



bioscio

TEMA 3: CONCEPTOS BÁSICOS DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

Autora: Laura I. Sarasola

I. Introducción

La biología del desarrollo estudia los procesos embrionarios, post-natales, el crecimiento normal, neoplásico, la metamorfosis, la regeneración y la reparación de tejidos.

La embriología es la rama de biología que estudia la morfogénesis, el desarrollo embrionario y nerviosos desde la gametogénesis hasta el nacimiento de los seres vivos - dependiendo de la especie, un acontecimiento distinto: la salida del cascaron, dar a luz etc.-.

Dentro de la embriología se subdividen distintos ámbitos según el método de estudio:

1. Embriología descriptiva. Estudia los cambios que ocurren en las células, tejidos y órganos durante las fases progresivas del desarrollo prenatal.
2. Embriología comparativa. Estudia las diferencias en el desarrollo de distintas especies mediante la comparación.
3. Embriología experimental. Tiene como objetivo estudiar los factores que activan y regulan los procesos del desarrollo prenatal.
4. Biología de la reproducción. Estudia el sistema reproductivo animal y la gametogénesis.

II. Historia de la biología del desarrollo

Aristóteles (IV a.C)

Aristóteles, filósofo y biólogo, observó los patrones de desarrollo en distintas especies. Utilizó el método de embriología comparativa y describió sus estudios en sus tratados. A partir de estas descripciones, clasificó a los seres vivos en cuatro tipos dependiendo del tipo de reproducción:

1. Generación espontánea
2. Gemación
3. Hermafroditismo
4. Reproducción sexual

Aristóteles, junto con Harvey, apoyaba la teoría de la epigenesis; es decir, la idea de que los órganos se desarrollan *de novo*, y no a partir de un órgano en miniatura (teoría preformista).

Anton Van Leeuwenhoek (siglo XVII)

A mediados del siglo XVII, A.V. Leeuwenhoek utilizando microscopios de simple fabricación, describió por primera vez los eritrocitos, los espermatozoides, los protozoos etc. Leeuwenhoek también es conocido por su oposición a la teoría de generación espontánea. A partir de la observación de los espermatozoides deduce que la semilla contenida en los testículos es la semilla para la reproducción de los mamíferos.

William Harvey (siglo XVII)

W. Harvey fue un médico y anatomista inglés en la época renacentista. Escribió una monografía en la que describía la generación de los animales y los clasificaba en tres grupos: (1) Generación espontánea -inferior-, (2) metamorfosis y (3) epigenesis -superior-. A partir del la concepto de epigenesis, surge la idea de "todo ser vivo viene de un huevo".

Reiger de Graff (siglo XVII)

Médico y anatomista, se dedicó al estudio del aparato reproductivo en mamíferos. Mediante la biología comparativa, empleo conejos para el estudio de los "testículos femeninos" los cuales redefinió como ovarios. De la misma manera, consigue describir el folículo de Graff sin ayuda del microscopio. Por lo tanto, las observaciones de Garff coincidían con la hipótesis de los ovistas, siendo el óvulo el huevo de los mamíferos.

Nicolaas Hartsoeker (siglos XVII-XVIII)

Hartsoeker observó los espermatozoides y describió una pequeña persona a la que llamó homúnculo o animáculo. Según la teoría animaculista, el hombre se desarrolla a partir del homúnculo.

Karl Ernst Bon Vaer (siglo XVIII)

Bon Vaer postuló cuatro leyes que describían las bases de la embriología:

1. Las características generales de un grupo amplio de especies animales aparecen antes en el desarrollo que las características específicas de un grupo pequeño-
2. Los caracteres menos generales se desarrollan a partir de los menos generales, hasta que al final aparecen los más desarrollados.
3. El embrión de una especie concreta, en vez de pasar por las fases adultas de un animal inferior, su desarrollo se desvía de manera más compleja.
4. El embrión temprano de un animal superior nunca se asemeja a un animal inferior, pero sí a su embrión. Posterior a las fases embrionarias, el desarrollo de distintas especies divergen.

