

Historia y conceptos básicos

- **Los orígenes de la biología del desarrollo**
- **Un conjunto de herramientas conceptuales**

El objetivo de este capítulo es proporcionar un esquema conceptual para el estudio del desarrollo. Se comenzará con una breve historia del estudio del desarrollo embrionario, que ilustra cómo fueron formuladas inicialmente algunas de las preguntas clave de este proceso. La cuestión más importante es cómo hace una única célula –el óvulo fecundado– para dar origen a un organismo multicelular, en el cual diferentes tipos celulares se estructuran en tejidos y órganos que generan un cuerpo tridimensional. Este problema puede ser abordado desde muchos puntos de vista diferentes, los cuales deben ser ajustados en conjunto para obtener un cuadro completo del desarrollo: qué genes son expresados, y cuándo y dónde; cómo se comunican las células entre sí; cómo se determina el destino de desarrollo de una célula, de qué modo proliferan y se diferencian las células en tipos celulares especializados, y cómo se producen los principales cambios en la forma del cuerpo. Se verá que el desarrollo de un organismo es finalmente dirigido por la expresión regulada de sus genes, que determinan cuáles proteínas estarán presentes en qué células y cuándo. A su vez, las proteínas determinan fundamentalmente cómo se comporta una célula. Los genes proporcionan un programa generativo del desarrollo, no un programa impreso, a medida que sus acciones son traducidas en resultados del desarrollo a través de comportamientos celulares como señalización, proliferación, diferenciación y movimiento celulares.

El desarrollo de los organismos multicelulares a partir del estado unicelular (el gameto femenino fecundado) es un triunfo brillante de la evolución. Durante el desarrollo embrionario, la célula huevo se divide y genera varios millones de células, que forman estructuras tan complejas y variadas como los ojos, las extremidades, el corazón y el cerebro. Este asombroso logro da origen a numerosas preguntas. ¿Cómo hacen las células provenientes de la división del óvulo fecundado para diferenciarse? ¿Cómo llegan estas células a organizarse en estructuras como el cerebro y los miembros? ¿Qué controla el comportamiento de las células de modo tal que puedan surgir patrones altamente organizados? ¿Cómo se alojan los principios de organización del desarrollo dentro de la célula huevo y en particular dentro del material genético, el DNA? La mayor parte del interés en la biología del desarrollo actual procede del conocimiento cada vez mayor de la manera en que los genes dirigen estos procesos de desarrollo, y el control genético es uno de los principales temas de este libro. Miles de genes están involucrados en el control del desarrollo, pero sólo serán considerados aquellos que tienen papeles clave e ilustran principios generales.

El desarrollo de un embrión a partir del gameto femenino fecundado (célula huevo o cigoto) se conoce como **embriogénesis**. Una de sus primeras tareas es establecer el plan corporal general del organismo, y se verá que cada organismo resuelve este problema fundamental de diferente forma. Este libro está centrado



Fig. 1.1 Microfotografía electrónica de barrido de la regióncefálica de *Drosophila melanogaster* adulta. Barra de escala: 0,1 mm
Fotografía de D. Scharfe, tomado de Science Photo Library.



Fig. 1.2 Fotografía de una lagartija, después de haberse liberado de su cola como defensa. Estas especies pueden desprendérse deliberadamente de su cola como una técnica para evitar la captura por los depredadores y luego regenerarla.
Fotografía de Oxford Scientific Films.

principalmente en el desarrollo animal (el de vertebrados como ranas, aves, peces y mamíferos, y de algunos invertebrados, como el erizo de mar, las ascidias y, sobre todo, la mosca de la fruta o *Drosophila melanogaster* (Fig. 1-1) y el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Es en estos dos últimos organismos que nuestro conocimiento del control genético del desarrollo se encuentra más avanzado, y las principales características de su desarrollo temprano son consideradas en los Capítulos 2 y 5, respectivamente. En el capítulo 6 se analizarán en forma breve algunos aspectos del desarrollo de vegetales que difieren en alguna medida del de los animales, pero responden a principios semejantes.

El desarrollo de órganos como las extremidades de los vertebrados, el ojo de los insectos y el sistema nervioso ponen de manifiesto la organización multicelular y la diferenciación de los tejidos en estadios tardíos de la embriogénesis, y se considerarán algunos de estos sistemas en detalle en los Capítulos 8 a 10. También se abordará el desarrollo de las características sexuales (Capítulo 11). El estudio de la biología del desarrollo, sin embargo, va más allá del desarrollo del embrión. Es necesario conocer además cómo algunos animales pueden regenerar órganos perdidos (Fig. 1-2, y Capítulo 13) y cómo es controlado el crecimiento postembionario del organismo, proceso que comprende la metamorfosis y el envejecimiento (Capítulo 12). Desde un punto de vista amplio, se examinará en el Capítulo 14 cómo han evolucionado los mecanismos de desarrollo y de qué manera restringen en gran medida el proceso mismo de la evolución.

Podría preguntarse si es necesario abarcar diferentes organismos y sistemas de desarrollo con el objetivo de comprender las características básicas de este proceso. La respuesta en este momento es sí. Los biólogos del desarrollo a su vez creen que hay principios generales que se aplican a todos los animales, pero esta vida es demasiado y maravillosamente diversa como para hallar todas las respuestas en un solo organismo. En tal sentido, los biólogos del desarrollo han tendido a centrar sus esfuerzos sobre un número relativamente pequeño de animales, elegidos por su conveniencia para estudiarlos y por su docilidad para la manipulación experimental o el análisis genético. Ésta es la razón por la cual algunos de ellos, como la rana *Xenopus laevis* (Fig. 1-3), el nematodo *Caenorhabditis* y la mosca de la fruta *Drosophila*, tienen un lugar dominante en la biología del desarrollo y se mencionan en reiteradas ocasiones en el libro. A su vez, es muy alentador que sólo unos pocos sistemas necesiten ser estudiados con el objetivo de entender el desarrollo animal. De la misma manera, *Arabidopsis thaliana* puede ser utilizada como un modelo para considerar las características básicas del desarrollo de los vegetales.

Uno de los aspectos más fascinantes y satisfactorios de la biología del desarrollo es que el conocimiento de un proceso de desarrollo en un organismo puede ayudar a esclarecer otros procesos similares, por ejemplo, en organismos que tienen semejanzas con el nuestro. Nada ilustra esto de forma más notable que la influencia que la comprensión del desarrollo de *Drosophila*, y especialmente de sus bases genéticas, ha tenido en toda la biología del desarrollo. En particular, la identificación de genes que controlan la embriogénesis temprana en *Drosophila* llevó al descubrimiento de genes relacionados que están siendo utilizados de modo semejante en el desarrollo de mamíferos y de otros vertebrados. Estos descubrimientos alientan a creer que se han de hallar principios generales de desarrollo.

Las ranas han sido el organismo favorito para el estudio del desarrollo debido a que sus huevos son grandes y a que sus embriones son resistentes, crecen con facilidad en medios de cultivo simple y es relativamente fácil experimentar con ellos. La rana sudafricana *Xenopus* es el organismo modelo para muchos aspectos del desarrollo de los vertebrados, y las principales características de su desarrollo (Recuadro 1A) sirven para ilustrar algunos de los estadios básicos de desarrollo en todos los animales. El desarrollo temprano de *Xenopus* y de otro modelo de vertebrados se analiza en los Capítulos 3 y 4.

En el resto de este capítulo se verá en primer lugar la historia de la **embriología**, como ha sido denominado el estudio de la biología del desarrollo durante la mayor parte de su existencia. El término biología del desarrollo tiene un origen

más reciente. A continuación se introducen algunos conceptos clave que son utilizados con frecuencia en el estudio y la interpretación del desarrollo.

Los orígenes de la biología del desarrollo

Muchas preguntas en embriología fueron planteadas por primera vez cientos y, en algunos casos, miles de años atrás. Apreciar la historia de estas ideas ayuda a comprender por qué actualmente se eligen determinados tipos de enfoques para resolver los problemas del desarrollo.

1.1 Aristóteles fue el primero en definir el problema de la epigénesis y de la preformación

Un abordaje científico sobre el desarrollo comenzó con Hipócrates en Grecia en el siglo V antes de Cristo. Según las ideas de la época, trató de explicar el desarrollo en términos de principios de calor, humedad y solidificación. Aproximadamente un siglo después, el estudio de la embriología avanzó cuando el filósofo griego Aristóteles formuló una pregunta que dominó la mayor parte del pensamiento acerca del desarrollo hasta fines del siglo XIX. Aristóteles se centró en el problema de cómo se formaban las diferentes partes del embrión y consideró dos posibilidades: una de ellas consistía en que todo en el embrión estaba preformado desde el principio y simplemente incrementaba su tamaño durante el desarrollo; la otra proponía que las nuevas estructuras se originaban progresivamente, proceso al que denominó epigénesis (que significa "formación sucesiva") y que relacionaba metafóricamente con el "proceso de tejer una red". Aristóteles defendió la epigénesis y su conjectura fue correcta.

La influencia de Aristóteles sobre el pensamiento europeo fue enorme y sus ideas continuaron prevaleciendo hasta bien entrado el siglo XVII. El punto de vista opuesto a la epigénesis, es decir que el embrión estaba preformado desde el comienzo, fue defendido nuevamente en la última parte de ese siglo. Muchos no creían que las fuerzas físicas o químicas pudieran modelar a una entidad viviente como el embrión. Junto con la creencia contemporánea que abogaba por la creación divina del mundo y de todos los organismos vivos, estaba la creencia de que todos los embriones habían existido desde el comienzo del mundo, y que el primer embrión de una especie debía contener todos los embriones futuros.

Incluso el brillante embriólogo italiano del siglo XVII Marcelo Malpighi no pudo escapar a las ideas preformacionistas. Si bien proporcionó una descripción sorprendentemente precisa del desarrollo del embrión de pollo, se mantuvo convencido, contra la evidencia de sus propias observaciones, de que el embrión estaba ya presente el comienzo (Fig. 1.4). Argumentaba que en estadios muy tempranos las partes eran demasiado pequeñas de modo tal que no podían ser observadas, aun con el mejor microscopio. Incluso otros preformacionistas creían que el espermatozoide contenía el embrión, y algunos sosténían que eran capaces de ver un minúsculo ser humano –un homúnculo– en la cabeza de cada espermatozoide (Fig. 1-5).

El problema de la preformación y de la epigénesis fue sujeto de un vigoroso debate durante el siglo XVIII, pero no pudo ser resuelto hasta que uno de los adelantos más importantes en biología hubiera tenido lugar: el reconocimiento que los seres vivientes, incluidos los embriones, estaban compuestos por células.

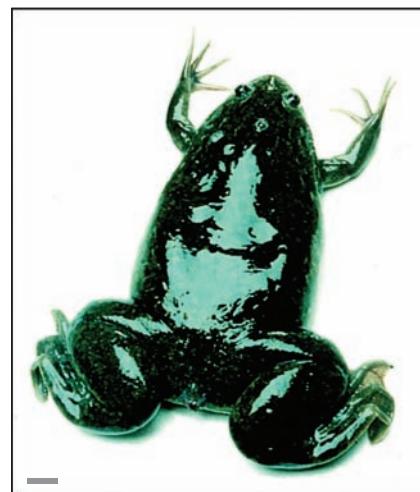


Fig. 1.3 Fotografía de una rana adulta sudafricana, *Xenopus laevis*.

Barra de escala: 1 cm.

Fotografía cortesía de J. Smith.

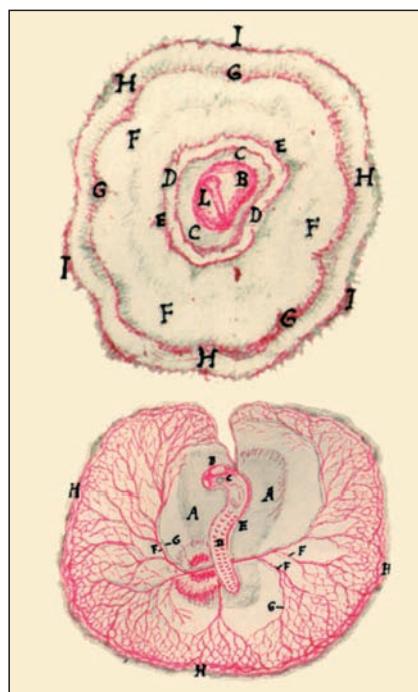
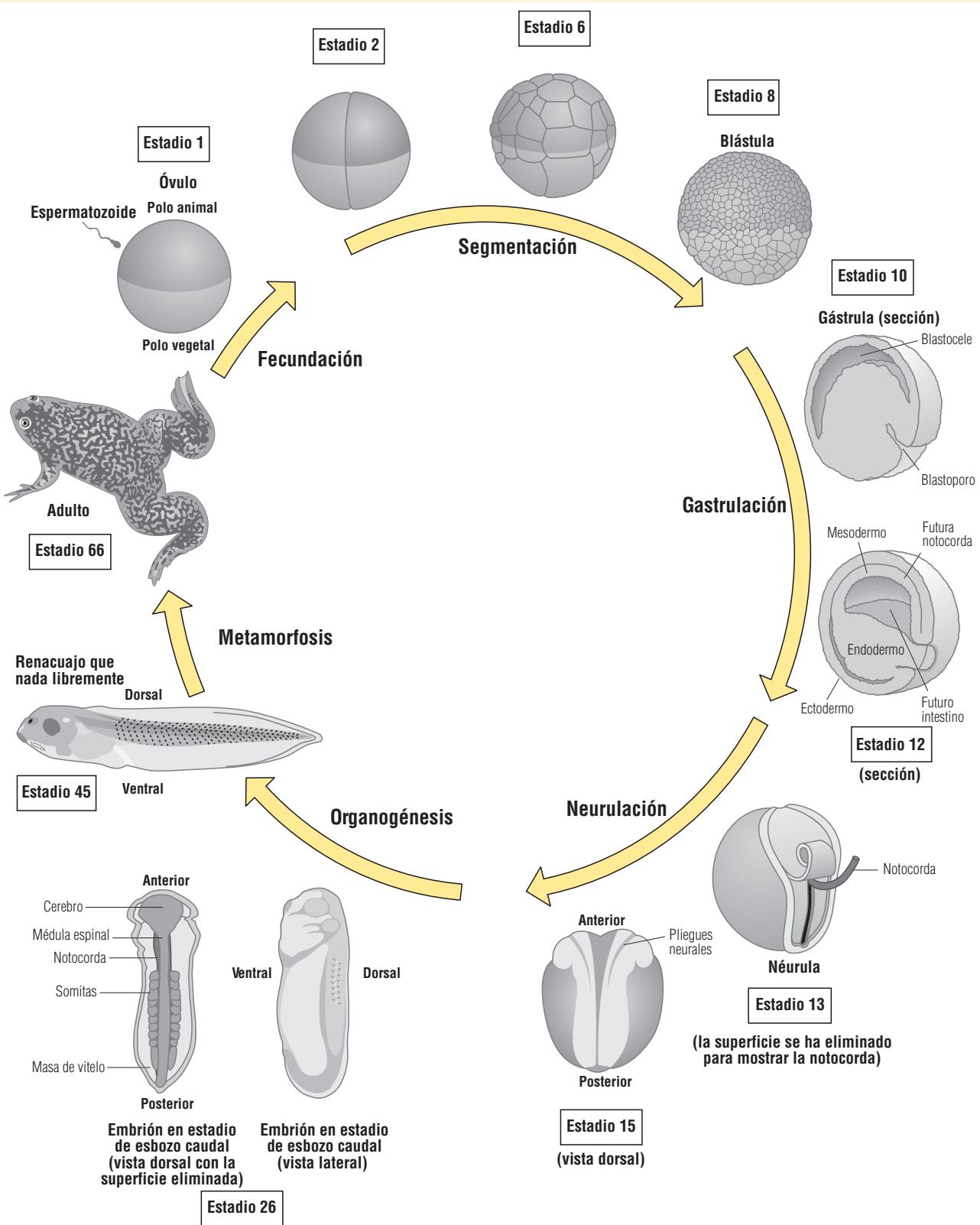


Fig. 1.4 Descripciones de Malpighi del embrión de pollo. La figura muestra dibujos de Malpighi, hechos en 1673, que representan el embrión temprano (arriba) y a 2 días de incubación (abajo). Sus dibujos ilustran con precisión la forma y la irrigación sanguínea del embrión.

Reimpreso con autorización del Presidente y el Consejo de la Royal Society.

Recuadro 1A Estadios básicos del desarrollo de *Xenopus laevis*

Continúa

Recuadro 1A (continuación) Estadios básicos del desarrollo de *Xenopus laevis*

Aunque el desarrollo de los vertebrados es muy diverso, hay ciertos estadios básicos que pueden ser ilustrados mediante el desarrollo de la rana *Xenopus laevis*, que es el organismo favorito de la embriología experimental. El óvulo no fecundado es una célula de gran tamaño. Ésta tiene una superficie superior pigmentada (el **polo animal**) y una región inferior (el **polo vegetal**) que se caracteriza por la acumulación de gránulos de vitelo. De tal modo, incluso en el comienzo el óvulo no es uniforme; en el desarrollo ulterior las células de la mitad animal se convierten en el extremo anterior (cefálico) del embrión.

