



TEMA 5: SEGMENTACIÓN Y DESARROLLO EMBRIONARIO

Autora: Laura I. Sarasola

I. Introducción

Una vez se ha completado la fertilización de un organismo multicelular, se da una serie de divisiones mitóticas que da lugar a la segmentación del óvulo a un conjunto de células más pequeñas y nucleadas: las blastómeras. En la mayoría de las especies, la velocidad de división inicial y la distribución de las células está determinada por el contenido de proteína y ARN del ovocito (a excepción de los mamíferos). En fases más avanzadas, el proceso de desarrollo estará controlado por el nuevo genoma.

En la fase inicial de la segmentación, en la que las divisiones están determinadas por los factores maternos, el volumen citoplasmático no aumenta. Por lo tanto, el citoplasma del cigoto se divide para dar lugar a células más pequeñas. El cigoto se divide primero en dos, a continuación en cuartos, en octavos y así sucesivamente.

La segmentación es un proceso característico de cada especie, y se puede describir de acuerdo a dos parámetros: (1) la cantidad y distribución del vitelo proteico del citoplasma y (2) los ejes de segmentación, los tiempos y su formación.

La cantidad de vitelo determina el eje de segmentación y el tamaño relativo de las blastómeras. En general, el vitelo inhibe la división; por lo tanto, cuando un polo está libre de vitelo, la división celular ocurre más rápido respecto al polo opuesto. El polo rico en vitelo se denomina polo vegetal, mientras que el polo animal tiene concentraciones bajas de vitelo. Se distinguen las siguientes distribuciones de vitelo y segmentaciones:

- La distribución **isolecítica** se refiere a una distribución equitativa del vitelo, y da lugar a la segmentación holoblástica; es decir, que todas las células se dividen de la misma manera. Este tipo de segmentación se da en huevos de estrella de mar, mamíferos y caracoles entre otros. Se distinguen distintos ejes de segmentación entre las especies:
 - Segmentación radial (equinodermos, anfibios). Tanto la primera división como las demás son simétricas.
 - Segmentación **espiral** (anelidos, moluscos, *flatworm*). La primera división es simétrica, pero a partir de la segunda división el citoplasma de las blastómeras está distribuido de manera asimétrica respecto al eje horizontal. En consecuencia, la segunda división da lugar a células de distinto tamaño.
 - Segmentación **bilateral** (tunicarios).
 - Segmentación **rotacional** (mamíferos, nematodos).
- La distribución mesolecítica se refiere a una distribución asimétrica moderada de vitelo. También da lugar a la segmentación holoblástica, en este caso la segmentación radial desplazada en anfibios.
- La distribución **telolecítica** se refiere a una gran cantidad de vitelo en todo el citoplasma. La distribución **centrolecítica** se distingue por la concentración de la gran cantidad de vitelo concentrado en el centro del huevo. En los dos casos se da la segmentación **meroblástica**, en la cual las divisiones iniciales de las células son asimétricas. Por ejemplo, los cefalopodos moluscos sufren una segmentación

meroblástica bilateral (telocítico) y la segmentación discoidal (telocítico) en peces, reptiles y aves. En estos casos, las blastómeras se disponen en un polo del huevo. En el caso de la mayoría de los insectos, se forma un gran sincitio en la segmentación.

II. Desarrollo del cigoto en mamíferos

La segmentación del cigoto en mamíferos es única respecto a otras especies. La segmentación en los mamíferos se caracteriza por:

- La primera segmentación. En mamíferos suele tardar entre 12-24 horas después de la fertilización, lo cual lo convierte en uno de los más lentos respecto a otras especies.
- La segmentación rotacional. La segmentación en mamíferos se caracteriza por una peculiar división de las blastómeras unas respecto a otras. La primera división es meridional; sin embargo, la segunda división una de las blastómeras se divide de manera meridional, mientras que otra se divide ecuatorialmente.
- División asincrónica. Las blastómeras no se dividen al mismo tiempo, y no crecen de manera exponencial. Los embriones suelen tener un número impar de blastómeras.
- Genoma activo. A diferencia de otras especies, la expresión génica en mamíferos ocurre rápidamente después de la formación del nuevo núcleo. Los genes se activan aproximadamente con 4-8 células.