Bon Vaer, junto con C. Pander y H. Rathke, convirtieron la embriología en una rama de la biología. Los avances técnicos como la microscopía y las tinciones combinadas permitieron revocar la teoría preformacionista. Además, se describieron importantes aspectos de la embriología como (1) las capas germinales embrionarias -ectodermo, endodermo y mesodermo-, (2) los linajes celulares -estudiado en embriones de anfibios pigmentados- y (3) los mapas de destino de las células.

Charles Darwin (siglo XIX)

Charles Darwin utilizó las leyes de Bon Vaer como argumento para la teoría evolutiva. Darwin estudió la embriología evolutiva y dedujo la conectividad genética entre distintos grupos de animales. Basandose en embriones de animales, planteó una clasificación y agrupación partiendo de las similitudes, aunque inconscientemente, esta lógica fue utilizada anteriormente por J.V. Thompson.

En embriología evolutiva se distinguen los conceptos de homología y analogía:

La homología define las similitudes entre elementos que derivan de un ancestro común. Órganos homólogos presentan tanto funciones como estructuras similares.

La analogía define las similitudes entre elementos que derivan de distintos ancestros. Órganos análogos suelen compartir funciones comunes, pero no estructura.

Roux (siglo XIX, 1888)

”Un blastomero eliminado solo genera medio embrión”. Roux estudió en el embrión la determinación del destino de los blastómeros. Su discípulo, Driesch, realizó los mismos experimentos en distintas especies y obtuvo resultados contradictorios: ante la eliminación de una de las blastómeras el embrión era capaz de producir el organismo entero.

Spemann (siglo XX, ~1924)

Spemann experimentó en la embriología experimental, y se dedicó especialmente al estudio de la determinación del desarrollo de las distintas células del embrión. Spemann describió en las primeras fases del embrión *el organizador*, la parte dorsal del blastoporo.

Thomas Hunt Morgan (siglo XX, ~1930)

T.H. Morgan desarrolló la teoría de la herencia cromosómica. Gracias a sus aportaciones, surgió el área de la genética como disciplina.

Gurdon (siglo XX, 1974)

Las contribuciones más importantes de Gurdon fueron en el campo de la genética. Recibió el Nobel de Fisiología y Medicina en 1933 por la demostración de que los cromosomas son portadores de los genes.

III. Conceptos en embriología

Diferenciación: proceso de desarrollo de un tipo celular específico.

Especificación: compromiso lábil, en el cual una célula es capaz de diferenciarse al colocarla en un ambiente en el que es posible revertir el compromiso. Dependiendo del tipo de célula, el grado de especificación es distinto.

Determinación: compromiso irreversible; la diferenciación de la célula continua incluso al cambiarla a un lugar diferente con determinantes morfógenos.

Morfógeno: los determinantes morfógenos son las sustancias que gobiernan un patrón tisular. Durante el desarrollo del embrión, los morfógenos son secretados por las células adyacentes y tienen un efecto local. La molécula de un mismo morfógeno actúa generalmente en distintas etapas de desarrollo de un organismo y puede provocar reacciones muy diferentes en las células en función de su historia de diferenciación.

En el desarrollo de un embrión animal, ocurren cuatro procesos fundamentales: la proliferación, la especialización, la interacción y el movimiento. En cada estadio del desarrollo celular, cada célula se encuentra con unas condiciones limitadas. La diferenciación de la célula dependerá de su estado interior, de las células adyacentes y los compuestos secretados localmente.

A medida que las células se especializan en el interior molecular, la morfología y las adhesiones con la matriz y demás células cambia. Son capaces de desplazarse y reorganizarse para crear un organismo complejo, con todos sus tejidos y órganos bien estructurados. Para comprender el proceso de morfogénesis, es necesario atender a la mecánica y bioquímica de las interacciones entre células.

El desarrollo de patrones en el embrión animal requiere que las células se especialicen de manera diferente dependiendo de su posición en el embrión. La señalización inductiva permite que las células respondan de manera diferente cuando están en contacto con la fuente de la señal o están a distintas distancias: la respuesta puede variar en función del tipo de contacto célula-célula, la difusión y el gradiente de moléculas o la proporción de receptores de célula. Dependiendo de la posición y organización inicial de las células en el embrión, las señales inductoras de especialización son transmitidas de distinta manera.