Después de la fecundación del óvulo por el espermatozoide y la fusión de los núcleos masculino y femenino, comienza la **segmentación**. La segmentación se caracteriza por divisiones mitóticas en las que las células no crecen entre cada división, de manera que con las divisiones sucesivas llegan a ser más pequeñas. Despues de unos 12 ciclos de división, el embrión, ahora conocido como **blástula**, consiste en muchas células pequeñas que rodean a una cavidad llena de líquido (el **blastocito**) por encima de las grandes células con vitelo. En realidad se han producido cambios dentro de las células y éstas han interactuado entre sí de manera que algunos futuros tipos de tejido –las **capas germinales**– llegan a ser parcialmente especificados. El futuro **mesodermo** por ejemplo, que da origen al músculo, el cartílago, el hueso y otros órganos internos, como el corazón, la sangre y el riñón, está presente en la blástula a manera de una banda ecuatorial. Junto a ésta se encuentra el futuro **endodermo**, del cual derivan el intestino, los pulmones y el hígado. La región

animal dará origen al **ectodermo**, que forma la epidermis y el sistema nervioso. El endodermo y el mesodermo futuros, que están destinados a formar los órganos internos, permanecen aún sobre la superficie del embrión. Durante el estadio siguiente, la **gastrulación**, se produce una drástica reorganización de las células; el endodermo y el mesodermo se desplazan hacia adentro y se establece el plan básico del renacuajo. Internamente, el mesodermo da origen a una estructura bastoniforme (la **notocorda**), que se extiende desde la cabeza hasta la cola de localización central por debajo del futuro sistema nervioso. A cada lado de la notocorda se encuentran bloques segmentados de mesodermo denominados **somitas**, que darán origen a los músculos y a la columna vertebral, como también a la dermis.

Poco tiempo después de la gastrulación, el ectodermo que está por encima de la notocorda se pliega y forma un tubo (el **tubo neural**), que dará origen al encéfalo y a la médula espinal, proceso conocido como **neurulación**. En este momento, otros órganos, como los miembros, los ojos y las branquias, son especificados en sus futuras localizaciones, pero sólo se desarrollan un tiempo después, durante la **organogénesis**. En el curso de la organogénesis, se diferencian células especializadas como las del músculo, el cartílago y el sistema neuronal. En 48 horas el embrión ha llegado a ser un renacuajo que se alimenta con las características típicas de los vertebrados. Como el tiempo de cada estadio puede variar, según las condiciones ambientales, los estadios del desarrollo en *Xenopus* y otros embriones son frecuentemente indicados por números y no por horas de desarrollo.

1.2 La teoría celular cambió la concepción del desarrollo embrionario y de la herencia

La teoría celular desarrollada entre 1820 y 1880 por el botánico alemán Matthias Schleiden y el fisiólogo Theodor Schwann, entre otros investigadores, fue uno de los avances más esclarecedores en biología, y tuvo una enorme repercusión. Se admitió por fin que todos los organismos vivos estaban formados por células, que son las unidades básicas de la vida, y que se originan únicamente mediante divisiones a partir de otras células. Los organismos multicelulares como los animales y las plantas pueden ser ahora considerados comunidades de células. Por lo tanto, el desarrollo no estaba basado en la preformación sino en la epigénesis, debido a que durante ese proceso muchas células nuevas se generan mediante división a partir de la célula hueva y se forman nuevos tipos celulares. Un paso decisivo hacia la comprensión del desarrollo fue el reconocimiento en la década de 1840 de que la célula hueva en sí misma es unicelular aunque especializada.

Un adelanto importante fue la propuesta del biólogo alemán del siglo XIX August Weismann de que la descendencia no hereda sus características a partir del cuerpo (el soma) de los padres sino de las **células germinales** –óvulos y espermatoides– y que éstas no son influidas por el cuerpo que las sustenta. Weismann estableció de tal modo una distinción fundamental entre las células germinales y

Fig. 1.5 Algunos preformacionistas creían que había un homúnculo acurrucado en la cabeza del espermatozoide.

Un imaginativo dibujo de Nicholas Hartsoeker, 1694.

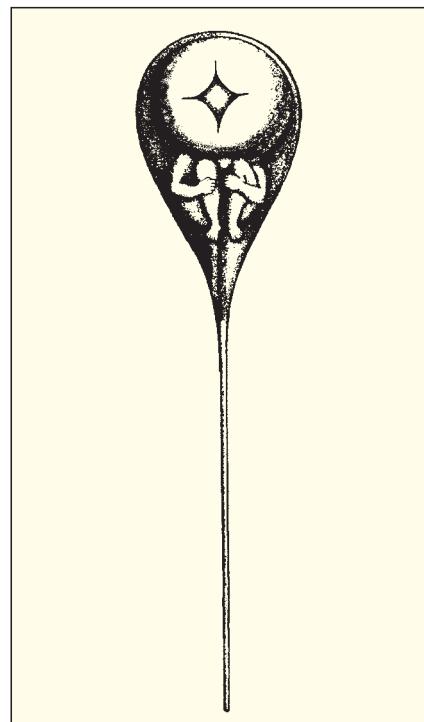
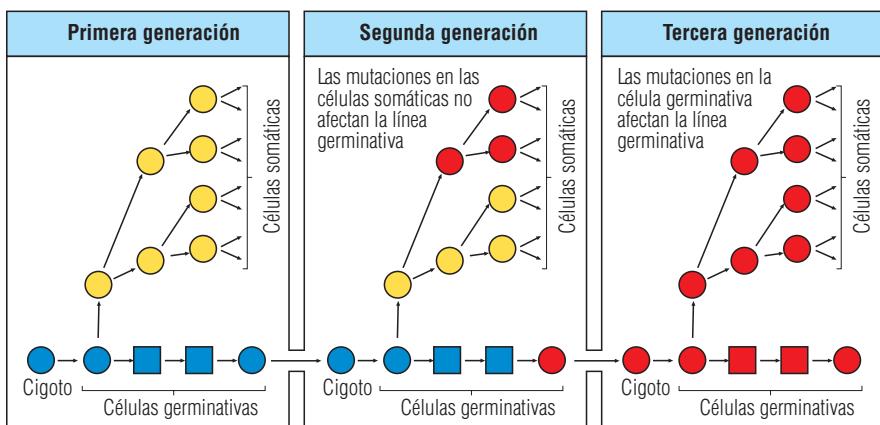


Fig. 1.6 Diferencia entre células germinativas y células somáticas.

Fig. 1.6 Diferencia entre células germinativas y células somáticas. En cada generación las células germinativas dan origen a células somáticas y células germinativas, pero la herencia tiene lugar solamente por medio de las células germinativas. Los cambios que se puedan producir por la mutación de las células somáticas pueden ser transmitidas a sus células hijas pero no afectan la línea germinal.



las células corporales o **células somáticas** (Fig. 1-6). Los rasgos adquiridos por el cuerpo durante la vida de un animal no pueden transmitirse a la línea germinal. En lo que respecta a la herencia, el cuerpo es meramente un portador de células germinales. Como el novelista y ensayista inglés Samuel Butler expuso: “Una gallina es solamente el camino que sigue un huevo para generar otro huevo.”

Trabajando con óvulos de erizo de mar se demostró que después de la fecundación aquellos contenían dos núcleos, que finalmente se fusionan; uno de estos núcleos pertenece al óvulo (gameto femenino), mientras que el otro procede del espermatozoide. La fecundación da origen por lo tanto a una célula huevo o cigoto que contiene un núcleo con aportes de ambos padres, de lo cual se concluye que el núcleo celular debe contener las bases físicas de la herencia. El punto culminante de esta línea de investigación fue la demostración decisiva, al finalizar el siglo XIX, de que los cromosomas dentro del núcleo del gameto femenino fecundado –la **célula huevo o cigoto**– derivan en igual número de los dos núcleos de los progenitores y el reconocimiento de que esto proporciona una base física para la transmisión de los caracteres genéticos de acuerdo con las leyes elaboradas por el botánico y monje austriaco Gregor Mendel. Se observó que la constancia en el número de cromosomas entre una generación y la siguiente en las células somáticas era asegurada mediante una división reduccional (**meiosis**) que lleva a la mitad el número de cromosomas en las células germinales, mientras que las células somáticas se dividen por el proceso de **mitosis**, que mantiene el número de cromosomas. Los precursores de las células germinales contienen dos copias de cada cromosoma, uno materno y otro paterno, y se denominan **diploides**. Este número es reducido por la meiosis durante la formación de los gametos, de modo que las células germinales contienen sólo una copia de cada cromosoma y se denominan **haploides**. El número diploide es restaurado en la fecundación.

1.3 Originalmente se propusieron dos tipos principales de desarrollo

Una vez que se aceptó que las células del embrión se originaban mediante división a partir de la célula huevo o cigoto, se planteó el interrogante de cómo las células llegan a ser diferentes entre sí. Con el énfasis cada vez mayor acerca del papel del núcleo, en la década de 1880 Weismann propuso un modelo de desarrollo en el cual el núcleo del cigoto contenía un número de factores especiales o **determinantes** (Fig. 1-7). Consideró que mientras el gameto femenino fecundado experimenta los ciclos rápidos de división celular conocidos como segmentación, esos determinantes podrían distribuirse desigualmente entre las células hijas y de este modo controlarían el desarrollo futuro de las células. El destino de cada célula estaba por lo tanto predeterminado por los factores de la célula huevo que podrían actuar sobre ella durante la segmentación. Este tipo de modelo fue denominado “en mosaico”, por el hecho de que la célula huevo podía ser considerada como un

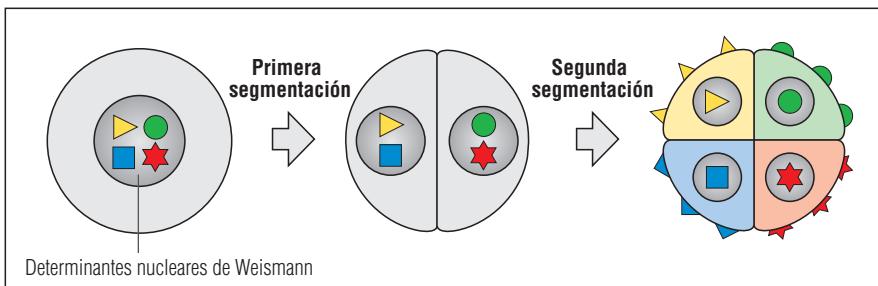


Fig. 1.7 Teoría de Weismann de la determinación nuclear. Weismann consideró que había factores en el núcleo que se distribuían asimétricamente en las células hijas durante la segmentación y que dirigían su desarrollo posterior.

mosaico de distintos determinantes localizados. Central en la teoría de Weismann fue el supuesto de que las divisiones celulares tempranas deben hacer a las células hijas bastante diferentes entre sí como resultado de la distribución desigual de los componentes nucleares.

A fines de la década de 1880, las ideas de Weismann fueron sustentadas en primer lugar por las investigaciones del embriólogo alemán Wilhelm Roux, quien experimentó con embriones de rana. Después de permitir que se produjera la primera segmentación de un óvulo de rana fecundado, Roux destruyó una de las dos células con una aguja caliente y halló que la célula restante se desarrollaba en la mitad de una larva bien formada (Fig. 1-8). Llegó así a la conclusión de que el “desarrollo de la rana se basaba en un mecanismo en mosaico, y que las células tenían sus características y su destino determinados en cada segmentación”.

Pero, cuando el compatriota amigo de Roux, Hans Driesch, repitió el experimento en huevos de erizo de mar obtuvo un resultado bastante diferente (Fig. 1-9). Más adelante escribió: “Pero las cosas resultaron como deberían ser y no como yo esperaba; a la mañana siguiente eso fue típicamente una gástrula entera sobre mi placa, que difería sólo por su pequeño tamaño de la gástrula normal; y esta gástrula pequeña pero entera se desarrolló en una larva típica y completa.”

Driesch había separado por completo a las células en el estadio bicelular y obtuvo una larva normal pero pequeña. Eso fue justo lo opuesto al resultado de Roux, y fue la primera demostración clara del proceso de desarrollo conocido como **regulación**. Ésta es la capacidad del embrión para desarrollarse normalmente incluso cuando algunas partes son eliminadas o reordenadas. Se verán numerosos ejemplos de regulación a lo largo del libro (una explicación del experimento de Roux y por qué él obtuvo ese resultado también se presentará más adelante, en la sección 3-7).

1.4 El descubrimiento de la inducción demostró que un grupo de células podía determinar el desarrollo de las células vecinas

Aunque el concepto de regulación implicaba que las células debían interactuar entre sí, la importancia central de las interacciones entre una célula y otra en el desarrollo embrionario no fue realmente establecida hasta el descubrimiento del fenómeno de la **inducción** por el cual una célula, o tejido, dirige el desarrollo de otra célula o tejido vecino.

La importancia de la inducción y de las interacciones intercelulares en el desarrollo fue demostrada de manera notable en 1924 cuando Hans Spemann y su ayudante Hilde Mangold llevaron a cabo un famoso experimento de trasplante en embriones de anfibio. Probaron que un segundo embrión parcial podía ser inducido mediante el trasplante de una pequeña región de un embrión de tritón en otro en el mismo estadio (Fig. 1-10). El tejido transplantado fue tomado del labio dorsal del **blastoporo**: invaginación a modo de hendidura que se forma donde comienza la gastrulación sobre la superficie dorsal del embrión de anfibio (véase Cuadro 1A). Esta pequeña región fue denominada por los investigadores como **organizador**, debido a que parecía ser finalmente el responsable de controlar la organización

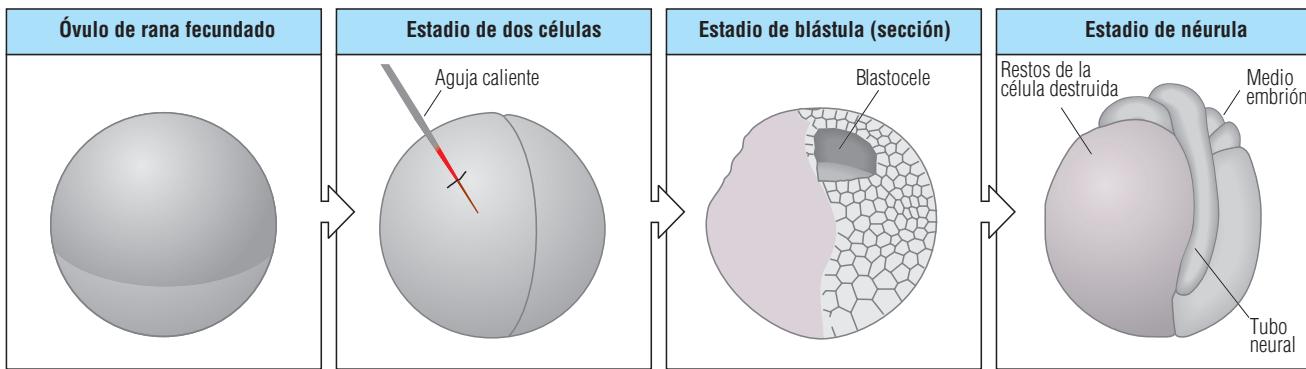


Fig. 1.8 Experimentos de Roux para investigar la teoría de Weismann del desarrollo tipo mosaico. Después de la primera segmentación de un embrión de rana, una de las dos células es destruida con una aguja caliente y la otra permanece intacta. En el estadio de blástula se puede observar que la célula intacta se ha dividido como una normal en numerosas células que llenan la mitad del embrión. El desarrollo del blastocele se encuentra también restringido a la mitad intacta. En el estadio de néurula, la célula intacta ha dado origen a algo que se asemeja a la mitad de un embrión normal.

de un cuerpo embrionario completo, y es conocido como **organizador de Spemann-Mangold**, o como **organizador de Spemann**. Por su descubrimiento, Spemann recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1935, uno de los dos otorgados hasta ahora a la investigación embriológica. Por desgracia, Hilde Mangold había muerto antes y no pudo ser premiada.

1.5 El estudio del desarrollo fue estimulado por la conjunción de la genética y la embriología

Durante la mayor parte de los comienzos del siglo XX hubo una escasa conexión entre la embriología y la genética. Cuando las leyes del Mendel fueron redescubiertas en 1900 se produjo gran interés por los mecanismos de la herencia, particularmente en relación con la evolución, pero menos respecto del desarrollo. La genética fue vista como el estudio de la transmisión de los elementos heredados de generación en generación, mientras que la embriología fue el estudio de cómo se desarrolla un organismo y, en particular, de qué manera en el embrión temprano llegan a ser diferentes entre sí. La genética pareció, en este sentido, no ser importante para el desarrollo.

