podrà afegir fins a 0,5 punts a la nota final. La nota final es truncarà sempre a 10 punts.

Criteris de superació: per superar l'activitat, l'estudiant ha de participar en les activitats programades i ha d'obtenir una nota mitjana de 5 o superior. Per aprovar es necessita obtenir almenys un 4 a la prova escrita i a la prova PEM.

Criteris sobre el procés de recuperació: els estudiants que després del procés d'avaluació no hagin superat l'assignatura, tindran l'opció de fer una prova de recuperació el mes de juliol de l'avaluació que es va fer al final del procés docent amb la contingència descrita abans. En cap cas es podrà recuperar l'activitat avaluada durant el procés docent. L'estudiant mantindrà la qualificació obtinguda durant el curs.

5. Bibliografia i recursos didàctics

5.1. Bibliografia bàsica

Developmental Biology, Scott F. Gilbert, Sinauer

Principles of development, Lewis Wolpert, OUP

Molecular Biology of the Cell (chapters 22, 23), Bruce Alberts *et al.*, Garland Sc.

5.2. Bibliografia complementària

Essential developmental biology, J.M.W. Slack, Wiley-Blackwell
Langman's medical embryology, T.W. Sadler, Lippincott, Williams, and Wilkins
From DNA to diversity: molecular genetics and the evolution of animal design, Sean B. Carroll, Jennifer K. Grenier, Scott D. Weatherbee, Blackwell

5.3. Recursos didàctics

Webpages:

Virtual embryo: <http://www.ucalgary.ca/UofC/eduweb/virtualembryo/>
Virtual Library-Developmental Biology: sdb.bio.purdue.edu/Other/VL_DB.html
Companion to Gilberts: zygote.swarthmore.edu/index.html y www.devbio.com
Gilbert: <http://zygote.swarthmore.edu/>

6. Metodologia

- Classes magistrals
- Seminaris i solució de problemes
- Presentacions orals
- Pràctiques internes reglades amb material biològic
- Treball individual i en grup