

¿Macho o hembra? Para las abejas melíferas, un solo gen marca la diferencia

Traducción de Nicole O'Dwyer, Nadine Soeder y Ileana Aranzamendi, del artículo de Mary Hoff «Male or female? For honeybees, a single gen makes all the difference». PLoS Biology. Vol. 7, Issue 10, October 2009.

¿Macho o hembra? La manera en que los genes guían a los embriones en desarrollo en una dirección u otra varía considerablemente entre especies. En las abejas melíferas (Figura 1), todo depende de que un locus particular de los cromosomas tenga la misma versión de un gen (denominado homocigoto) o dos versiones distintas (heterocigoto). Las abejas melíferas que poseen dos versiones distintas del locus de determinación del sexo (sex determination locus, SDL) desarrollan rasgos femeninos. Aquellas que poseen dos de la misma versión (o, con más frecuencia, que poseen una sola versión porque se desarrollaron de un huevo no fertilizado) se convierten en machos (Recuadro 1). Este enfoque, conocido como determinación complementaria del sexo, se encuentra en varios insectos sociales, aunque aún no se lo conoce mucho (Recuadro 2, Figura 2).



Figura 1: Abeja melífera (*Apis mellifera*). Foto: John Severns. Fuente: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1d/bee_extracts_nectar.jpg

RECUADRO 1

En 1845, Dzierzon informó que el sexo en las abejas melíferas (*Apis mellifera*) es determinado por la fertilización y la no fertilización de los huevos, y esto sucedió más de 50 años antes del descubrimiento de los cromosomas sexuales. La observación clave de Dzierzon fue que una reina virgen que no había realizado su vuelo de fecundación (las reinas sólo se aparean mientras están volando lejos del nido) produce sólo progenie masculina. A partir de este resultado, dedujo que los huevos que no están fertilizados se transforman en machos, mientras que los huevos fertilizados se diferencian en abejas reina y obreras, lo cual fue confirmado luego por los estudios citológicos. Los huevos que no están fertilizados tienen una serie haploide de 16 cromosomas cuando se comparan con los huevos fertilizados, en los que se identificaron 32 cromosomas.⁽¹⁾

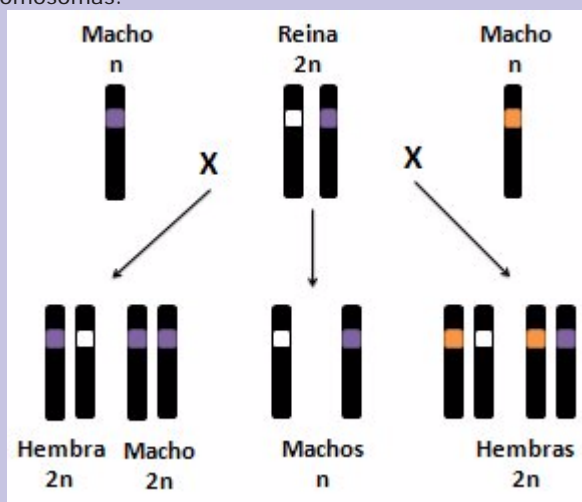


Figura 2: Haplodiplodía y determinación del sexo en *Apis mellifera*. Las barras negras representan cromosomas y los recuadros, alelos diferentes del gen de determinación del sexo (*csd*). La figura muestra una reina (heterocigota) y dos parejas machos (hemocigotas). Sin fecundación, la reina puede producir descendencia de machos haploides, en la cual se separan los alelos para *csd*. Si ocurre fecundación, la descendencia es diploide. Si el descendiente es heterocigota para el gen *csd*, será hembra, sino será macho. Los machos diploides en la naturaleza no sobreviven ya que son eliminados de la colmena. Fuente: adaptada a partir del artículo «Molecular basis of sex determination in haplodiploids», de Jay D. Evans. *Trends in ecology and evolution*. Vol 19, N 1, January, 2004.