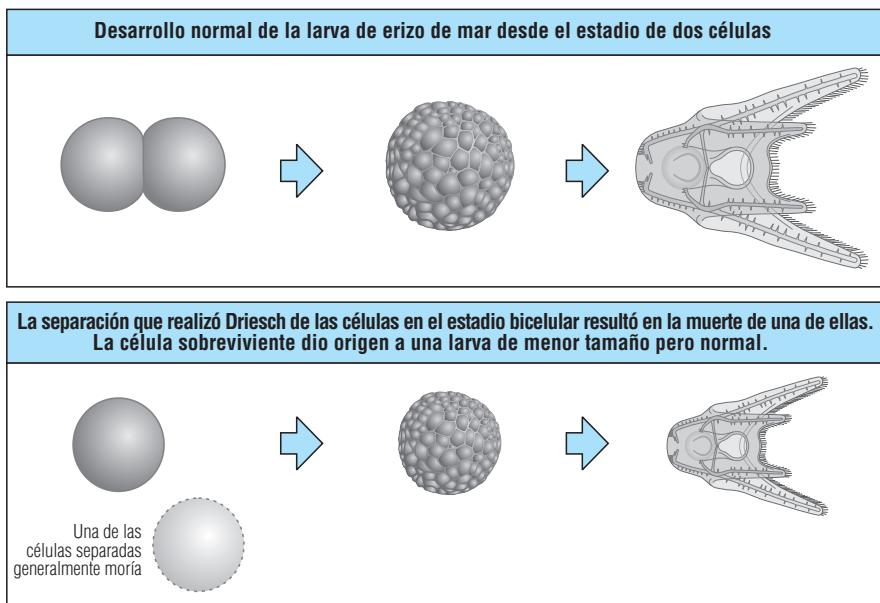


Fig. 1.9 Consecuencias del experimento de Driesch en los embriones de erizo de mar, que por primera vez demostró el fenómeno de la regulación. Tras la separación de las células en el estadio bicelular, las células restantes dan origen a una larva normal pequeña pero completa. Esto contradice el hallazgo inicial de Roux en la que una de las células de un embrión de rana bicelular es dañada y la restante da origen solamente a medio embrión (véase Fig. 1-8).

Fig. 1.10 Notable demostración de Spemann y Mangold de la inducción embrionaria de un nuevo eje corporal por la región organizadora en la gástrula temprana de anfibio. Un trozo de tejido (amarillo) del labio dorsal del blastoporo de una gástrula de tritón (*Triton cristatus*) es injertado en el lado opuesto de la gástrula de otro embrión pigmentado de una especie distinta (*Triton taeniatus*, rosado). El tejido injertado induce un nuevo eje corporal que contiene tubo neural y somitas. El tejido injertado no pigmentado forma una notocorda en su nuevo lugar (véase la sección en el panel inferior), pero el tubo neural y las otras estructuras del nuevo eje han sido inducidos a partir del tejido hospedador pigmentado. La región organizadora descubierta por Spemann y Mangold se conoce como organizador de Spemann.

Un concepto fundamental que finalmente contribuyó a relacionar la genética y la embriología fue la distinción entre **genotipo** y **fenotipo**, propuesta por primera vez por el botánico danés Wilhelm Johannsen en 1909. El legado genético de un organismo –la información genética que éste adquiere a partir de sus progenitores– es el genotipo. Su aspecto visible y la estructura interna y bioquímica en cualquier estadio del desarrollo es su fenotipo. Mientras que el genotipo ciertamente controla el desarrollo, los factores ambientales que interactúan con el genotipo influyen sobre el fenotipo. A pesar de tener genotipos idénticos, los gemelos idénticos pueden adquirir considerables diferencias en su fenotipos a medida que crecen (Fig. 1-11), y esto tiende a ser más evidente con la edad. El problema del desarrollo puede plantearse ahora en términos de relaciones entre genotipo y fenotipo; cómo el legado genético llega a ser “traducido” o “expresado” durante el desarrollo dando origen a un organismo funcional.

La aproximación entre la genética y la embriología fue un proceso lento y sinuoso. Muy pocos adelantos se hicieron hasta que la naturaleza y la función de los genes fueron conocidas con más profundidad. El descubrimiento en la década de 1940 de que los genes codifican proteínas fue un hito muy importante. Al ponerse de manifiesto que las propiedades de una célula estaban determinadas por las proteínas que ésta contiene, el papel fundamental de los genes en el desarrollo pudo finalmente ser apreciado. Mediante el control de las proteínas que se elaboraban en una célula, los genes podían regular los cambios en las propiedades y el comportamiento de las células que ocurrían durante el desarrollo. Un progreso importante posterior en la década de 1960 fue el conocimiento de que algunos genes codificaban proteínas que controlan la actividad de otros genes.

1.6 El desarrollo es estudiado principalmente a través de la selección de organismos modelo

Aunque el desarrollo de una amplia variedad de especies ha sido estudiado en un momento u otro, un número relativamente pequeño de organismos proporcionan la mayor parte de nuestro conocimiento acerca de los mecanismos del desarrollo. Debido a esto podemos considerarlos como modelos para la comprensión de los procesos involucrados y a menudo se los denomina **organismos modelo**. Los erizos de mar y los anfibios fueron los principales animales utilizados para las primeras investigaciones experimentales al comienzo del siglo XX debido a que sus embriones en desarrollo son fáciles de obtener, y en el caso de la rana, suficientemente grandes y resistentes para una manipulación relativamente fácil, aun en estadios bastante tardíos. Entre los vertebrados, la rana *X. laevis*, el ratón (*Mus musculus*), el pollo (*Gallus gallus*) y el pez cebra (*Danio rerio*) son los principales organismos modelo ahora estudiados. Entre los invertebrados, la mosca de la fruta *D. melanogaster* y el gusano nematodo *C. elegans* han sido el centro de la mayor parte de la atención a causa del vasto conocimiento acerca de su genética del desarrollo y a que pueden ser fácilmente modificados genéticamente. Con el advento de los métodos modernos de análisis genético, se ha producido un resurgimiento del interés en el erizo de mar *Strongylocentrotus purpuratus*. Para la

El labio dorsal del blastoporo fue trasplantado desde una especie de tritón no pigmentado al techo del blastocoel de una especie pigmentada

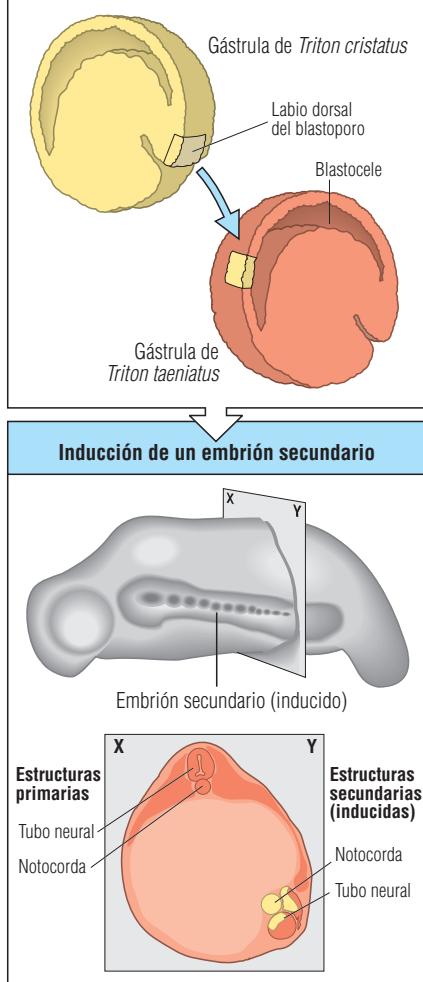


Fig. 1.11 Diferencia entre el genotipo y el fenotipo. Estos gemelos idénticos tienen el mismo genotipo porque el óvulo fecundado (cigoto) se dividió en dos durante el desarrollo. Sus ligeras diferencias en el aspecto se deben a factores no genéticos, como las influencias ambientales.

Fotografía cortesía de José y Jaime Pascual.

biología del desarrollo de plantas, *A. thaliana* sirve como el principal organismo modelo. Los ciclos vitales y los antecedentes detallados de estos organismos modelo son presentados en los capítulos pertinentes más adelante en el libro.

Los motivos de esta elección son en parte históricos –una vez que se ha realizado cierta cantidad de investigación sobre un animal es más eficiente continuar estudiándolo en lugar de comenzar desde el principio con otras especies– y en parte una cuestión de facilidad de estudio y de interés biológico. Cada una de las especies tiene sus ventajas y desventajas como modelo de desarrollo. El embrión de pollo, por ejemplo, ha sido estudiado durante mucho tiempo como un paradigma del desarrollo de los vertebrados porque los óvulos fecundados son fáciles de obtener, los embriones resisten bien las manipulaciones experimentales microquirúrgicas y pueden cultivarse fuera del huevo. Sin embargo, una desventaja fue que se sabía muy poco respecto de la genética de su desarrollo. En cambio, se conoce mucho acerca de la genética del ratón, aunque el ratón es más difícil de estudiar porque su desarrollo tiene lugar dentro del organismo materno. Se han identificado muchas mutaciones del desarrollo en el ratón, y además es posible llevar a cabo modificaciones genéticas mediante técnicas transgénicas. Es también el mejor modelo experimental que se posee para estudiar el desarrollo de los mamíferos, incluido el hombre. El pez cebra es una incorporación más reciente a la selecta lista de los sistemas modelo de los vertebrados; es fácil obtener un número grande de crías y los embriones son transparentes, de tal manera que las divisiones celulares y los movimientos de los tejidos pueden ser seguidos visualmente, lo cual ofrece grandes ventajas para las investigaciones genéticas.

Uno de los objetivos fundamentales de la biología del desarrollo es comprender cómo los genes controlan el desarrollo embrionario y para ello se deben identificar en primer término aquellos genes que tienen un papel fundamental en el control del desarrollo. Esta tarea puede enfocarse desde distintas perspectivas, según el organismo de que se trate, pero el punto de partida general es la identificación de las mutaciones que alteran el desarrollo en algunos aspectos específicos e informativos, como se describirá en las secciones siguientes. Las técnicas para identificar genes que controlan el desarrollo y para detectar y manipular su expresión en el organismo se describen a lo largo del libro, junto con las técnicas para la manipulación genética.

Algunos de nuestros organismos modelo son más apropiados para los análisis genéticos convencionales que otros. A pesar de su importancia en la biología del desarrollo, se han realizado pocos estudios convencionales en *X. laevis*, que tiene la desventaja de un genoma **tetraploide** (con cuatro juegos de cromosomas en las células somáticas) y un período de desarrollo relativamente largo ya que tarda de 1 a 2 años para alcanzar la madurez sexual. Utilizando los métodos modernos de genética y de bioinformática, sin embargo, se han identificado muchos genes del desarrollo en *X. laevis* mediante comparación directa de la secuencia del DNA con genes conocidos en organismos como la *Drosophila* y el ratón. *Xenopus (Silurana) tropicalis*, rana estrechamente relacionada, es un organismo mucho más interesante para el análisis genético; es diploide y además puede ser manipulada para producir organismos transgénicos. Se está estudiando la secuencia del genoma de *X. tropicalis*, lo cual podría ayudar a la identificación de genes del desarrollo en *X. laevis*. La situación con las aves ha sido bastante similar, pero aquí también la comparación directa del DNA con otros organismos puede ser útil para identificar genes del desarrollo. La secuenciación del DNA del genoma del pollo se ha completado y esto podría contribuir de manera considerable al análisis genético del desarrollo en estas especies. La secuenciación del genoma del erizo de mar *S. purpuratus*, uno de los organismos modelo más antiguos en biología del desarrollo, está asimismo en este camino. Desde hace algunos años se conocen secuencias genómicas completas del ser humano, el ratón, *Drosophila* y *Caenorhabditis*.

En general, cuando se identifica un gen importante del desarrollo en un animal, se debe considerar si hay un gen correspondiente relacionado con el desarrollo en

otros animales. Estos genes suelen identificarse por un grado suficiente de semejanza de secuencia de nucleótidos que indica que se ha originado a partir de un gen ancestral común. Los genes que cumplen con estos criterios son conocidos como **genes homólogos**. Como se verá en el capítulo 4, este enfoque permitió identificar una clase de genes de vertebrados hasta ahora insospechada que especifican el patrón segmentado regular desde la cabeza hasta la cola y está representado por los diferentes tipos de vértebras en diferentes posiciones. Estos genes fueron identificados por su homología con otros genes que especifican las identidades de diferentes segmentos del cuerpo en *Drosophila*.

1.7 Los primeros genes del desarrollo fueron identificados como mutaciones espontáneas

La mayoría de los organismos considerados en este libro son diploides y de reproducción sexual: sus células somáticas contienen dos copias de cada gen, salvo los que se encuentran en los cromosomas sexuales. *X. laevis* constituye una excepción, por cuanto es tetraploide, de manera que tiene cuatro copias del genoma básico en sus células somáticas y dos copias en las células germinales, lo cual complica el análisis genético. En las especies diploides, una copia, o **alelo**, de cada gen es aportada por el progenitor masculino y otra por el femenino. Para muchos genes hay varios alelos "normales" presentes en la población, que llevan a la variación en el fenotipo normal que se comprueba en cualquier especie de reproducción sexual. Sin embargo, en ocasiones una mutación se puede producir en forma espontánea en un gen y podría indicar un cambio, por lo general deletéreo, en el fenotipo del organismo.

Muchos de los genes que afectan el desarrollo han sido identificados por mutaciones espontáneas que alteran su función y dan lugar a un fenotipo anormal. Las mutaciones son clasificadas en líneas generales como dominantes o recesivas (Fig. 1-12). Las mutaciones **dominantes** y **semidominantes** producen un fenotipo característico cuando está presente sólo en uno de los alelos de un par, es decir ejercen un efecto en el estado **heterocigoto**. Las mutaciones dominantes pueden perderse porque a menudo son letales. En contraste, las mutaciones **recesivas** como las *blancas* (*white*) de *Drosophila*, que producen moscas con ojos blancos en

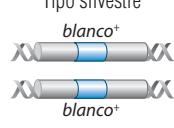
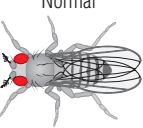
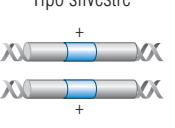
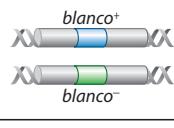
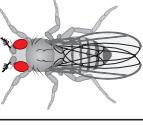
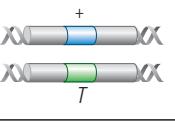
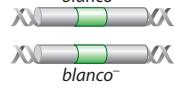
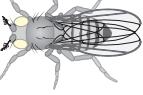
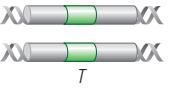
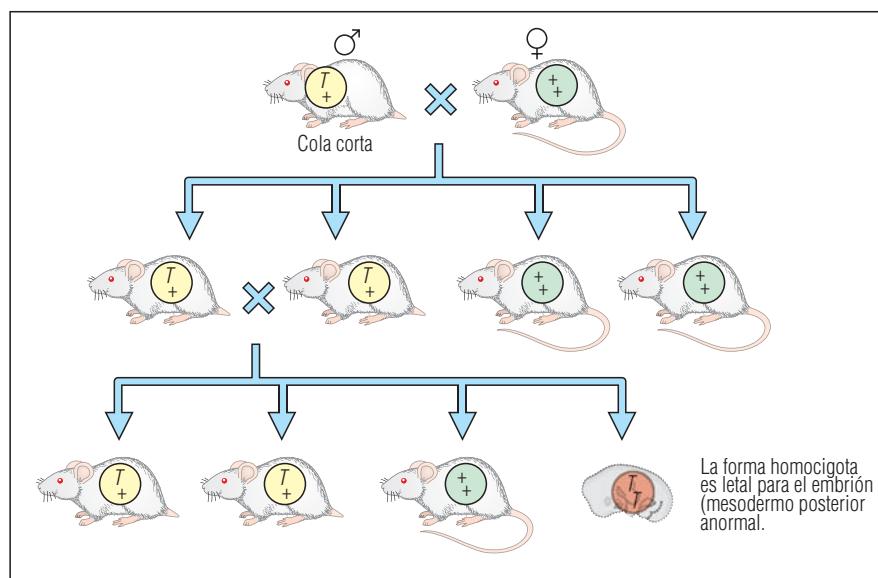
Mutación recesiva (p.ej, <i>white</i> ⁻)		Mutación semidominante (p.ej, <i>Brachyury</i>)	
Genotipo	Fenotipo	Genotipo	Fenotipo
Tipo silvestre  blanco ⁺  blanco ⁺	Normal 	Tipo silvestre  +  +	Normal 
Mutación heterocigota  blanco ⁺  blanco ⁻	Normal 	Mutación heterocigota  +  T	Cola deformada 
Mutación homocigota  blanco ⁻  blanco ⁻	Ojos blancos 	Mutación homocigota  T  T	Letal para el embrión 

Fig. 1.12 Tipos de mutaciones. Izquierda: una mutación es recesiva cuando solamente tiene un efecto en el estado homocigoto, es decir, cuando ambas copias del gen portan la mutación. Derecha: en contraste, una mutación dominante o semidominante produce un efecto sobre el fenotipo en el estado heterocigoto, o sea, cuando sólo una copia del gen mutante está presente. El signo más indica el tipo silvestre y el signo menos el tipo recesivo. *T* es la forma mutante del gen *Brachyury*.

lugar de ojos rojos normales, alteran el fenotipo solamente cuando ambos alelos de un par llevan la mutación, o sea, cuando éstas son **homocigotas**.