II.1. Compactación

La compactación es un proceso característico en la segmentación de mamíferos. En la compactación, aproximadamente en el estadio de 8 células, surge un cambio del comportamiento de las células blastómeras; aumenta la expresión de proteínas de adhesión celular y las blastómeras se amontonan o compactan de manera que los límites de las células no se distinguen y están estrechamente unidas. Las células se comunican mediante uniones de hendidura GAP, a través de las cuales se permite la difusión de moléculas e iones.

Las células compactadas en estadio de 8 células se dividen para dar lugar a la morula de 16 células. La morula consiste en un pequeño grupo de células cubiertas por un grupo mayor de células exteriores.

En este estadio las blastómeras son células totipotentes y son capaces de producir células trofoblasto y células precursoras de la masa celular interna (MCI). Las propiedades de estas células permiten la compensación de células en el embrión temprano, y por lo tanto son capaces de resistir a un cambio en número de blastómeras.

La primera diferenciación celular en el desarrollo de mamíferos ocurre en la transición de estadios 16-32 células.

Masa celular interna. Son células pluripotentes; se forman a partir de las células interiores de la mórula y son las células responsables de formar el embrión. Las células de la MCI se caracterizan por:

- Uniones comunicantes tipo GAP.
- Son células madre capaces de reagregarse para formar un individuo completo

Trofoblastos. Se diferencian de las células exteriores de la mórula y tienen propiedades epiteliales y secretoras. No forman ninguna estructura embrionaria; sin embargo, dan lugar al tejido coriónico y parte de la placenta. Además, secretan hormonas que regulan la implantación del embrión en el útero y el sistema inmune materno (para no provocar rechazo). Se distinguen dos tipos de trofoblastos:

- Los citotrofoblastos
- Los sincitiotrofoblastos se organizan próximos a la MCI.

Inicialmente la mórula no tiene ninguna cavidad; sin embargo, durante el proceso de cavitación, los trofoblastos secretan fluidos que forman el blastocele, una cavidad central. Este proceso se da cuando la mórula llega a la cavidad uterina.

II.2. Blastocisto

A medida que el blastocele aumenta en tamaño, la MCI se desplaza a un polo del embrión, mientras que los trofoblastos forman una esfera en la periferia. Este estadio embrionario se denomina **blastocisto**, distintivo de la segmentación en los mamíferos. La diferenciación de la MCI da lugar a dos capas celulares: el hipoblasto, en contacto con el blastocele, es el precursor del endodermo; el epiblasto, en contacto con la cavidad amniótica, es el precursor del ectodermo (y mesendodermo).

El blastocele está compuesto de sustancias secretadas por los blastómeros, tales como globinas uterinas, proteínas uterinas e iones inorgánicos.

Mientras el embrión se desplaza por el oviducto, el blastocisto se expande por el aumento del blastocele. El crecimiento está inicialmente limitado a la zona pelúcida del huevo, el cual previene la adhesión del embrión al oviducto - resultaría en una implantación ectópica-. Cuando el embrión llega al útero, se libera del corion, de manera que se puede adherir a la pared uterina.

La adhesión se establece entre el endometrio y los trofoblastos, mediante interacciones matriz-célula. Los trofoblastos expresan integrinas que permiten la unión a colágeno, laminina, y fibronectina. Una vez establecido el contacto embrión-endometrio, los trofoblastos secretan enzimas degradadoras de matriz (i.g. proteasas, colagenasas, plasminógenos y metaloproteasas) para invadir el interior del endometrio. Concretamente los sincitiotrofoblastos son los responsables de esta adhesión e invasión del endometrio. Los

sincitiotroblastos desarrollan invaginaciones que permiten la adhesión e invasión. Estas células son además capaces de crear el corion, la parte fetal de la placenta e induce la formación de la placenta uterina.