Hay estudios sobre el sistema de determinación del sexo de las abejas que han identificado un gen del SDL, denominado *csd*, que es indispensable para el desarrollo de la hembra cuando es heterocigoto. Otro gen del SDL necesario para el desarrollo de la hembra, denominado *fem*, no precisa ser heterocigoto para realizar su tarea. En un nuevo estudio, Martin Beye, Tanja Gempe y otros colegas investigan la función que tienen estos genes en la determinación de la trayectoria de desarrollo en la que se embarca un embrión y el proceso de diferenciación subsiguiente. Con la ayuda de una variedad de herramientas de manipulación genética, los investigadores descubrieron algunas respuestas sorprendentes.

Antes de enfocarse en el *csd* y el *fem*, los investigadores se preguntaron primero si podría estar involucrado algún otro gen del SDL. Las técnicas bien establecidas para la caza de genes confirmaron la existencia de tres genes (además del *csd* y el *fem*) en el locus: el GB11211, el GB13727 y el GB30480. La represión de transcritos de estos genes demostró que ninguno estaba involucrado en la determinación del sexo. En cambio, la represión de productos del *csd* o del *fem* en las hembras dio como resultado el desarrollo de gónadas masculinas, mientras que la represión de productos del *csd* o del *fem* en los machos no tuvo efecto. Por lo tanto, el *csd* y el *fem* parecen ser los únicos genes del SDL que están involucrados en la activación de la maquinaria para producir hembras en las abejas melíferas (Figura 3).

En las moscas de la fruta, un gen parecido al *fem* controla la diferenciación de las células somáticas, pero no la de las células germinales. Para aclarar el grado de influencia del gen *fem* en las abejas melíferas, los investigadores bloquearon la transcripción de *fem*. Descubrieron que la represión no tenía ningún efecto en los machos, sin

(1) Texto adaptado a partir del artículo: Sex Determination in Honeybees: Two Separate Mechanisms Induce and Maintain the Female Pathway. Tanja Gempe et al. PLoS Biology. Vol. 7, Issue 10, October 2009

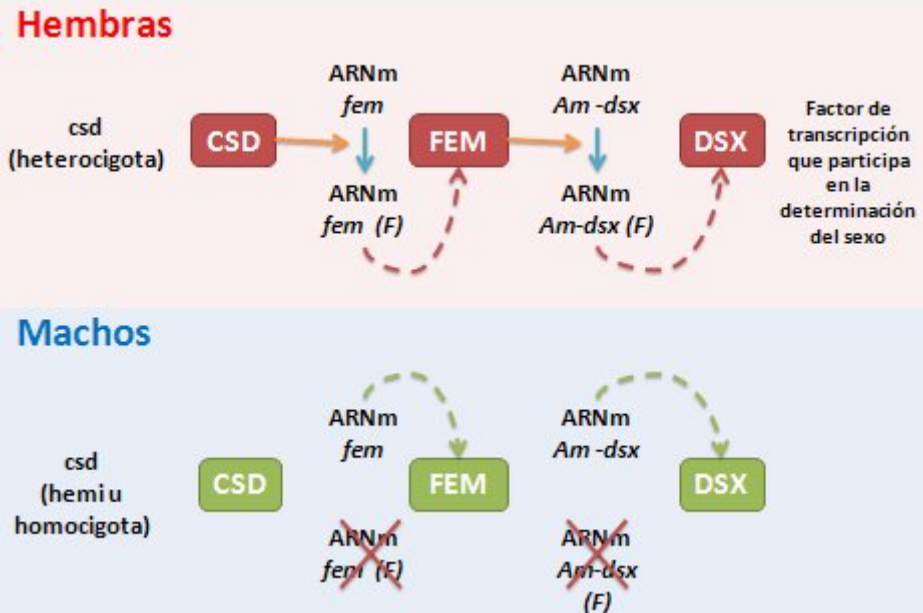


Figura 2: En la siguiente figura los recuadros representan proteínas, si están en color rojo están activas, mientras que en verde están inactivas. En las hembras la CSD activa interviene en el splicing (flechas naranja y celeste) del ARNm de la proteína FEM. A partir del ARNm obtenido (ARNm fem (F)) se produce (flecha punteada) la proteína FEM activa. Luego, la proteína FEM activa interviene en el splicing del ARNm de la proteína DSX. A partir del ARNm obtenido (ARNm Am-dsx (F)) se produce la proteína DSX activa, la cual actúa como factor de transcripción de genes involucrados en la determinación y desarrollo sexual. En los machos, la ausencia de CSD activa impide el splicing de los ARNm fem y Am-dsx, de modo que a partir de ellos se producen proteínas inactivas. Fuente: imagen diseñada ad-hoc para Boletín Biológica.