- La secreción por exocitosis (o microliposomas) de factores de especialización y morfógenos crean gradientes de concentración por difusión; el conjunto de concentraciones percivido por cada célula determina su destino celular.
- En contacto célula-célula permite la comunicación directa entre células por medio de canales GAP, los cuales permiten la conexión de citoplasmas. La señal de una célula puede inducir a las células adyacentes. Por otro lado, las moléculas de adhesión pueden establecer contactos que condicionen la diferenciación.

Experimento de regeneración en *Turbellaria*: importancia de los gradientes en la diferenciación

Los gusanos del tipo planaria se caracterizan por su capacidad de regeneración. Ante la pérdida de una parte posterior o anterior respecto al eje longitudinal, las células son capaces de proliferar y diferenciarse respetando la polaridad del organismo; es decir, la pérdida de la parte anterior resulta en la regeneración de la cabeza, mientras que la pérdida posterior resulta en la regeneración de la cola (y no a la inversa).

Los mecanismos biomoleculares que determinan la correcta diferenciación se basan en la secreción de factores de diferenciación; la parte anterior de la fisión de la planaria produce señales para el desarrollo de la cola, mientras que la parte posterior secreta factores para el desarrollo de la cabeza. Dependiendo del punto de fisión, la capacidad de regeneración es diferente. Este fenómeno se debe al gradiente corporal de factores de regeneración en la planaria; de hecho, en la planaria se observan distintas concentraciones respecto su eje longitudinal, por lo tanto la concentración en el punto de fisión será distinto dependiendo del punto en el eje. La magnitud del gradiente de moléculas determina directamente la regeneración de la planaria, de manera que grandes concentraciones permiten el desarrollo completo; en cambio, concentraciones menores resultan en un desarrollo más limitado.

La especificación

Especificación celular en anfibios y otros organismos: la controversia de Roux y Driesch

La embriología experimental comenzó con los estudios de Roux. Los estudios de Roux se dedicaron a la especificación de las células embrionarias de anfibios (*Xenopus*); en sus experimentos anula uno de los blastómeros y observa el desarrollo de solo medio embrión. A partir de estos resultados, concluye que las células del blastómero están determinadas en el desarrollo del embrión. Sin embargo, poco después su discípulo Driesch experimentó con embriones de otras especies y observó desarrollos totalmente contradictorios a los de Roux. La eliminación de uno de los blastómeros, no afectaba en el desarrollo del embrión, de manera que se obtenía el organismo completo.

En conclusión, la especificación de las células embrionarias es muy variable, y dependiera del organismo y el estadio de desarrollo del embrión

A partir de estos resultados, se han diferenciado dos tipos de especificación celular (Gilbert):

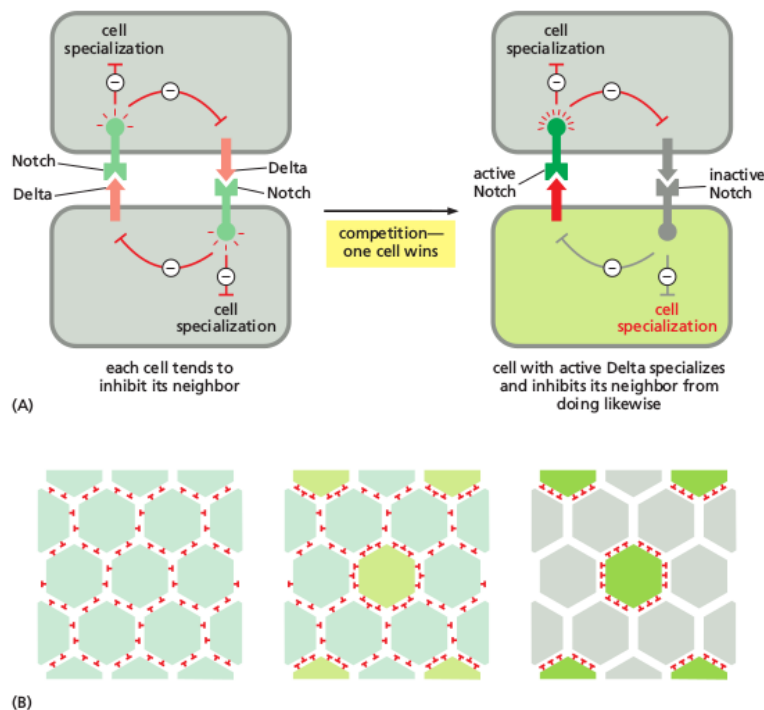
Especificación autónoma. En este tipo de especificación, si un blastómero es eliminado del embrión en su fase inicial del desarrollo, el blastómero aislado no es capaz de producir el organismo entero. Este mecanismo aparece en patrones de desarrollo mosaico, en el que cada parte del embrión parece independiente y con capacidad de diferenciarse autonomamente. Los determinantes morfogenéticos se distribuyen de manera asimétrica en el citoplasma, de manera que tras la división, las células reciben distinto contenido celular. Estos determinantes morfogenéticos determinan el tipo celular; por lo tanto el destino de los blastómeros es invariante. En los invertebrados se ha descrito este tipo de especificación.