Trofoblastos

- Características epiteliales (moléculas de adhesión)
- Capaces de bombear líquido e inducir cambios en el endometrio en la implantación.
- Dan lugar a la placenta, permitiendo el intercambio de gases y nutrientes.
- Secretan hormonas para la implantación del embrión y previenen el rechazo de la madre por el feto.

MCI

- Uniones de hendiduras, comunicantes.
- Capacidad de reagregarse y unirse con otros embriones.
- No son capaces de bombear líquido
- Dan lugar al embrión

Placenta

A partir de la implantación del blastocisto en la primera semana de gestación, los trofoblastos son los responsables de la formación de la placenta fetal. Los sincitiotroblastos son capaces de degradar el tejido uterino, mientras que los citotroblastos secretan factores paracrinos que atraen los vasos sanguíneos. Durante los dos primeros meses de gestación, los sincitiotroblastos secretan hCG (Gonadotropina Coriónica humana) el cual mantiene el cuerpo lúteo. Otra de las hormonas producidas por la placenta la somatomotropina, la cual prioriza al feto sobre la glucosa en sangre y por lo tanto convierte a la madre en diabética; además, estimula la producción de leche.

El mesodermo extraembrionario se asocia a los trofoblastos y permite el intercambio de nutrientes y gases con el embrión. Se denomina corion al órgano formado a partir de la asociación de tejido de trofoblastos y mesodermo vascularizado. La fusión del corion a la pared uterina -decidua- da lugar a la placenta.

Las principales funciones de la placenta son las siguientes:

Intercambio de productos metabólicos y gaseosos. El intercambio de gases se produce por simple difusión. Además, el flujo sanguíneo de la madre proporciona los nutrientes suficientes y recoge los residuos del feto.

Producción de hormonas. La mayoría de las hormonas se producen en el trofoblasto sincitial. Hormonas estrogénicas, especialmente estradiol, son secretadas durante todo el embarazo y estimulan el crecimiento del útero y el desarrollo de las glándulas

mamarias. Además secreta hCG y somatomamotropina.

Transmisión de anticuerpos maternos. El feto recibe inmunidad pasiva contra varias enfermedades infecciosas, a medida que se transmiten anticuerpos de tipo G por la placenta.