embargo en las hembras, no sólo inducía el desarrollo de órganos reproductivos masculinos (aunque con testículos más pequeños que los normales), sino que también provocaba que las células germinales femeninas se diferenciaron en espermatozoides en lugar de óvulos, y guiaba el desarrollo hacia la morfología de las patas del macho. Cuando se reprimía el *csd*, las hembras se transformaban en machos, con testículos normales de tamaño natural. Por lo tanto, queda claro que los genes *csd* y *fem* organizan tanto el desarrollo de las células somáticas como el de las germinales.

En las moscas de la fruta, las moscas domésticas y las mariposas de seda, *dsx* es un gen que regula la transcripción de otros genes e influye en la diferenciación sexual de las células somáticas. Que el gen *dsx* guíe al embrión hacia la masculinidad o hacia la femineidad depende de si sus productos proteicos están influenciados por los productos de un gen parecido al *fem* para tener una cadena de nucleótidos específicamente masculina o específicamente femenina en un extremo. Esto sugirió que tal vez un mecanismo similar también podría estar funcionando para la versión del gen de la abeja: *Am-dsx*.

RECUADRO 2

La diferenciación sexual es un proceso fundamental de la vida. En los organismos superiores, no sólo incluye la diferenciación sexual de los órganos reproductivos, sino que también afecta a casi todos los aspectos de un organismo, incluso el comportamiento, la fisiología y la morfología. Las actividades genéticas diferenciales especifican las diferencias fenotípicas entre los sexos. Hay una señal principal que determina el sexo al comienzo de la cascada reguladora y brinda la información necesaria específica del sexo. Sin embargo, los organismos han desarrollado una variedad de sistemas para la determinación del sexo que son aparentemente diferentes y que generan los dos sexos. Las señales genéticas principales para la determinación del sexo se diseccionaron hasta llegar a los componentes moleculares y genéticos sólo en algunos organismos que tienen cromosomas sexuales, como por ejemplo, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans* que utilizan la proporción X:A (balance génico), y algunas especies mamíferas que utilizan Sry, un sólo factor masculino dominante en el cromosoma Y. No se ha encontrado ninguna correspondencia molecular entre las señales principales de estos grupos filogenéticamente distantes.

Los haplodiploides presentan un modo distinto de determinación sexual, en el cual los machos derivan de huevos haploides no fertilizados y las hembras se desarrollan de huevos fertilizados que son diploides. Este método de reproducción se describió primero en la abeja melífera, lo cual sucedió más de 50 años antes del descubrimiento de los cromosomas sexuales. En la actualidad, los estudios demuestran que alrededor del 20% de las especies animales son haplodiploides, entre los que se incluyen las garrapatas y a los ácaros (Acarina), la mosca blanca (Aleyroidea), algunas cochinillas (Coccoidea, Margarodidae), los trips (Thysanoptera), los escarabajos de la corteza (Scolytidae), el rotífero (Monogononta) y el orden completo de los insectos Hymenoptera que contiene más de 200.000 especies.

Este método de reproducción cuenta con una posición específica en la determinación del sexo porque los machos uniparentales heredan una mitad aleatoria de genoma materno, mientras que las hembras heredan tanto los genes maternos como los paternos, lo cual hace que cualquier sistema de determinación de sexo basado en los cromosomas sea imposible.

El ejemplo genético de determinación de sexo mejor estudiado en los haplodiploides se puede ver en algunos insectos himenópteros (abejas, avispas, hormigas) en los que sólo un locus con varios alelos dirige el desarrollo sexual, el llamado mecanismo complementario de determinación del sexo.