En general, las mutaciones dominantes resultan más fáciles de reconocer, particularmente si afectan de manera profunda la anatomía o la coloración, siempre que no causen la muerte temprana del embrión en el estado heterocigoto. Sin embargo, las mutaciones verdaderamente dominantes son raras. Una mutación en el gen *Brachyury* de ratón es un ejemplo clásico de una mutación semidominante y fue identificada originalmente por el hecho de que los ratones heterocigotas para esta mutación (simbolizados por T) tienen cola corta. Cuando las mutaciones son homocigotas, su efecto es mucho más pronunciado y los embriones mueren en un estadio temprano, lo cual indica que el gen participa en el desarrollo embrionario normal (Fig. 1-13). Una vez que los estudios de las crías confirmaron que el rasgo de *Brachyury* es ocasionado por un solo gen, éste pudo ser mapeado en su localización en un cromosoma en particular mediante las técnicas de mapeo genético clásicas. La identificación de las mutaciones recesivas es más tediosa porque los heterocigotos tienen un fenotipo idéntico a un animal normal de tipo silvestre, y se requiere de un cuidadoso programa de estudio de la descendencia para obtener los homocigotos. La identificación de mutaciones recesivas del desarrollo potencialmente letales requiere la observación y el análisis meticuloso en mamíferos, ya que los homocigotos podrían morir en el interior de útero y pasar inadvertidos.

Se deben aplicar criterios muy rigurosos para identificar aquellas mutaciones que afectan un proceso de desarrollo genuino y no las que solamente alteran algunas funciones vitales de mantenimiento sin las cuales el animal no pueda sobrevivir. Un criterio simple para una mutación del desarrollo es la mortalidad embrionaria, aunque esto también afecta a aquellas mutaciones en los genes involucrados en las funciones de mantenimiento. Las mutaciones que producen patrones anormales de desarrollo embrionario suelen convertirse en verdaderas mutaciones del desarrollo. En capítulos posteriores se verá cómo los análisis sistemáticos en gran escala para las mutaciones seguidas de mutagénesis utilizando sustancias químicas o rayos X han permitido identificar muchos más genes del desarrollo de los que podrían haberse detectado mediante mutaciones espontáneas raras.



Resumen

El estudio del desarrollo embrionario comenzó con los griegos hace más de 2000 años. Aristóteles expuso la idea de que los embriones no se hallaban completamente preformados dentro del huevo, sino que la forma y la estructura aparecían gradualmente a medida que el embrión se desarrollaba. Esta idea fue modificada en los siglos XVII y XVIII por aquellos que creían en la preformación, según la cual todos los embriones que habían existido y que existirían estaban ya presentes al comienzo del mundo. La aparición de la teoría celular en el siglo XIX decantó el problema en favor de la epigénesis, y se observó que el espermatozoide y el óvulo eran células individuales, aunque muy especializadas. Algunos de los primeros experimentos demostraron que los embriones muy tempranos de erizo de mar son capaces de regulación, o sea que se desarrollan normalmente aún si las células son extirpadas o eliminadas. Esto estableció un principio importante por el cual el desarrollo debe depender al menos en parte de la comunicación entre las células del embrión. Las pruebas directas acerca de la importancia de las interacciones intercelulares provienen de los experimentos de trasplante de organizador realizados por Spemann y Mangold en 1924, quienes demostraron que las células de la región del organizador de los anfibios podían inducir un embrión parcial nuevo a partir del tejido hospedador cuando eran trasplantadas a otro embrión. El papel de estos genes en el control del desarrollo recién fue esclarecido por completo en los últimos 30 años, y el estudio de las bases genéticas del desarrollo se simplificó en tiempos recientes con las técnicas de biología molecular.

Un conjunto de herramientas conceptuales

El desarrollo hacia un organismo multicelular es el destino más complicado que un organismo unicelular vivo puede experimentar; en esto reside la fascinación y el desafío de los biólogos del desarrollo. Sólo unos pocos principios básicos son necesarios para que los procesos de desarrollo comiencen a tener sentido. El resto de este capítulo está dedicado a introducir estos conceptos clave. Esos principios se pueden hallar en repetidas ocasiones a lo largo del libro como veremos en diferentes organismos y sistemas de desarrollo, y podría ser considerado como un conjunto de herramientas conceptuales, esenciales para emprender un estudio del desarrollo.

Los genes controlan el desarrollo mediante el control de dónde y cuándo se sintetizan las proteínas, y muchos miles de genes están comprometidos en ella. La actividad génica establece las redes intracelulares de interacciones entre las proteínas y los genes y entre proteínas, que otorgan a las células sus propiedades particulares. Una de estas propiedades es la capacidad de comunicarse y responder a otras células en vías específicas. Son estas **interacciones entre células** las que determinan cómo se desarrolla el embrión; por esta causa ningún proceso de desarrollo puede ser atribuido a la función de un único gen o una sola proteína. La cantidad de la información genética y molecular sobre los procesos de desarrollo es actualmente enorme. En este libro seremos sumamente selectivos y sólo se describirán aquellos detalles moleculares que permiten comprender los mecanismos de desarrollo e ilustran los principios generales.

1.8 El desarrollo involucra la división celular, la aparición de un patrón, el cambio en la forma, la diferenciación celular y el crecimiento

El desarrollo es en esencia la aparición de estructuras organizadas a partir de un grupo de células inicialmente muy simple. Es conveniente distinguir cinco procesos principales de desarrollo, aun cuando en realidad se superponen e influyen entre sí de manera considerable.



Fig. 1.14 Microfotografía óptica de huevos de *Xenopus* después de cuatro divisiones celulares. Barra de escala: 1 mm.

Fotografía cortesía de J. Slack.

El primero es el proceso conocido como **segmentación**, que es la división del gameto femenino fecundado en un número de células más pequeñas (Fig. 1-14). A diferencia de las divisiones celulares que tienen lugar durante la proliferación celular y el crecimiento de un tejido, no hay un aumento en la masa celular entre cada división de segmentación. Los ciclos celulares durante la segmentación consisten simplemente de fases de replicación del DNA, mitosis y división celular, sin interposición de un estadio de crecimiento celular. Se examinarán los distintos tipos de ciclos celulares en el Capítulo 12. El estadio de segmentación de la embriogénesis divide rápidamente al embrión en numerosas células, cada una de las cuales contiene una copia del genoma.

La **formación del patrón** es un proceso por el cual los patrones espaciales y temporales de las actividades celulares están organizados dentro del embrión de modo tal que se desarrolla una estructura bien organizada. En el miembro superior en desarrollo, por ejemplo, la formación del patrón es un proceso que permite a las células “saber” si hacen un brazo o dedos, y dónde deben formarse los músculos. No hay una estrategia universal o un mecanismo de establecimiento de un patrón único, sino que esto es llevado a cabo por una variedad de células y mecanismos moleculares en diferentes organismos y en distintos estadios del desarrollo.

La formación del patrón consiste al principio en el establecimiento del **plan corporal**, con la definición de los ejes corporales principales del embrión de modo tal que se especifican los extremos de la cabeza (anterior) y de la cola (posterior), y de la espalda (dorsal) y de la parte inferior (ventral). La mayor parte de los animales que serán considerados en este libro tienen una cabeza en un extremo y una cola en el otro, mientras que los lados izquierdo y derecho del cuerpo son bilateralmente simétricos: es decir, una imagen especular uno del otro. En estos animales, el eje corporal principal es el **eje anteroposterior**, que va desde la cabeza hasta la cola. Los animales bilateralmente simétricos también tienen un **eje dorsoventral**, que se dirige desde el dorso hacia el abdomen. Una característica sorprendente de estos ejes es que casi siempre se disponen perpendiculares entre sí y de esta forma se los puede concebir como parte de un sistema de coordenadas sobre las que es posible especificar cualquier posición en el cuerpo (Fig. 1-15). En las plantas, el principal eje corporal se dispone desde el extremo en crecimiento (el ápice) a la raíz y se conoce como **eje apicobasal**. Las plantas también tienen simetría radial, con un **eje radial** que se dirige desde el centro del tallo hacia afuera. Incluso antes de que los ejes corporales resulten claros, los cigotos y los embriones muestran frecuentemente una **polaridad**, que en este contexto significa que un extremo es distingible del otro en su estructura o sus propiedades. Muchas células en el embrión en desarrollo también tienen polaridad, con un extremo de la célula estructural o funcionalmente diferente del otro.

El siguiente estadio en la formación del patrón en los embriones animales es la distribución de células en las diferentes **capas germinales**: el ectodermo, el meso-

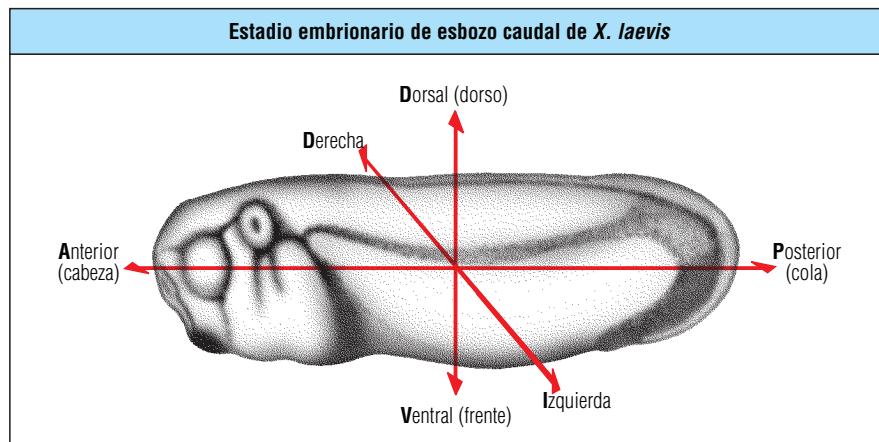
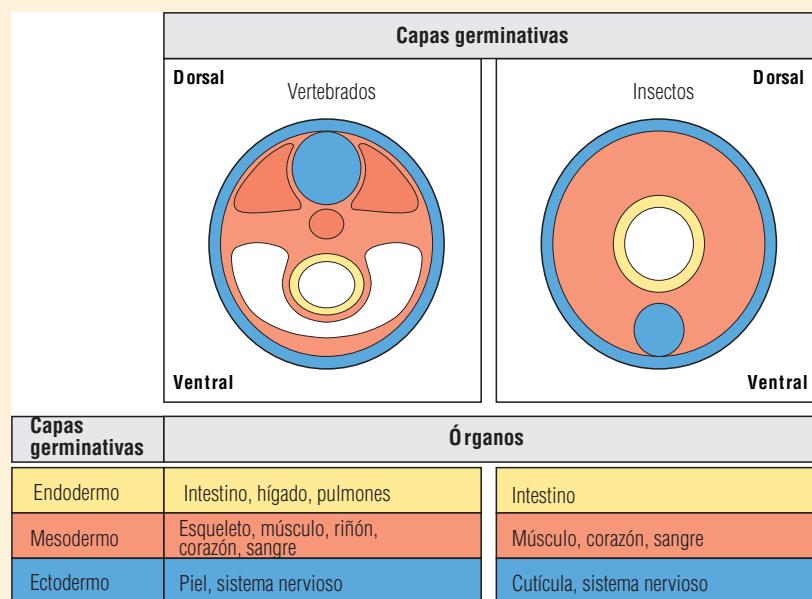


Fig. 1.15 Ejes principales de un embrión en desarrollo. Los ejes anteroposterior y dorsoventral forman un ángulo recto entre sí, como en un sistema de coordenadas.

Recuadro 1B Capas u hojas germinativas

El concepto de capas germinativas es útil para distinguir entre regiones del embrión temprano que dan origen a tejidos o tipos celulares bastante diferentes. Esto se aplica tanto a vertebrados como a invertebrados. Todos los animales considerados en este libro, excepto el celenterado *Hidra*, son triploblastos, con tres capas germinativas: el endodermo, que da origen al intestino y sus derivados, como el hígado y los pulmones en vertebrados; el mesodermo, del cual derivan el sistema esquelético-muscular, los tejidos conectivos y otros órganos internos como el riñón y el corazón; y el ectodermo, que da origen a la epidermis y al sistema nervioso. Estos son especificados en forma temprana en el desarrollo. Los límites entre las diferentes capas pueden ser muy difusos y hay excepciones notables. La cresta neural en los vertebrados, por ejemplo, es de origen ectodérmico pero da lugar a la formación de tejido nervioso y a algunos elementos esqueléticos, que normalmente podrían ser considerados de origen mesodérmico.



dermo y el endodermo (Recuadro 1B). Durante la formación posterior del patrón, las células de las capas germinales adquieren diferentes identidades de modo que aparecen patrones espaciales organizados de diferenciación celular, como la organización de la piel, el músculo y el cartílago en los miembros en desarrollo, y la organización de las neuronas en el sistema nervioso. En los estadios tempranos de la formación del patrón, las diferencias entre las células no son fácilmente detectadas y es probable que consistan en diferencias sutiles causadas por un cambio en la actividad de muy pocos genes.

El tercer proceso de desarrollo importante es el cambio en la forma, o **morfogénesis** (Capítulo 7). Los embriones experimentan cambios sorprendentes en la forma tridimensional: basta con observar nuestras manos y nuestros pies. En ciertos estadios del desarrollo hay cambios característicos y notables en la forma, de los cuales la **gastrulación** es el más destacado. Casi todos los embriones animales experimentan la gastrulación, durante la cual se forma el intestino y aparece el plan corporal principal. En su transcurso, las células sobre la superficie del embrión se desplazan hacia adentro, y en animales como el erizo de mar, la gastrulación incluso transforma a una blástula esférica hueca en una gástrula con un orificio que recorre la región media: el intestino (Fig. 1-16). La morfogénesis en los embriones animales también puede consistir en importantes migraciones celulares. La mayor parte de las células de la cara humana, por ejemplo, derivan de las células que han migrado desde un tejido denominado cresta neural, que se origina en el dorso del embrión.

El cuarto proceso de desarrollo que se considerará es la **diferenciación celular**, en el que las células se vuelven estructural y funcionalmente distintas entre sí y se convierten en tipos celulares tan definidos como células sanguíneas, musculares o células de la piel. La diferenciación es un proceso gradual, en el que las células a menudo atraviesan varias divisiones entre el momento en el cual comienzan a diferenciarse y el momento en el cual se hallan completamente diferenciadas (cuando algunos tipos celulares dejan de dividirse), y será descrito en el Capítulo 8. En el ser humano, los óvulos fecundados dan origen al menos a 250 tipos celulares claramente distinguibles.

Fig. 1.16 Gastrulación en el erizo de mar.

La gastrulación transforma la blástula esférica en una estructura con un orificio central, el intestino. El lado izquierdo del embrión ha sido quitado.

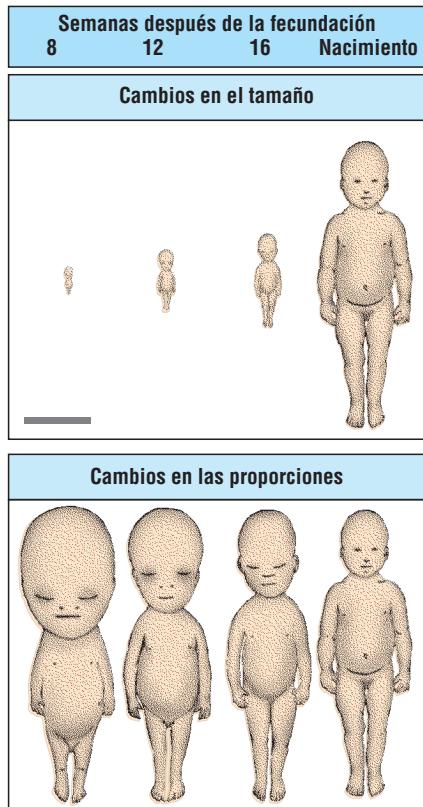
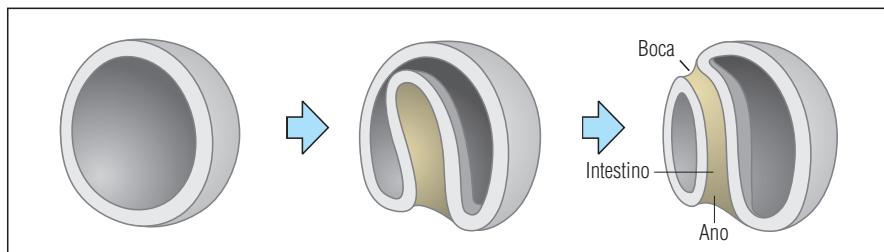


Fig. 1.17 El embrión humano cambia de forma a medida que crece. A partir del momento en el que el plan corporal queda bien establecido a las 8 semanas hasta el nacimiento el embrión aumenta en longitud unas 10 veces (panel superior), mientras que la proporción de la cabeza con respecto al resto del cuerpo disminuye (panel inferior). Como consecuencia, la forma del embrión se modifica. Barra de escala: 10 cm. Según K.L Moore; 1983.