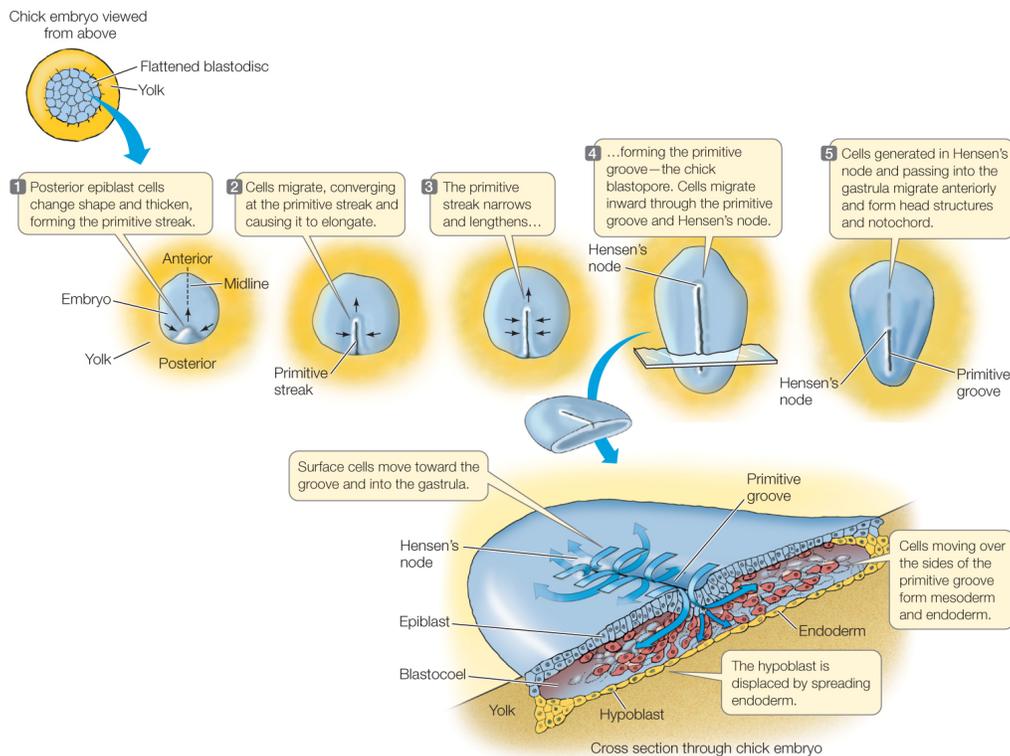
Gastrulación

En la gastrulación, la blástula se desarrolla de una sola capa a una estructura celular de varias capas, denominada gástrula. Al final de la gastrulación, se establece la diferenciación celular de las tres líneas embrionarias, el ectodermo y mesodermo del epiblasto y el endodermo del hipoblasto.

En ratón, la gastrulación comienza en el extremo posterior del embrión y es allí donde se forma el nódulo (El nódulo de Hensen). Las células del endodermo y mesodermo (epiblasto) migran alrededor de la línea primitiva. Las células que migran del epiblasto pierden cadherina-E, se separan de sus vecinas y migran a través de la línea como células individuales. Las células que migran a través del nódulo dan lugar a la notocorda; estas células de la notocorda se pueden ver como una banda de células ciliadas pequeñas extendiéndose rostralmente desde el nódulo. Mediante convergencia medial y el plegamiento desde el techo alejándose en dirección dorsal forman la notocorda.

La notocorda es una estructura embrionaria común a todos los miembros del phylum Chordata. En los vertebrados superiores la notocorda existe transitoriamente y tiene al menos dos funciones importantes: por un lado establece los ejes dorsoventral e izquierda-derecha; por otro lado, la notocorda juega un papel estructural importante. La notocorda se encuentra más cercano al cartílago y es probable que presente una forma primitiva del cartílago. De acuerdo a esto, la notocorda sirve como esqueleto axial del embrión hasta que otros elementos como las vértebras se formen. Las células de la notocorda producen una vaina gruesa basal de membrana, y retienen materiales hidratados en grandes vacuolas. Estas vacuolas le permiten a la célula ejercer presión en contra de las paredes de la vaina, lo que le confiere a la notocorda sus propiedades estructurales. En algunos casos de vertebrados, como los agnatos y peces primitivos, la notocorda persiste toda la vida. En vertebrados superiores, la notocorda contribuye a la formación del núcleo pulposo de los discos intervertebrales.

La migración y especificación parecen ser coordinadas por FGF. Las células de la línea primitiva son capaces de sintetizar y responder ante FGF; ante la pérdida de FGF, se observa la incapacidad de células para migrar a través de la línea primitiva. Los precursores ectodérmicos están localizados en una posición anterior a la línea primitiva completamente extendida. Las células migran hacia el espacio entre las capas del hipoblasto y epiblasto, de manera que dan lugar al mesodermo.



Tejidos originados por las distintas capas embrionarias

Durante la gastrulación surgen las tres capas embrionarias: el ectodermo, mesodermo y endodermo, los cuales dan lugar a los distintos tejidos del organismo.