El mecanismo se propuso valiéndose de los resultados de los machos diploides en las cruces endogámicas de las avispas *Barcon hebetor*. En estas cruces, 50% de los machos diploides surgen de los huevos fertilizados, lo cual sugiere que la composición complementaria de alelos en un sólo locus es la señal primaria de determinación del sexo y no un proceso de fertilización. Los machos diploides surgen cuando los alelos en el locus de determinación del sexo son iguales (composición homocigoto). Las hembras se desarrollan cuando los alelos son diferentes (composición heterocigoto). Los huevos que no se fertilizan se convierten en machos porque son hemocigotos en este locus.

Texto adaptado a partir del artículo: The gen *csd* is the primary signal for sexual development in honeybee and encodes an SR type protein. Martin Beye et al. Cell, Vol. 114, 419-429, August 22, 2003.

Para comprobar esa posibilidad, los investigadores observaron las transcripciones de los genes, o ARN mensajeros (ARNm), encontrados en abejas melíferas pseudo machos y generados al reprimir el *csd* o el *fem* en las hembras genéticas. Cuando se reprimió el *csd*, se encontraron fragmentos de proteínas correspondientes al ARNm *fem* de los machos y al *Am-dsx*. Esto sugiere que el *csd* es la señal principal que determina la diferenciación de la hembra y que macho es el modo predeterminado. La represión del *fem* en pseudo machos también dio como resultado ARNm *fem* masculinos y ARNm del *Am-dsx*, lo cual indica que el *fem* es necesario para producir *Am-dsx* femenino y que algo induce a la actividad del *fem* más tarde en el desarrollo, aún cuando ésta haya sido reprimida.

¿Qué es lo que hace que el mecanismo de la determinación del sexo siga funcionando a lo largo del resto del proceso de desarrollo? En las moscas de la fruta, un gen que está activo en las hembras codifica una proteína que dirige el procesamiento de los productos de ese mismo gen hacia una versión femenina. Para comprobar si ese feedback positivo podría también estar presente en las abejas melíferas, los investigadores les dieron a los machos ARNm que codifica *fem*. Comprobaron que los insectos producen entonces su propio ARNm *fem*. Esto sugiere que efectivamente el *fem* forma parte de un ciclo de retroacción positivo en el cual su proteína induce su propia síntesis.

Según estos resultados, los investigadores proponen un modelo para la determinación del sexo de las abejas melíferas en el cual un embrión se convierte en macho por defecto a menos que tenga dos formas distintas de *csd*. Si el *csd* es heterocigoto, produce una forma activa de la proteína para la cual codifica, la cual luego hace que el *fem* produzca la forma femenina del mRNA *fem*. La proteína producida por el *fem* no sólo causa la diferenciación femenina de las células somáticas y germinales, sino que también mantiene la trayectoria hacia la femineidad al inducir la producción de versiones femeninas de sus proteínas, creando un ciclo de retroacción en el *fem*.

¿Cómo hace exactamente la heterocigosidad para iniciar esta cascada de actividad genética para desviar el género? Los investigadores suponen que el secreto yace en diferencias de las desviaciones en ciertas áreas sumamente polimórficas de la proteína que es producto del *csd*. La heterocigosidad ha demostrado que dirige el desarrollo en las plantas y en los hongos, pero el mecanismo involucra dos genes. Por lo tanto, este estudio parece abrir la puerta a estudios sobre un mecanismo completamente nuevo para la regulación genética y el control de un único gen por medio de la heterocigosidad.

VOLVER AL INDICE

**IX JORNADAS NACIONALES Y IV CONGRESO
INTERNACIONAL DE ENSEÑANZA DE LA BIOLOGÍA**

7 | 8 | 9 | 10
Octubre de 2010
San Miguel de Tucumán
Tucumán, Argentina

Sede: Jockey Club de Tucumán. San Martín 451

Organizan: ADBiA: Asociación de Docentes de la Biología de la Argentina | Filiales: 14 Tucumán - 3 Salta

<http://www.adbia.org.ar>

www.boletinbiologica.com.ar