La formación del patrón y la diferenciación celular están estrechamente interrelacionados, como se verá al considerar las diferencias entre los miembros superior e inferior del ser humano. Ambas contienen exactamente el mismo tipo de células: músculo, cartílago, hueso, piel y muchas más, aunque el patrón en el que están organizadas es bien diferente. La formación del patrón es la que esencialmente nos hace distintos de los elefantes y los chimpancés.

El quinto proceso es el **crecimiento**, es decir, el aumento del tamaño. En general hay muy poco crecimiento durante el desarrollo embrionario temprano, y el patrón básico y la forma del embrión son establecidos en pequeña escala, siempre menos que unos pocos milímetros de extensión. El crecimiento posterior puede producirse de diversos modos: multiplicación celular, aumento en el tamaño celular y depósito de materiales extracelulares, como hueso y caparazones. El crecimiento también puede ser morfogenético en el sentido de que las diferencias en los ritmos de crecimiento entre órganos, o entre partes del cuerpo, pueden generar cambios en la forma general del embrión (Fig. 1-17), como se explicará con más detalle en el Capítulo 12.

Estos cinco procesos de desarrollo no son independientes entre sí ni estrictamente secuenciales. En términos muy generales, sin embargo, se puede pensar la formación del patrón en el desarrollo temprano especificando las diferencias entre las células que llevan a los cambios en la forma, la diferenciación celular y el crecimiento. Pero en cualquier sistema real en desarrollo habrá muchos giros y vueltas en esta secuencia de acontecimientos.

1.9 El comportamiento celular proporciona el vínculo entre la acción del gen y los procesos de desarrollo

La expresión génica dentro de las células lleva a la síntesis de proteínas que especifican propiedades y comportamientos celulares, los que a su vez determinan el curso del desarrollo embrionario. El patrón de actividad génica anterior y actual le otorga a una célula cierto estado, o identidad, en un momento dado, que se refleja en su organización molecular, en particular en la presencia de determinadas proteínas. Como se verá, las células embrionarias y su progenie experimentan muchos cambios de estado a medida que avanza el desarrollo. Otras categorías de comportamiento celular que nos interesan son las comunicaciones intercelulares, también conocidas como **señalización célula-célula**, los cambios en la forma y el movimiento celulares, la proliferación y la muerte de las células.

Los cambios en la actividad génica durante el desarrollo temprano son esenciales para la formación del patrón. Estos patrones otorgan las identidades celulares que determinan su comportamiento futuro y llevan a su diferenciación final. Y, como se observó en el ejemplo de inducción por el organizador de Spemann, la capacidad de las células para influirse mutuamente en su destino al producir y responder a señales es fundamental para el desarrollo. Mediante sus movimientos o cambios en la forma, las células pueden generar las fuerzas físicas que provocan la morfogénesis (Fig. 1-18). La curvatura de una lámina de células en un tubo, como sucede en *Xenopus* y otros vertebrados durante la formación del tubo neural (Cuadro 1A) es el resultado de fuerzas contráctiles generadas por células que cambian de forma en ciertas posiciones dentro de la capa celular. Una característica importante de las superficies celulares es la presencia de las proteínas adhesivas

vas, conocidas como moléculas de adhesión celular, que cumplen una variedad de funciones: mantienen juntas a las células en los tejidos, les permiten a las células detectar la naturaleza de la matriz que las rodea y sirven para guiar a las células migratorias, como las células de la cresta neural de los vertebrados, que dejan el tubo neural y forman estructuras en otro sitio en el cuerpo.

Más adelante, en el desarrollo, el crecimiento consiste en la proliferación celular, que puede además influir sobre la forma final, en cómo las partes del cuerpo crecen con diferentes ritmos. La muerte de las células, conocida como **muerte celular programada** o **apoptosis**, es también una parte intrínseca del proceso de desarrollo; la muerte celular en las manos y los pies en desarrollo ayuda a la formación de los dedos a partir de una lámina continua de tejidos. Por tal razón se describirán y explicarán los procesos de desarrollo en términos de cómo se comportan las células en forma individual y los grupos celulares. Debido a que las estructuras finales son generadas por el desarrollo y están en sí mismas compuestas por células, las descripciones a nivel celular pueden proporcionar una explicación de la manera en que se forman estas estructuras adultas.

Puesto que el desarrollo puede ser explicado a nivel celular, se plantea el interrogante de cómo los genes controlan el desarrollo en una forma más precisa. Ahora podemos preguntarnos cómo controlan el comportamiento celular. Las muchas formas posibles mediante las cuales una célula puede comportarse proporcionan el vínculo entre la actividad génica y la morfología del animal adulto: el resultado final del desarrollo. La biología celular aporta los medios por los que el genotipo llega a ser traducido en el fenotipo.

1.10 Los genes controlan el comportamiento de las células mediante la especificación de las proteínas que producen

Aquello que una célula puede hacer está determinado principalmente por las proteínas que contiene. La hemoglobina en los glóbulos rojos sanguíneos le permite a las células transportar oxígeno; las células musculares esqueléticas son capaces de contraerse porque contienen estructuras contráctiles compuestas por las proteínas miosina, actina y tropomiosina, y otras proteínas musculares específicas. Todas son muy especiales porque no intervienen en actividades de mantenimiento que son comunes a todas las células y las conservan vivas y funcionales. Las actividades de mantenimiento incluyen la producción de energía y las vías metabólicas que llevan al desdoblamiento y la síntesis de moléculas necesarias para la vida de la célula. Aunque existen variaciones cuantitativas y cualitativas en las proteínas de mantenimiento entre las diferentes células, no son actores importantes en el desarrollo. En este proceso interesan especialmente aquellas proteínas específicas de tejidos que hacen a las células diferentes entre sí.

Los genes controlan el desarrollo sobre todo porque especifican el tipo y el lugar en el que se producen las proteínas de cada célula. En este sentido son participantes pasivos en el desarrollo, comparados con las proteínas que codifican, que son los determinantes directos del comportamiento celular, incluso sobre qué genes son expresados. Para producir una proteína en particular su gen debe ser activado y **transcripto** en **RNA mensajero (mRNA)**; el mRNA luego debe ser **traducido** en la proteína. Ambos procesos están bajo varios niveles de control, y la traducción no sigue automáticamente a la transcripción. En la figura 1-19 se muestran los estadios principales en la expresión génica en los cuales la producción de una proteína puede ser controlada. Por ejemplo, el mRNA puede ser degradado antes de que sea exportado desde el núcleo. Incluso si alcanza el citoplasma, su traducción puede ser inhibida en éste. En los gametos femeninos de muchos animales se evita la traducción del mRNA preformado hasta que no dé comienzo la fecundación. Otro factor determinante de qué proteínas son producidas es el **procesamiento del RNA**. Los transcriptos iniciales de RNA de muchos genes en células eucariontes pueden ser cortados y empalmados de distintos modos dando origen a dos o más mRNA diferentes; de esta forma un único gen puede ser capaz de producir diversas proteínas con distintas propiedades.

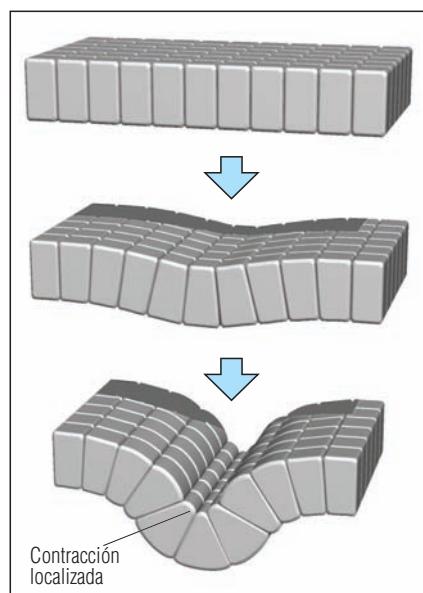


Fig. 1.18 La contracción localizada de ciertas células puede hacer que una lámina celular entera de células se pliegue. La contracción de una línea de células en sus ápices por la contracción de los elementos del citoesqueleto lleva a la formación de un surco en una lámina de la epidermis.

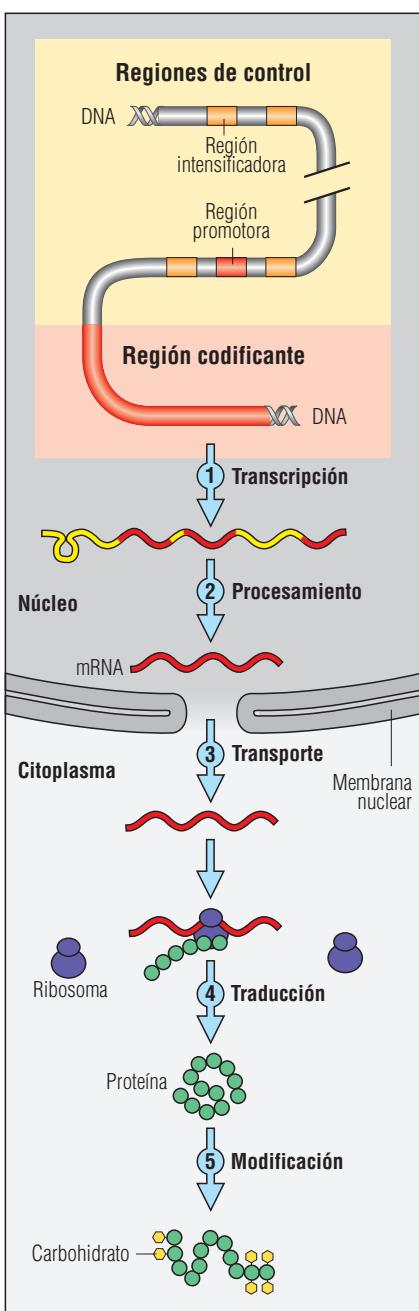


Fig. 1.19 Expresión génica y síntesis proteica. Un gen que codifica una proteína comprende un tramo de DNA con una región codificante, que contiene las instrucciones para generar la proteína, y las regiones de control adyacentes -regiones promotoras e intensificadoras- en las que el gen es activado o inhibido. La región promotora es el sitio en el que la RNA polimerasa se une y comienza a transcribir. La región intensificadora podría estar a miles de pares de bases de distancia del promotor. La transcripción de un gen en RNA (1) puede ser estimulada o inhibida por factores de transcripción que se unen al promotor y a regiones intensificadoras. El RNA formado mediante transcripción es cortado y empalmado alternativamente a fin de eliminar los intrones (amarillo) y es procesado dentro del núcleo (2) produciendo mRNA que se exporta al citoplasma (3) y se traduce en proteína en los ribosomas (4). El control de la expresión génica y de la síntesis proteica se produce principalmente a nivel de la transcripción, pero también puede ocurrir en estados tardíos. Por ejemplo, el mRNA puede ser degradado antes de su traducción. Si no es traducido inmediatamente, se lo puede almacenar en una forma inactiva en el citoplasma y ser traducido en un estadio tardío. Algunas proteínas requieren de modificaciones postraduccionales (5) para que sean biológicamente activas.

Incluso si un gen fue transcripto y el mRNA ha sido traducido, la proteína podría no ser capaz de funcionar. Muchas proteínas recién sintetizadas requieren de **modificaciones postraduccionales** antes de que adquieran actividad biológica. Las modificaciones postraduccionales reversibles como la fosforilación pueden además alterar significativamente la función proteica. El corte y empalme alternativo del RNA y la modificación postraduccional en conjunto indican que el número de proteínas funcionalmente diferentes que pueden ser producidas es mayor –quizá hasta 10 veces– que el número de genes que codifican proteínas.

Algunos genes, como los correspondientes a los RNA ribosómicos (rRNA) y los RNA de transferencia (tRNA), no codifican proteínas; en este caso, los RNA en sí mismos son los productos finales. Una categoría de genes recientemente descubierta es aquella que corresponde a los **microRNA (miRNA)**, moléculas pequeñas de RNA que inhiben la traducción de mRNA específicos (véase Capítulo 5, Recuadro 5B). Se sabe que algunos microRNA están involucrados en la regulación génica en el desarrollo.

Una cuestión interesante es saber cuántos genes del total del genoma son **genes del desarrollo**, es decir, genes requeridos específicamente para el desarrollo embrionario. Ésta no es una evaluación fácil. En unos pocos casos particularmente bien estudiados se cuenta con una estimación aproximada del número mínimo de genes involucrados en un aspecto particular del desarrollo. En el desarrollo temprano de *Drosophila* al menos 60 genes participan directamente en la formación del patrón hasta el momento en el que los embriones llegan a dividirse en segmentos. En *Caenorhabditis*, al menos 50 genes son necesarios para especificar una pequeña estructura reproductora conocida como vulva. Éstos son números bastante pequeños comparados con los miles de genes que se encuentran activos en el mismo momento; algunos son esenciales para el desarrollo en el sentido de que se requieren para el mantenimiento de la vida, pero proporcionan escasa o ninguna información que influya en el curso del desarrollo. Estudios recientes han demostrado que muchos genes cambian su actividad durante el desarrollo, y como el número total de genes en el nematodo y en *Drosophila* es de alrededor de 19.000 y 20.000, respectivamente, la cifra de genes involucrados en el desarrollo es de varios miles. Un análisis sistemático de cerca del 90% de los genes de nematodos reveló que 1.772 genes, al menos, participaban en el proceso de desarrollo.

Los genes del desarrollo típicamente codifican proteínas que actúan en la regulación del comportamiento celular (receptores, factores de crecimiento, proteínas de señalización intracelular y proteínas reguladoras génicas). Muchos de estos genes, especialmente los que codifican receptores y moléculas de señalización, son utilizados a lo largo de toda la vida de un organismo, pero otros permanecen activos solamente durante el desarrollo embrionario.

1.11 La expresión de los genes del desarrollo está bajo la regulación de regiones de control complejas

Todas las células somáticas del embrión derivan del óvulo fecundado mediante divisiones celulares mitóticas sucesivas. De tal forma, con raras excepciones, todas

contienen una información genética idéntica, la misma que se halla presente en la célula huevo o cigoto. De ahí que las diferencias entre las células deben ser generadas por diferencias en la actividad génica que lleva a la síntesis de proteínas distintas. La activación o inactivación de los genes correctos en las células adecuadas en el momento apropiado se convierte en el problema central en el desarrollo. Los genes no proporcionan un programa impreso para el desarrollo, sino un grupo de instrucciones. Los elementos clave en la regulación de la lectura de estas instrucciones son las regiones de control localizadas adyacentes a la mayor parte de los genes especiales y de los genes de desarrollo. Éstos son afectados por **proteínas reguladoras génicas**, o **factores de transcripción**, que activan o inhiben genes, respectivamente, estimulando o reprimiendo la transcripción. Algunas proteínas reguladoras de genes actúan por su unión directa a las **regiones de control** (véase Fig. 1-19), mientras que otras interactúan con factores de transcripción ya unidos al DNA.

Los genes del desarrollo están altamente regulados de modo que se activan solamente en el tiempo y el lugar correctos durante el desarrollo. Ésta es una característica fundamental de ese proceso. Para cumplir esto, suelen tener regiones extensas y complejas de control compuestas por uno o más módulos reguladores, conocidos como **módulos cis-reguladores** ("cis" hace referencia al hecho de que el módulo regulador está sobre la misma molécula de DNA que el gen que éste controla). Cada módulo contiene sitios múltiples de unión para diferentes factores de transcripción, y la combinación de factores que unen determinan si el gen es activado o inhibido. En promedio, un módulo tendrá sitios de unión para cuatro a ocho diferentes factores de transcripción.

Distintos genes pueden tener el mismo módulo de control, lo cual significa por lo general que serán expresados conjuntamente, o diferentes genes pueden tener módulos que contienen algunos, pero no todos, los sitios de unión en común, lo cual introduce sutiles diferencias en el momento o la localización en la que se expresan. Un gen con más de un módulo regulador puede ser expresado en tiempos y lugares diferentes durante el desarrollo, según cuál es el módulo que predomina en un momento dado en la dirección de la expresión génica. De tal modo, los genes de un organismo están vinculados por complejas redes interdependientes de expresión mediante sus módulos reguladores y las proteínas unidas a ellos. Ejemplos comunes de tal regulación son las **asas de retroalimentación positiva y negativa** en las que un factor de transcripción promueve o reprime respectivamente la expresión de un gen cuyo producto mantiene esta expresión génica (Fig. 1-20). A su vez, la red de interacciones entre los módulos reguladores génicos que han sido descritos para el desarrollo temprano del erizo de mar es bastante desconcertante a primera vista, o incluso en una segunda mirada como se verá en el Capítulo 5.

Debido a que todas las etapas clave en el desarrollo reflejan cambios en la actividad génica, se podría pensar en la simplicidad del desarrollo en términos de mecanismos que controlan la expresión génica. Pero esto podría ser engañoso. La expresión génica es sólo la primera etapa en una cascada de procesos celulares que llevan a través de la síntesis proteica a cambios en el comportamiento celular y dirigen de esta forma el rumbo del desarrollo embrionario. Pensar solamente en genes es ignorar aspectos clave de la biología del desarrollo, como los cambios en la forma celular, que podrían ser iniciados en varias etapas alejadas de la actividad génica. En realidad, hay muy pocos casos en los que se ha conseguido explorar la secuencia completa de procesos a partir de la expresión génica hasta el comportamiento celular alterado. El recorrido que va desde la actividad génica hasta una estructura como una mano de cinco dedos puede ser tortuoso.