Especificación condicional. Este tipo de especificación requiere interacciones entre las células vecinas. Todas las células de la fase inicial del desarrollo son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula; se denomina condicional porque el destino de las células depende de las condiciones en las que se encuentra la célula. En el caso de aislar un blastómero del embrión, este es capaz de producir el organismo completo, compensado la falta de la célula eliminada. Este mecanismo se observa en patrones de desarrollo regulador, el cual se ha descrito mayormente en vertebrados.

Especificación celular: inhibición lateral

Posterior a la generación de precursores de órganos y el establecimiento del plan corporal, se requiere un refinamiento para conseguir el patrón final del organismo. La inhibición lateral mediada por la ruta Notch es crítica en la diversificación y delicada diferenciación de los patrones de tejidos. Este mecanismo se observa en el desarrollo de vibrisas, donde se organizan una célula sensorial especializada y varias de soporte.

Inicialmente, ocurre una exacerbación de células precursoras que se diferencian selectivamente en las células de vibrisas o epiteliales. Las células proneurales se diferencian mediante rutas de diferenciación neurosensoriales (ruta Notch); la selección de células que se diferencian depende de las interacciones competitivas entre las células vecinas. En la fase inicial de la inhibición lateral, todas las células expresan de la misma manera los elementos de la ruta de señalización Notch: ligando transmembrana Delta, receptor Notch, y moléculas modificadoras de la ruta. La interacción Notch-Delta, produce una respuesta inhibitoria de la ruta de diferenciación neurosensorial. Las primeras interacciones ocurren homogéneamente; sin embargo, a medida que las células reducen su capacidad de convativir la inhibición, se crea un ambiente competitivo en el que una sola célula consigue inhibir completamente a las células adyacentes.



En el caso del desarrollo del nervio óptico, el proceso de inhibición lateral resulta en la apoptosis de células adyacentes. Las células seleccionadas para su posterior diferenciación fagocitan los restos de las células apoptóticas y gracias a este proceso aumentan su tamaño celular.

La teoría de Weisman: distribución de factores citoplasmáticos

La teoría de plasma germinal fue propuesta por A. Weismann en el siglo XX. En esta teoría Weisman presenta la idea de que solamente las células germinales transmiten el material hereditario. Weismann propuso que tanto el huevo como el espermatozoide aportan el mismo contenido cromosómico (cualitativo y cuantitativo). Sin embargo, según esta teoría, no todas las células del embrión reciben todos los determinantes del cromosoma; la división asimétrica, produce células con distinto contenido y determinantes cromosómicos que dirigen la diferenciación. La célula germinal, en cambio, mantiene todos los determinantes.

Este concepto se aproxima a varios modelos de desarrollo de especies concretas. En el caso de *Xenopus laevis*, se ha demostrado que las células de la parte ventral contienen moléculas específicas, y que se diferencian de las demás células por este factor. La distribución asimétrica de esta molécula está directamente condicionada por la entrada del espermatozoide. Otros casos evidentes de la división y distribución asimétrica de las moléculas pueden ser la pigmentación dorso-ventral del embrión de *Xenopus l.* y el inicio de diferenciación de las gónadas en *Chaenorhabditis e.* (la célula contiene granulos que lo distinguen de las demás células).