1.12 El desarrollo es progresivo y el destino de las células es determinado en diferentes tiempos

A medida que avanza el desarrollo, la complejidad en la organización del embrión aumenta notablemente con respecto a la de la célula huevo. Se forman muchos tipos celulares diferentes, aparecen patrones espaciales y se producen cambios fundamentales en la forma. Todo esto tiene lugar más o menos gradualmente, de

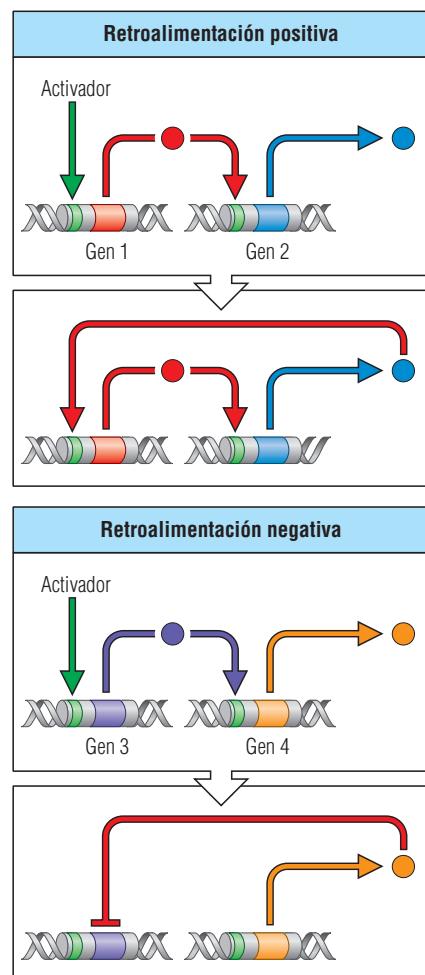


Fig. 1.20 Circuitos de retroalimentación genética simples. Parte superior: El gen 1 es estimulado por un factor de transcripción activador (verde); la proteína que produce (rojo) activa al gen 2. El producto proteico del gen 2 (azul) no solo actúa sobre las dianas posteriores, sino que además activa al gen 1, y da origen a un circuito de retroalimentación positiva que mantendrá a los genes 1 y 2 activados incluso ante la ausencia del activador original. Parte inferior: cuando el producto de un gen en el extremo de una vía inhibe al primer gen, se forma un circuito de retroalimentación negativa. Las flechas indican activación y las líneas con barras indican inhibición.

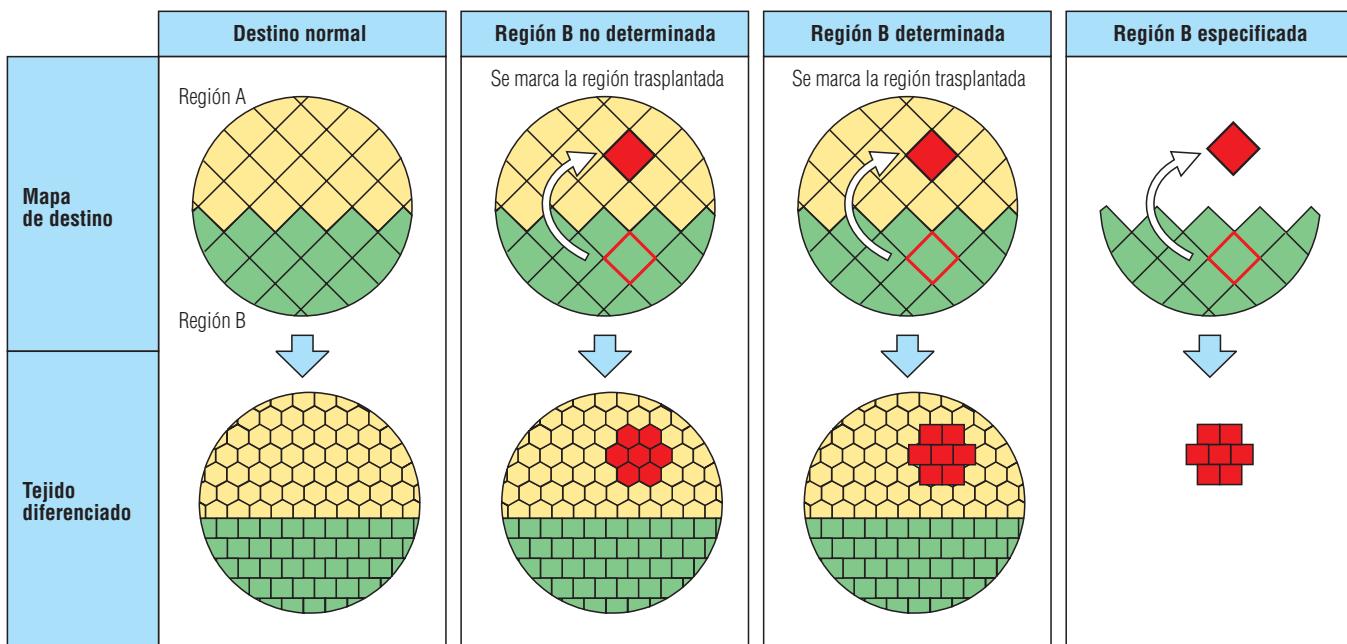


Fig. 1.21 Distinción entre el destino celular, la determinación y la especificación. En este sistema idealizado, las regiones A y B se diferencian en dos tipos celulares, representadas como hexágonos y cuadrados. El mapa de destino (primer panel) indica cómo se desarrollan normalmente. Si las células de la región B son injertadas en la región A y se desarrollan como los tipos celulares A, el destino de la región B todavía no ha sido determinado (segundo panel). En contraste, si las células de la región B ya están determinadas cuando son injertadas en la región A, se desarrollarán como células B (tercer panel). Incluso si las células B no están determinadas, podrían ser especificadas y formar células B cuando se las cultiva en aislamiento del resto del embrión (cuarto panel).

acuerdo con el organismo en particular. Pero, en general, el embrión se divide primero en unas pocas grandes regiones, como las futuras capas germinativas (mesodermo, ectodermo y endodermo). Luego, las células dentro de estas regiones tienen sus destinos cada vez más finamente determinados. El mesodermo, por ejemplo, llega a diferenciarse en células musculares, células cartilaginosas, células óseas, fibroblastos del tejido conectivo y células de la dermis de la piel. La **determinación** implica un cambio estable en el estado interno de una célula, y se presume que una alteración en el patrón de la actividad génica es la etapa inicial, que conduce a un cambio en las proteínas producidas en la célula.

Es importante comprender claramente la distinción entre el destino normal de una célula en un estadio en particular y el estado de determinación. El **destino** de un grupo de células describe simplemente en qué se van a convertir en condiciones normales. Mediante la marcación celular en una etapa embrionaria temprana se puede hallar, por ejemplo, que las células ectodérmicas normalmente darán origen al sistema nervioso, y entre éstas, cuáles contribuirán a la retina en particular. Sin embargo, esto no significa que esas células sólo pueden desarrollarse en retina, o que ya están comprometidas o determinadas para serlo.

Se dice que un grupo de células está **especificado** cuando sus componentes se desarrollan de acuerdo con su destino normal (Fig. 1-21). Por ejemplo, tras ser aisladas y cultivadas en el ambiente neutro de un medio de cultivo simple fuera del embrión (Fig. 1-21) las células del polo animal de la blástula de anfibio (véase Recuadro 1A) son especificadas para formar ectodermo, y podrían formar epidermis cuando se las aísla. Las células que son especificadas en este sentido técnico todavía no necesitan estar determinadas, ya que por influencias de otras células pueden experimentar un cambio en su destino normal; si el tejido del polo animal es puesto en contacto con células del polo vegetal, aquél formará mesodermo en lugar de epidermis. En un estadio tardío de desarrollo, sin embargo, las células en la región animal llegan a ser determinadas como ectodermo y su destino no puede luego ser alterado. Las pruebas para la especificación se basan en el cultivo de tejido en un ambiente neutro que carece de cualquier señal inductiva, y esto es frecuentemente difícil de obtener.

El estado de determinación de las células en cualquier etapa del desarrollo puede ser demostrado mediante experimentos de trasplante. En el estadio de blástula del embrión de anfibio, se pueden trasplantar células ectodérmicas que dan origen al

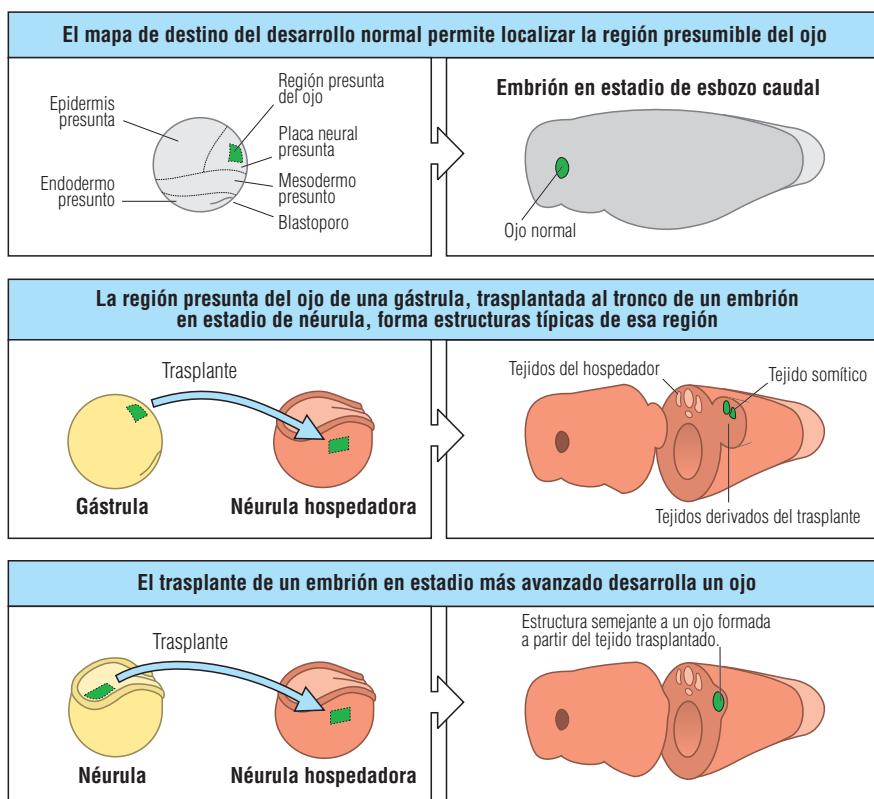


Fig. 1.22 Determinación de la región del ojo según el tiempo en el desarrollo del anfibio. Si la región de la gástrula que normalmente dará origen a un ojo es injertada en la región del tronco de una néurula (panel medio), el injerto forma estructuras típicas de su nueva localización, como la notocorda y los somitas. Sin embargo, si la región del ojo de una néurula es injertada en el mismo sitio (panel inferior), se desarrolla como una estructura semejante al ojo porque en este estado tardío ya ha sido determinada.

ojo en un lado del cuerpo y demostrar que las células se desarrollan de acuerdo con su nueva posición; es decir, en células mesodérmicas como las de la notocorda y de los somitas (Fig. 1-22). En este estadio temprano, su potencial para el desarrollo es mucho mayor que su destino normal. Sin embargo, si se lleva a cabo la misma operación en un estadio tardío, la futura región del ojo formará estructuras típicas de un ojo. En los estadios tempranos las células todavía no han sido determinadas como células del ojo, mientras que en estadios tardíos sí lo están.

Una característica general del desarrollo es que las células en el embrión temprano se hallan menos determinadas que las de estadios tardíos; con el tiempo, las células llegan a ser cada vez más restringidas en su potencial del desarrollo. Se acepta que la determinación implica un cambio en los genes que son expresados por las células y que este cambio fija o restringe el destino celular, lo cual reduce sus opciones de desarrollo.

Hemos visto como, incluso en el estadio de dos células, las células del embrión de erizo de mar no parecen estar determinadas. Cada una tiene el potencial para generar una larva nueva entera (véase Sección 1-3). Embiones como éstos, en los que el potencial de las células es mucho mayor que el indicado por su destino normal, reciben el nombre de **regulativos**. Los embriones de los vertebrados son capaces de regulación considerable. En contraste, los embriones en los que desde un estadio muy temprano las células pueden desarrollarse solamente de acuerdo con su destino inicial se denominan en **mosaico**. Como se expresó en la Sección 1-3, el término mosaico tiene una larga historia. Describe a los cigotos y embriones que se desarrollan como si su patrón de desarrollo futuro fuera establecido muy tempranamente como un mosaico de diferentes moléculas. Las distintas partes del embrión se desarrollan luego bastante independientemente una de la otra. En estos embriones, las interacciones celulares pueden ser muy limitadas. La separación entre las estrategias de desarrollo regulativas y en mosaico no está siempre bien marcada y refleja en parte el momento en el que se produce la determinación; ésta ocurre mucho más temprano en los sistemas en mosaico.

Las diferencias entre los embriones regulativos y en mosaico trasuntan la importancia relativa de las interacciones celulares en cada sistema. Para que la regulación se produzca, se requiere por completo interacciones entre las células. ¿De qué otro modo podría tener lugar el desarrollo normal y las deficiencias serían reconocidas y restauradas? Un embrión totalmente en mosaico, sin embargo, en principio no necesitaría de tales interacciones. No se conocen embriones de estas características.

1.13 Las interacciones inductivas pueden hacer que las células sean diferentes entre sí

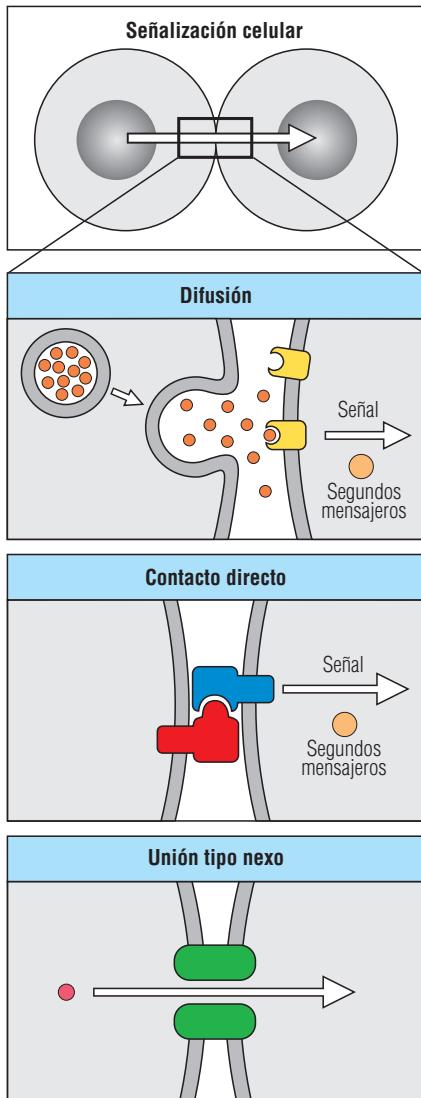


Fig. 1.23 Una señal inductora puede ser transmitida de una célula a otra de tres modos fundamentales. La señal puede ser una molécula difusible, que interactúa con un receptor sobre la superficie de la célula diana (segundo panel), o la señal puede ser producida por contacto directo entre dos proteínas complementarias en las superficies celulares (tercer panel). Si la señal involucra a moléculas pequeñas podría pasar directamente de una célula a otra a través de uniones nexo en la membrana plasmática (panel cuarto).

La generación de células diferentes entre sí es fundamental para el desarrollo. Hay numerosos ejemplos en el desarrollo en los que una señal de un grupo de células influye en el desarrollo de células adyacentes. Esto se conoce como **inducción**, y el ejemplo clásico es la acción del organizador de Spemann en anfibios (vease Sección 1-4). Las señales inductivas pueden propagarse a lo largo de varias o incluso de muchas células, o ser localizadas. Las que proceden del organizador de anfibios afectan a muchas células, mientras que otras señales inductivas podrían pasar de una célula a las más próximas. Se distinguen dos tipos de inducciones: **permisivas** e **instructivas**. Las inducciones permisivas se producen cuando una célula genera solamente un tipo de respuesta a una señal, y hacen esto cuando se alcanza un determinado nivel de señal. En contraste, en una inducción instructiva las células responden de modo diferente a distintas intensidades de la señal.