La diferenciación celular en aves: “Developmental Patterning Deciphered in Avian Chimeras”

L. Douarin estudió el desarrollo de vertebrados empleando el polluelo como animal modelo. A lo largo de su carrera desarrolló una técnica basada en quimeras embrionarias, lo cual permitía seguir el desarrollo celular. La técnica se realiza a partir de quimeras embrionarias de dos especies relacionados pero distintos. Esta técnica posibilita el seguimiento de la migración y destino de las células a lo largo del desarrollo e incluso después de nacer.

La técnica de marcaje celular se desarrolló a partir de un experimento en el que Douarin asociaba el mesénquima de embriones de codorniz con endodermo hepático de polluelo. En el resultado del experimento, Douarin observó que en el mesénquima del embrión de codorniz el nucleolo era especialmente grande y llamativo. A partir de estos resultados, Douarin empleó técnicas histoquímicas, como tinción de DNA o componentes RNA del nucleolo. Los resultados indicaban que en las células tanto embrionarias como adultas de codorniz el nucleolo era grande y contenía una gran cantidad de DNA heterocromática. Esta característica inusual era de especial interés, ya que el nucleolo normalmente contiene poco DNA y no se puede marcar mediante la reacción Feulgen; por otro lado, células en las cuales la síntesis de proteína es mayor, el nucleolo es grande, pero contiene mayormente RNA. La tinción de los nucleolos de codorniz permite identificar las células en quimeras.

Por lo tanto, la estructura y composición del nucleolo en codorniz era aparentemente una excepción. Esta particularidad facilitaría la identificación de cada célula en cualquier estadio del desarrollo en quimeras. La ventaja de esta técnica de marcaje celular es su estabilidad; es por ello, que ha sido ampliamente utilizado en estudios morfogénicos en el desarrollo. Douarin empleó esta técnica para estudiar la migración celular en la embriogénesis, con gran interés en el papel de las interacciones célula-célula en morfogénesis y diferenciación.

Un avance considerable en estudios moleculares con estos modelos fue propuesto por Ha-

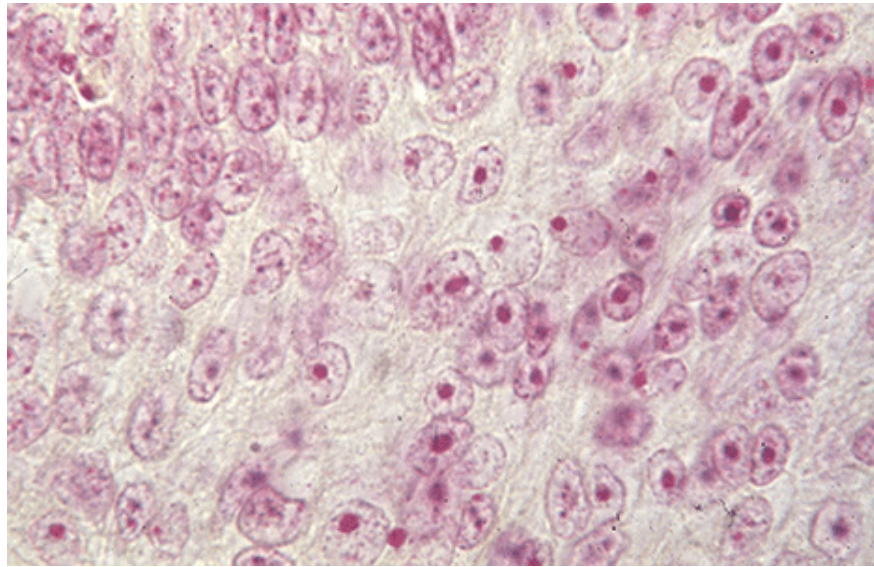


Figura 1: Neuroblastos de polluelo (izquierda) y codorniz (derecha) juxtapuestos en una quimera. Latinción Feulgen muestra la condensación de DNA en el nucleolo.

rukasu Nakamura. Nakamura desarrolló una técnica de electroporación de ácidos nucleicos en regiones definidas del embrión *in ovo*. Esta técnica permitía la inducción de silenciamiento o incremento de función en genes específicos y en estadios específicos.

Gracias a estas técnicas, se han investigado en profundidad distintos aspectos de la morfogénesis. Douarin estudió concretamente dos sistemas embrionarios: por un lado, el primordium neural incluyendo el SNC, la cresta neural y sus derivados; por otro lado, el sistema inmune/hematopoyético.