Hay tres modos principales por medio de los cuales las señales inductivas pueden transmitirse entre las células (Fig. 1-23). En primer lugar, la señal puede ser transmitida a través del espacio extracelular, generalmente por medio de moléculas difusibles secretadas. En segundo lugar, las células podrían interactuar directamente entre sí por medio de moléculas localizadas sobre sus superficies. En ambos casos, la señal suele ser recibida por proteínas receptoras en la membrana celular y transmitida luego a través de sistemas de señalización intracelular que generan la respuesta. En tercer término, la señal podría pasar de una célula a otra directamente. En las células animales, esto ocurre a través de uniones estrechas: poros proteicos especializados que se encuentran en las membranas plasmáticas contiguas que proporcionan canales directos de comunicación entre el citoplasma de células adyacentes a través de los cuales pueden pasar pequeñas moléculas. Las células vegetales están conectadas mediante filamentos de citoplasma denominados plasmodesmos, a través de los cuales incluso moléculas bastante grandes como las de las proteínas pueden pasar directamente de una célula a otra.

En el caso de la señalización por una molécula difusible o por el contacto directo, la señal es recibida en la membrana celular. Si está destinada a alterar la expresión génica en el núcleo, la señal tiene que ser transmitida desde la membrana hacia el interior de la célula. Este proceso se conoce como **transducción de la señal**, y se lleva a cabo por la transmisión de moléculas de señalización intracelular que son activadas cuando la molécula de señalización extracelular se une a su receptor. Las proteínas de señalización intracelular y las pequeñas moléculas de segundos mensajeros como el AMP cíclico interactúan entre sí propagando la señal en la célula. La activación y la desactivación de los componentes de las vías por fosforilación es una característica importante de muchas vías de señalización. En el caso del desarrollo, la mayor parte de las señalizaciones conocidas lleva a la activación o represión génica, pero las vías de señalización también son utilizadas para alterar temporalmente la actividad enzimática y metabólica dentro de las células y para transmitir los impulsos nerviosos. Las diversas señales que una célula podría recibir en cualquier momento son integradas por intercambio de información entre las diferentes vías de señalización y producen una respuesta apropiada.

Una característica importante de la inducción es si la célula que responde es **competente** o no para responder a la señal inductora. Esta competencia podría depender, por ejemplo, de la presencia del receptor adecuado y de los mecanismos de transducción, o de la presencia de factores de transcripción particulares nece-

rios para la activación génica. La competencia celular para una respuesta en particular puede cambiar con el tiempo; por ejemplo, el organizador de Spemann puede inducir cambios en las células que afectan solamente durante un tiempo limitado.

En los embriones, parecería que lo pequeño es generalmente lo conveniente en lo que respecta a la señalización y la formación de patrones. Siempre que un patrón está siendo especificado, el tamaño del grupo de células que intervienen es apenas mayor de 0,5 mm en cualquier dirección; es decir, unos 50 diámetros celulares. Muchos patrones son especificados en una escala mucho menor e involucran sólo unas decenas o unos pocos cientos de células. Esto significa que las señales inductoras involucradas en la formación de patrones alcanzan distancias solamente de 10 veces el diámetro celular. El organismo final puede ser muy grande, pero casi por completo producto del crecimiento del patrón básico.

1.14 La respuesta a las señales inductivas depende del estado de la célula

Las señales inductivas pueden alterar el desarrollo de las células inducidas. Es dable considerarlas como las señales que proporcionan a las células instrucciones acerca del comportamiento. Después de recibir una señal inductiva, la célula generalmente se desarrolla en forma **autónoma**; o sea, sin nuevas señales de otra célula, por algún tiempo. Es importante advertir que la respuesta a las señales inductivas es dependiente por completo del estado actual de la célula. No sólo debe ser competente para responder, sino que el número de respuestas posibles suele ser muy limitado. Una señal inductiva únicamente puede seleccionar una respuesta entre un número pequeño de respuestas celulares posibles. De esta manera, las señales instructivas inductivas podrían ser denominadas con más propiedad señales selectivas. Una verdadera señal inductiva sería la que proporcionara a la célula información y capacidades enteramente nuevas, mediante el aporte, por ejemplo, de nuevos genes, algo que no se cree que ocurra durante el desarrollo.

El hecho de que, en un momento dado, una señal inductiva seleccione una de varias respuestas posibles tiene varias implicaciones importantes para la economía biológica. Por un lado, esto significa que distintas señales pueden activar a un gen en particular en diferentes estadios del desarrollo: el mismo gen suele ser activado y reprimido repetidamente durante el desarrollo. Por otra parte, la misma señal puede provocar diferentes respuestas en distintas células. Una molécula de señalización en particular, por ejemplo, puede actuar sobre varios tipos celulares y evocar una característica y una respuesta diferentes en cada una de ellas, según su historia de desarrollo. Esto permite a un grupo fijo de genes y señales relacionarse entre sí en una variedad de combinaciones, lo cual expande efectivamente el número de señales y respuestas distintas del desarrollo que las células pueden realizar. Como se verá en capítulos posteriores, la evolución ha sido lenta en relación con estos aspectos del desarrollo, y las mismas vías de señalización intracelulares básicas son utilizadas una y otra vez para distintos objetivos.

1.15 El establecimiento del patrón puede involucrar la interpretación de la información posicional

Un modo general de formación de patrón puede ser ilustrado por la consideración del establecimiento del patrón de un modelo no biológico: la bandera francesa (Fig. 1-24). La bandera francesa tiene un patrón simple: un tercio azul, un tercio blanco y un tercio rojo, a lo largo de un eje. Además, la bandera viene en muchos tamaños, pero siempre con la misma disposición y de esta forma se puede pensar que imita la capacidad de un embrión para regular. Debido a que en una línea de células cualquiera puede ser azul, blanca o roja, y como además la línea de células puede ser de longitud variable, ¿qué tipo de mecanismo se requiere para que desarrolle el patrón de una bandera francesa?

Una solución para el grupo de células es adquirir **información posicional**. Es decir, cada célula adquiere una identidad, o **valor posicional**, que está relacionado con su posición a lo largo de la línea respecto de los límites de cada extremo. Una



Fig. 1.24 La bandera francesa.

vez que han adquirido sus valores de posición, las células interpretan esta información y se diferencian de acuerdo con sus programas genéticos. Las del lado izquierdo de la línea serán azules, las del tercio medio blancas, y así sucesivamente.

La formación de patrones se vale de la información posicional que al menos comprende dos aspectos distintos: primero, el valor posicional tiene que ser especificado con respecto a algunos límites, y luego esto debe de ser interpretado. La separación de ambos procesos tiene una consecuencia importante: significa que no se necesita establecer una relación entre los valores posicionales y cómo éstos son interpretados. En distintas circunstancias, el mismo grupo de valores posicionales puede ser utilizado para generar la bandera italiana u otro patrón. El modo en que serán interpretados los valores posicionales dependerá de instrucciones genéticas particulares activas en el grupo de células y será influido por su historia de desarrollo.

Las células podrían tener su posición especificada mediante varios mecanismos. El más simple se basa en el gradiente de alguna sustancia. Si la concentración de ciertas sustancias químicas disminuye desde un extremo de una línea de células hacia el otro, entonces la concentración de esa sustancia en cualquier célula a lo largo de la línea efectivamente especifica la posición de la célula con respecto al límite (Fig. 1-25). La sustancia química cuya concentración varía e interviene en la formación del patrón se denomina **morfógeno**. En el caso de la bandera francesa, se supone una fuente de morfógeno en un extremo y una caída en el otro, y que la concentración del morfógeno en ambos extremos es mantenida constante pero difiere entre ambos extremos. Por lo tanto, a medida que el morfógeno se difunde, su nivel disminuye y la concentración en cualquier punto proporciona información posicional. Si las células pueden responder a una **concentración umbral** del morfógeno –por ejemplo, por encima de una concentración dada las células adquieren color azul mientras que por debajo de esta concentración se vuelven blancas, y a un nivel de concentración todavía más bajo, ellas llegan a ser rojas–, la línea de células se desarrollará como una bandera francesa (véase Fig. 1-25). Los umbrales pueden representar la cantidad de morfógeno que debe unirse a los receptores para activar un sistema de señalización intracelular o las concentraciones de factores de transcripción requeridas para activar genes específicos. El uso de las concentraciones umbral de los factores de transcripción para especificar la posición se ilustra en el desarrollo temprano de *Drosophila*, como se verá en el Capítulo 2. Las interacciones intercelulares directas y los mecanismos temporales, que se describen en el capítulo 4 y en otras partes del libro, constituyen otras formas de especificación de la información posicional.

El modelo de la bandera francesa pone de manifiesto dos características importantes del desarrollo en el mundo real. La primera es que, aun si la longitud de las líneas varía, el sistema regula y el patrón se formará correctamente puesto que los límites del sistema son definidos de manera apropiada por el mantenimiento de las concentraciones diferentes de morfógeno en cada extremo. El segundo aspecto es que el sistema podría regenerar el patrón original completo si éste fuera dividido en la mitad, siempre que se restablecieran las concentraciones de los límites. Es por tal

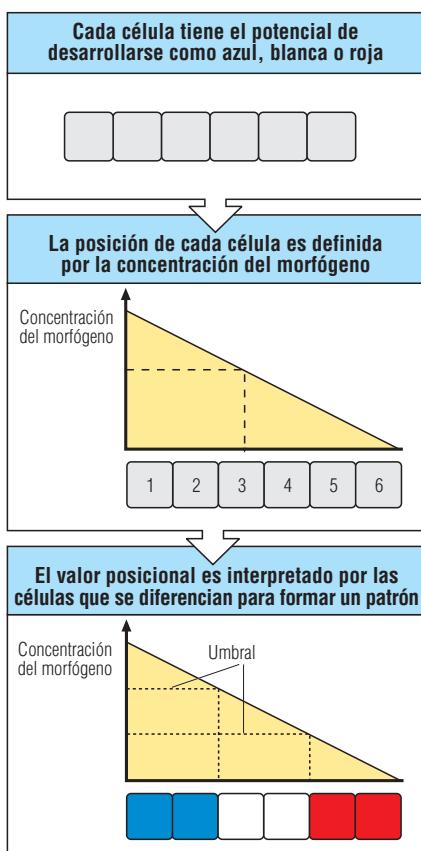


Fig. 1.25 El modelo de la bandera francesa de la formación del patrón. Cada célula en una línea celular tiene el potencial de desarrollarse como azul, blanca o roja. La línea de células es expuesta a un gradiente de concentración de alguna sustancia y cada célula adquiere un valor posicional definido por la concentración en ese punto. Cada célula interpreta después el valor posicional que ha adquirido y se diferencia en azul, blanco o rojo, de acuerdo con un programa genético predeterminado, de tal modo que se forma el patrón de la bandera francesa. Las sustancias que pueden dirigir el desarrollo de las células de esta forma se conocen como morfógenos. Los requerimientos básicos de este sistema son que la concentración de una sustancia en cada uno de los extremos del gradiente debe ser diferente pero constante y fija así los límites del sistema. Cada célula debe contener además la información necesaria para interpretar los valores posicionales. La interpretación de los valores posicionales está basada en diferentes respuestas umbral a concentraciones distintas de morfógeno.

razón verdaderamente regulador. El modelo se ha descrito aquí como un problema de establecimiento de patrón en una dimensión, pero puede ser extendido fácilmente para proporcionar el establecimiento de un patrón bidimensional (Fig. 1-26).

En muchos casos todavía no se sabe cómo se especifica la información posicional —la difusión de morfógeno no es el único mecanismo que ha sido descubierto— pero la evidencia de ello es muy firme. Sin embargo, se desconoce cuán sutiles son las diferencias en la posición. Por ejemplo, ¿cada célula embrionaria temprana tiene un valor posicional definido para sí misma y es capaz de hacer uso de esta diferencia?

Un aspecto importante de muchos procesos de formación de patrón es el establecimiento de una polaridad en el plano de una capa celular. Esto es como si la dirección de una flecha estuviese presente en todas las células de la capa pero el extremo fuera levemente diferente en cada una, algo parecido a la aguja de una brújula apuntando al norte. Este tipo de polaridad se conoce como polaridad celular planar y se analiza en los capítulos 2 y 7. Un ejemplo obvio de la polaridad celular planar son los pelos del ala de *Drosophila*, con todas las puntas en la misma dirección.

1.16 La inhibición lateral puede generar patrones espaciados

Muchas estructuras, como las plumas de un ave, están más o menos regularmente espaciadas entre sí. Un mecanismo que da origen a este tipo de espaciamiento se denomina **inhibición lateral** (Fig. 1-27). Dado un grupo de células en la que todas tienen el potencial de diferenciarse de un modo particular, por ejemplo, como plumas, un mecanismo de espaciamiento regular es aquel en el que las células que comienzan a formar las plumas inhiben a las células adyacentes para hacerlo. Esto remedia la separación de los árboles en un bosque causada por la competencia por la luz y los nutrientes. En el embrión, la inhibición lateral es a menudo el resultado de que las células en diferenciación secretan una molécula inhibitoria que actúa localmente en la proximidad de las células vecinas impidiendo que éstas se desarrollen de un modo semejante.

1.17 La localización de determinantes citoplasmáticos y la división celular asimétrica pueden hacer que las células sean diferentes entre sí

La especificación posicional es sólo uno de los medios por el cual las células pueden dar origen a una identidad particular. Otros se basan en la **localización citoplasmática** y la **división celular asimétrica** (Fig. 1-28). Las divisiones celulares asimétricas se denominan de este modo porque dan origen a células hijas que difieren en sus propiedades, independientemente de cualquier influencia ambiental. Las propiedades de estas células dependen por lo tanto de su **linaje** o línea de descendencia y no de señales ambientales. Aunque algunas divisiones celulares asimétricas son además divisiones desiguales por las que se producen células de diferentes tamaños, ésta no suele ser la característica más importante en los animales; es la distribución desigual de los factores citoplasmáticos la que hace que la división sea asimétrica. Un modo alternativo de formación del patrón de la bandera francesa a partir del cigoto podría estar dado por diferencias químicas (que representan el azul, el blanco y el rojo) distribuidas en el cigoto en forma de determinantes que prefiguran la bandera francesa. Cuando el cigoto experimenta la segmentación, estos determinantes citoplasmáticos se distribuirían entre las células de un modo particular y la bandera francesa podría desarrollarse. Esto no requeriría de interacciones entre las células, que podrían tener sus destinos determinados desde el comienzo.

Aunque tales ejemplos extremos de desarrollo tipo mosaico no se han hallado en la naturaleza, hay casos bien conocidos en los que los cigotos y las células se dividen de modo tal que algunos determinantes citoplasmáticos se distribuyen en forma desigual entre las dos células hijas y éstas se desarrollan diferencialmente. Así sucede en la primera segmentación del cigoto del nematodo, por ejemplo, y define el eje anteroposterior del embrión. Las células germinales de *Drosophila* son también especificadas por determinantes citoplasmáticos, contenidos en este caso

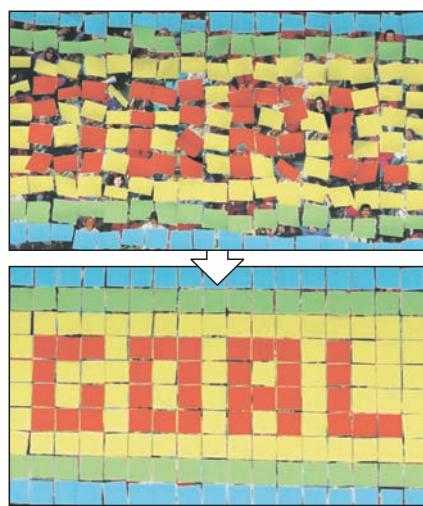


Fig. 1.26 La información posicional puede ser utilizada para generar patrones. Un buen ejemplo, como el mostrado aquí, es aquel en el que el público está sentado en un estadio de acuerdo con una posición definida por la fila y el número de asiento. Cada posición tiene una instrucción acerca de cuál carta coloreada debe sostener para formar un patrón. Si se cambian las instrucciones, se podría obtener un patrón diferente, de manera que la información posicional puede ser utilizada para producir una enorme variedad de patrones.

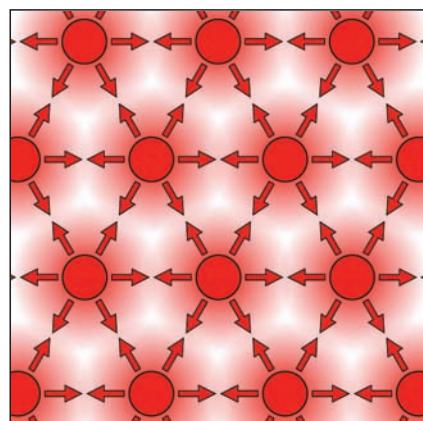


Fig. 1.27 La inhibición lateral puede dar origen a patrones espaciados. La inhibición lateral se produce cuando las estructuras en desarrollo generan un inhibidor que evita la formación de cualquier estructura semejante en las áreas adyacentes, de tal modo que quedan espaciadas regularmente.

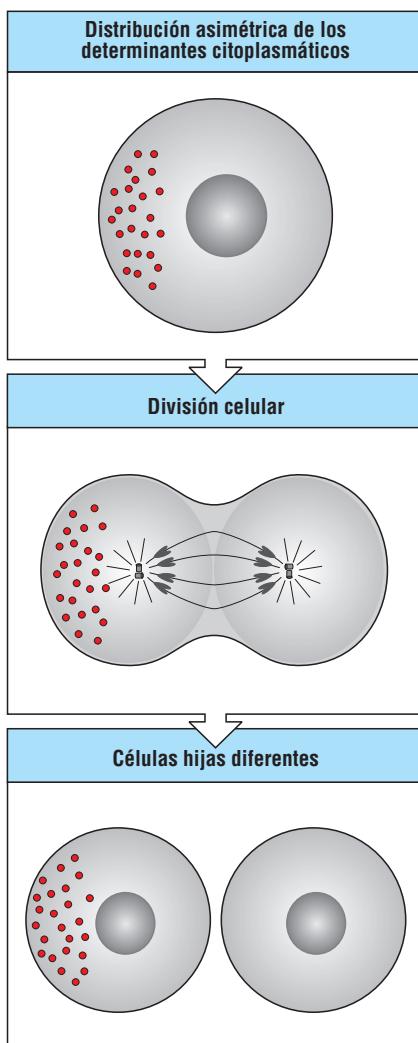


Fig. 1.28 División celular con distribución asimétrica de determinantes citoplasmáticos

citoplasmáticos. Si una molécula en particular se distribuye de manera irregular en las células progenitoras, la división celular generará como consecuencia una distribución desigual entre el citoplasma de las células hijas. Mientras más localizados estén los determinantes citoplasmáticos en la célula madre, más es probable que una de las células hijas reciba la totalidad de éste y la otra ninguno, de manera que se producirán diferencias distinguibles entre ambas.

en el extremo posterior del cigoto. En *Xenopus*, un determinante clave en los primeros estadios del desarrollo embrionario es la proteína conocida como VegT, localizada en la región vegetal del óvulo fecundado. En general, sin embargo, a medida que avanza el desarrollo, las células hijas se diferencian entre sí debido a las señales provenientes de otras células o del ambiente extracelular, en lugar de ser consecuencia de la distribución desigual de los determinantes citoplasmáticos.

Un tipo muy particular de división celular asimétrica es la de las **células madre**, que son células capaces de divisiones repetidas y que producen células hijas, una de las cuales se mantiene como célula madre mientras que la otra se diferencia en diversos tipos celulares (Fig. 1.29). Las células madre capaces de dar origen a todos los tipos celulares en el organismo están presentes en los embriones, mientras que en los adultos las células madre de potencial aparentemente más limitado son responsables de la renovación continua de tejidos como la sangre, la epidermis y el epitelio intestinal y, cuando se requiere, el reemplazo de tejidos como el muscular. La diferencia en las células hijas puede deberse a la distribución asimétrica de los determinantes citoplasmáticos o a los efectos de señales externas. La generación de las neuronas en *Drosophila*, por ejemplo, depende de la distribución de determinantes citoplasmáticos en las células madre neurales. Las células madre que pueden dar origen a todos los otros tipos celulares, pero no a un embrión completo, se conocen como **pluripotentes**. El óvulo fecundado, capaz de dar origen a un embrión completo, se denomina **totipotente**.

1.18 El embrión contiene un programa generativo en lugar de uno descriptivo

Toda la información para el desarrollo embrionario está contenida dentro del óvulo fecundado. ¿Cómo interpreta esta información y da origen a un embrión? Una posibilidad es que la estructura del organismo esté de algún modo codificada como un programa descriptivo en el genoma. ¿El DNA contiene una descripción completa del organismo por la cual éste se originará: es decir, un programa impreso para el organismo? La respuesta es no. En su lugar, el genoma contiene un programa de instrucciones para hacer un organismo —un programa generativo— en el cual los constituyentes citoplasmáticos del cigoto y las células son actores esenciales junto con los genes.

Un programa descriptivo como un programa impreso o un plan describe un objeto en algún detalle, mientras que el programa generativo describe cómo hacer un objeto. Para el mismo objeto el programa es muy diferente. Considérese el origami, el arte de plegar papel. Mediante el plegamiento de un trozo de papel en varias direcciones diferentes es bastante fácil hacer un sombrero o un ave a partir de una sola hoja. Describir en cualquier detalle la forma final del papel con las complejas relaciones entre sus partes es realmente muy difícil, y no brinda demasiada ayuda en la explicación de cómo llevar a cabo esto. Mucho más útiles y fáciles de formular son las instrucciones acerca de cómo plegar el papel. La razón de ello es que las instrucciones simples respecto del plegamiento tienen consecuencias espaciales complejas. En el desarrollo, la acción génica pone del mismo modo en movimiento una secuencia de procesos que pueden llevar a cambios profundos en el embrión. De esta forma, se puede concebir la información genética en la célula huevo como equivalente a las instrucciones de plegamiento en origami; ambas contienen un programa generativo para hacer una estructura en particular.

Se puede hacer una distinción adicional entre el programa genético del embrión y el programa de desarrollo de una célula en particular o grupo de células. El programa genético se refiere a la totalidad de la información proporcionada por los genes, mientras que un programa de desarrollo podría referirse solamente a aquella parte del programa genético que controla un grupo particular de células. A medida que el embrión se desarrolla, diferentes partes adquieren su propio programa de desarrollo como resultado de las interacciones entre las células y de las actividades de determinados grupos de genes. Cada célula en el embrión tiene de tal modo su propio programa de desarrollo, que podría cambiar a medida que el proceso avanza.

1.19 La precisión del desarrollo es alcanzada por diversos medios

El desarrollo de un embrión es notablemente uniforme y preciso; sólo se necesita observar las longitudes semejantes de nuestras piernas, que crecen de manera independiente una de la otra durante unos 15 años (Capítulo 9). El desarrollo embrionario necesita ser confiable en el sentido que el organismo adulto pueda funcionar de una manera apropiada. Por ejemplo, las dos alas de un ave deben ser muy semejantes en tamaño y forma para que pueda volar satisfactoriamente. Cómo se obtiene esta precisión es un problema importante en el desarrollo.

El desarrollo necesita ser fiable en el aspecto de las fluctuaciones que podrían producirse dentro del embrión o en el ambiente externo. Las fluctuaciones internas comprenden los pequeños cambios en las concentraciones de las moléculas, y también los cambios causados, por ejemplo, por mutaciones en genes no relacionados directamente con el desarrollo del órgano en cuestión. Los factores externos que podrían alterar el desarrollo son la temperatura y las sustancias ambientales.

Uno de los problemas centrales de la fiabilidad se relaciona con la formación del patrón. ¿Cómo son especificadas las células de modo de comportarse de una manera determinada en una posición en particular? Dos modos por medio de los cuales la fiabilidad se asegura son la aparente redundancia del mecanismo y la retroalimentación negativa. Existe **redundancia** cuando hay dos o más formas de llevar a cabo un proceso dado; si uno falla por cualquier razón, otro podrá todavía sustituir su función. Es como tener dos baterías en el automóvil en lugar de una. La verdadera redundancia –como la que tienen dos genes idénticos en un genoma haploide con funciones iguales– es rara excepto para los casos como el rRNA, donde puede haber cientos de genes similares. La redundancia aparente, por otra parte, en la que un determinado proceso puede ser especificado por varios mecanismos distintos, es probablemente uno de los modos por los cuales el embrión puede alcanzar estos resultados precisos y fiables, algo semejante a trazar una línea con una regla o un cordel tirante. Este tipo de situación no es verdadera redundancia, pero podría dar la impresión de serlo si se elimina un mecanismo y el resultado parece ser normal.

La retroalimentación negativa también tiene un papel en asegurar la consistencia; en este caso, el producto final de un proceso inhibe un estadio más temprano y de esta forma mantiene el nivel de producto constante (véase, p. ej., Fig. 1-20). El ejemplo clásico es el metabolismo, en el que el producto final de una vía bioquímica inhibe a una de las enzimas que actúan al comienzo. Otro mecanismo de fiabilidad se relaciona con la complejidad de la red de actividad génica que opera en el desarrollo. Hay pruebas de que estas redes son sólidas y relativamente insensibles a pequeños cambios, por ejemplo, en la velocidad de los procesos individuales involucrados.

1.20 La complejidad del desarrollo embrionario es producto de la complejidad de las células mismas

Las células son, de algún modo, más complejas que el propio embrión. En otras palabras, la red de interacciones entre las proteínas y el DNA dentro de una célula contiene muchos más componentes y es de mucho mayor complejidad que las interacciones entre las células del embrión en desarrollo. Sin embargo, si el lector piensa que las células son inteligentes, ellas son casi siempre más inteligentes. Cada una de las actividades celulares básicas que participan en el desarrollo, como la división, la respuesta a las señales de otras células y los movimientos, son el resultado de interacciones dentro de una población de muchas proteínas intracelulares diferentes cuya composición varía en el tiempo y según las distintas localizaciones en la célula. La división celular, por ejemplo, es un complejo programa biológico que tiene lugar durante un período de tiempo, en un grupo ordenado de estadios, y requiere de la construcción y la organización precisa de estructuras intracelulares especializadas en la mitosis.

Cualquier tipo celular expresa miles de genes diferentes en cualquier momento. La mayor parte de esta expresión genética podría reflejar un programa intrínseco de actividad, independientemente de señales externas. Es esta complejidad la que

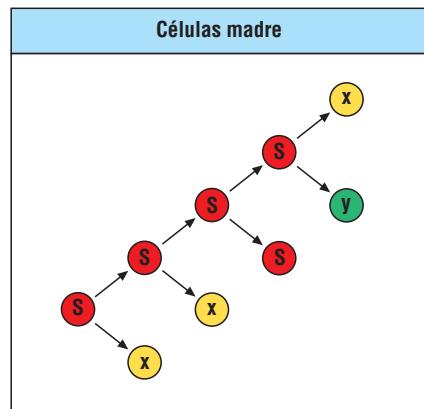


Fig. 1.29 Células madre. Las células madre son células que se renuevan por sí mismas y dan origen a tipos celulares diferenciados. De esta forma, una célula hija originada a partir de la división de una célula madre puede desarrollarse en una célula madre o dar lugar a un tipo celular diferente (X). Ésta también podría dividirse y formar dos células madre o dos tipos celulares distintos (X e Y).

determina la forma en la cual responden las células a las señales que recibe; cómo responde una célula a una señal en particular depende de su estado interno. Este estado puede reflejar la historia del desarrollo de la célula –las células tienen buena memoria– y de esta forma distintas células pueden responder a la misma señal de modos muy diferentes. Se verán muchos ejemplos del empleo reiterado de señales por distintas células en diferentes estadios del desarrollo embrionario, con resultados biológicos distintos.

Actualmente tenemos sólo un cuadro fragmentario de cómo todos los genes y las proteínas en una célula, sin mencionar a un embrión en desarrollo, interactúan entre sí. Pero las nuevas tecnologías permiten ahora detectar la actividad simultánea de cientos de genes en determinado tejido. La biología de los sistemas está también comenzando a desarrollar técnicas para reconstruir las redes de señalización muy complejas utilizadas por las células. Cómo interpretar esta información y comprender el sentido biológico de los patrones revelados de actividad génica es una tarea gigantesca para el futuro.

Resumen

El desarrollo es el resultado del comportamiento coordinado de las células. Los principales procesos involucrados en el desarrollo son la división celular, la formación del patrón, la morfogénesis o el cambio en la forma, la diferenciación celular, la migración celular, la muerte celular y el crecimiento. Los genes controlan el comportamiento de las células mediante el control de dónde y cuándo se sintetizan las proteínas, y de esta forma la biología celular proporciona el vínculo entre la acción génica y los procesos de desarrollo. Durante el desarrollo las células experimentan cambios en los genes que expresan, en su forma y en las señales que producen y en su respuesta, en su ritmo proliferativo y en su comportamiento migratorio. Todos estos aspectos del comportamiento celular son controlados principalmente por la presencia de proteínas específicas; la actividad génica controla qué proteínas son producidas. Como las células somáticas en el embrión generalmente contienen la misma información genética, los cambios que se producen en el desarrollo son controlados por la actividad diferencial de conjuntos determinados de genes en diferentes grupos de células. Los genes que controlan regiones son fundamentales para este proceso. El desarrollo es progresivo y el destino de las células queda determinado en distintos momentos. El potencial para el desarrollo de las células en el período embrionario temprano es generalmente mucho más grande que su destino normal, pero se torna más restringido a medida que avanza el desarrollo. Las interacciones inductivas, que consisten en señales de un tejido a otro o de las células entre sí son uno de los modos principales de cambio del destino celular y de dirección del desarrollo. Las divisiones celulares asimétricas, en las que los componentes citoplasmáticos son desigualmente distribuidos a las células hijas, pueden también introducir diferencias en las células. Una manera amplia de la generación de patrón es a través de la información posicional; las células adquieren primero un valor posicional con respecto a los límites y luego interpretan sus valores posicionales al comportarse de diferentes formas. Las señales de desarrollo son más selectivas que instructivas y eligen una u otra vía de desarrollo abierta para la célula en ese momento. El embrión contiene un programa generativo, no descriptivo: son más probables las instrucciones para la formación de una estructura por el plegamiento de un papel que mediante un programa impreso. Una variedad de mecanismos, como la redundancia aparente y la retroalimentación negativa, hace al desarrollo destacadamente fiable. La complejidad del desarrollo reside en las células.

RESUMEN DEL CAPÍTULO 1

Toda la información para el desarrollo embrionario está contenida dentro del óvulo fecundado: el cigoto diploide. El genoma de un cigoto contiene un programa de instrucciones para la formación del organismo. En la ejecución de este programa de desarrollo, los constituyentes citoplasmáticos de la célula huevo y de las células a que ésta da origen

son actores esenciales junto con los genes. La actividad génica estrictamente regulada, con el control de las proteínas sintetizadas, en qué lugar y cuándo, dirige una secuencia de actividades celulares que llevan a profundos cambios en el embrión durante el desarrollo. Los principales procesos que intervienen en el desarrollo son la división celular, la formación de patrones, la morfogénesis, la diferenciación, la migración y la muerte celulares, y el crecimiento. Todos estos procesos pueden ser influidos por la comunicación entre las células del embrión. El desarrollo es progresivo, y el destino de una célula es cada vez más específico a medida que avanza el desarrollo. Las células en el embrión temprano generalmente tienen un potencial mucho mayor para el desarrollo que el evidente para su destino normal, y esto le permite al embrión desarrollarse normalmente incluso si las células son eliminadas, agregadas o trasplantadas a diferentes posiciones. El potencial de desarrollo de las células se hace más restrictivo a medida que el desarrollo avanza. Varios genes participan en el control de las complejas interacciones que tienen lugar durante el desarrollo, y la fiabilidad es alcanzada de distintas formas. Miles de genes controlan el desarrollo de animales y plantas, y la comprensión plena de los procesos involucrados está lejos de ser alcanzada. Mientras que los principios básicos y ciertos sistemas de desarrollo son bastante bien conocidos, todavía existen numerosos interrogantes.

LECTURAS SUGERIDAS

Los orígenes de la biología del desarrollo

- Cole, F.J.: *Early Theories of Sexual Generation*. Oxford: Clarendon Press, 1930.
- Hamburger, V.: *The Heritage of Experimental Embryology: Hans Spemann and the Organizer*. New York: Oxford University Press, 1988.
- Milestones in Development* [http://www.nature.com/milestones/development/index.html]
- Needham, J.: *A History of Embryology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
- Sander, K.: "Mosaic work" and "assimilating effects" in embryogenesis: Wilhelm Roux's conclusions after disabling frog blastomeres. *Roux's Arch. Dev. Biol.* 1991, **200**: 237–239.
- Sander, K.: Shaking a concept: Hans Driesch and the varied fates of sea urchin blastomeres. *Roux's Arch. Dev. Biol.* 1992, **201**: 265–267.
- Wilson, E.B.: *The Cell in Development and Heredity*. New York: Macmillan, 1896.
- Wolpert, L.: Evolution of the cell theory. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B* 1995, **349**: 227–233.

Un conjunto de herramientas conceptuales

- Alberts, B., et al.: *Essential Cell Biology: An Introduction to the Molecular Biology of the Cell*. 2nd edn. New York: Garland Science, 2003.
- Graveley, B.R.: Alternative splicing: increasing diversity in the proteomic world. *Trends Genet.* 2001, **17**: 100–107.
- Howard, M.L., Davidson, E.H.: cis-Regulatory control circuits in development. *Dev. Biol.* 2004, **271**: 109–118.
- Jordan, J.D., Landau, E.M., Lyengar, R.: Signaling networks: the origins of cellular multitasking. *Cell* 2000, **103**: 193–200.
- Levine, M., Tjian, R.: Transcriptional regulation and animal diversity. *Nature* 2003, **424**: 147–151.
- Nelson, W.J.: Adaptation of core mechanisms to generate polarity. *Nature* 2003, **422**: 766–774.
- Papin, J.A., Hunter, T., Palsson, B.O., Subramanian, S.: Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties. *Nat. Rev. Mol. Biol.* 2005, **6**: 99–111.
- Wolpert, L.: Do we understand development? *Science* 1994, **266**: 571–572.
- Wolpert, L.: One hundred years of positional information. *Trends Genet.* 1996, **12**: 359–364.