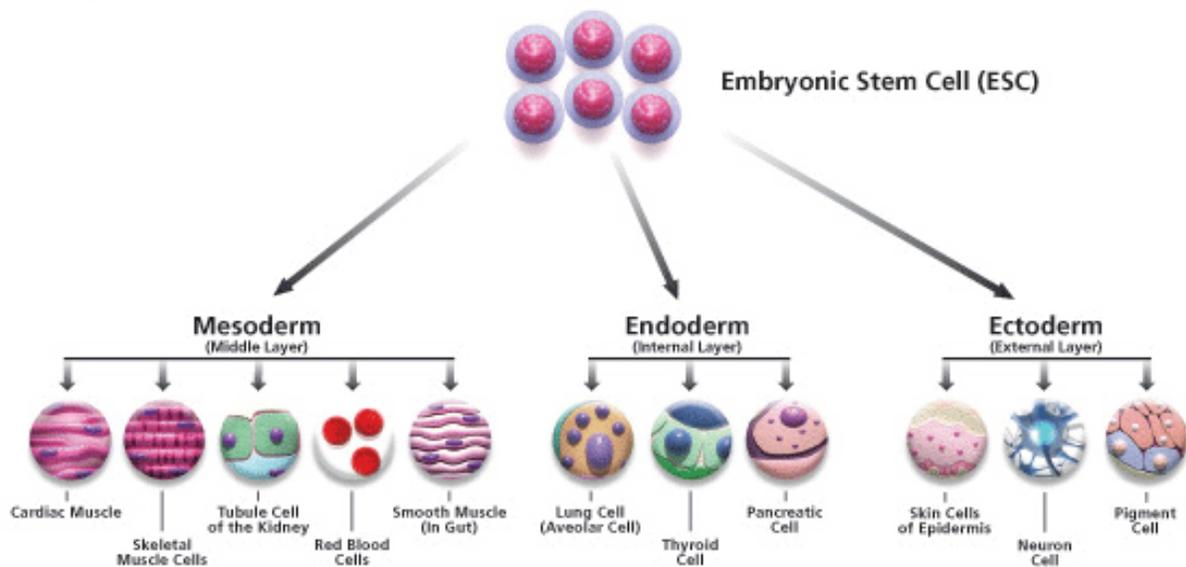
El **ectodermo** se diferencia en el epitelio, sistema nervioso (cerebro y médula espinal), lentes y retina, células pigmentarias, glándulas sebáceas y de sudor, pelo, uñas, etc.

El **mesodermo** se diferencia en el sistema esquelético, muscular, dentina, sistema vascular, cortex adrenal, etc.

El **endodermo** se diferencia en los epitelios del sistema respiratorio, digestivo, reproductivo, etc. Es decir forma el recubrimiento de los órganos internos.

La diferenciación celular se controla mediante factores tanto intracelulares como extracelulares. No obstante, todavía se desconoce el mecanismo exacto que gobierna la diferenciación; se trata de un conjunto de diversos ratios y tipos de señales intra- y extracelulares los que determinan la divergencia de la células embrionarias.

ECTODERM	ENDODERM	MESODERM
i) Epidermis of the skin.	i) Epithelial parts of the thyroid, thymus, parathyroid, middle ear, eustachean tube.	i) Dermis of the skin.
ii) Brain and spinal cord.	ii) Epithelial portions of the liver and pancreas.	ii) Skeletal system.
iii) Cranial and spinal nerves, oral epithelium and epithelium of oral glands.	iii) Epithelial lining of the respiratory system beginning with the larynx.	iii) Most muscles as well as adipose tissue and all other varieties of connective tissue.
iv) Nasal and olfactory epithelium.	iv) Epithelial lining of the vagina, urinary bladder.	iv) Certain types of scales, horns in animals.
v) Epithelium of anal canal.	v) Epithelial lining of the gut, except the mouth and the anal canal.	v) Dentine portion of teeth.
vi) Lens and retina of the eye.	vi) Auditory tube and middle ear cavity in mammals, etc.	vi) Blood vascular system including blood.
vii) Epithelium of sweat, sebaceous and mammary glands.		vii) Greater part of the urino-genital system.
viii) Hair, nails, (feathers, hooks, scales in animals).		viii) Adrenal cortex.
ix) Adrenal medulla, anterior and posterior pituitary and pigment cells.		ix) Coelomic epithelium, mesenteries, and outer layers of the gut.
x) Inner ear vesicle (labyrinth).		x) Lining of gonads.
xi) Enamel of teeth.		
xii) Cutaneous sense organs.		



Formación de los ejes

Eje derecha-izquierda

El cuerpo de los mamíferos no es simétrico. En los mamíferos la distinción entre los lados izquierdo y derecho comienza en las células ciliares del nódulo. Los cilios hacen que el fluido en el nódulo fluya de derecha a izquierda. Ante el *knockout* de la proteína ciliar

motora, la posición de los órganos se determinaba al azar; además, se presentaron evidencias de que humanos con defecto en la dineína presentaban mayor tendencia a tener su corazón en posición alterada.

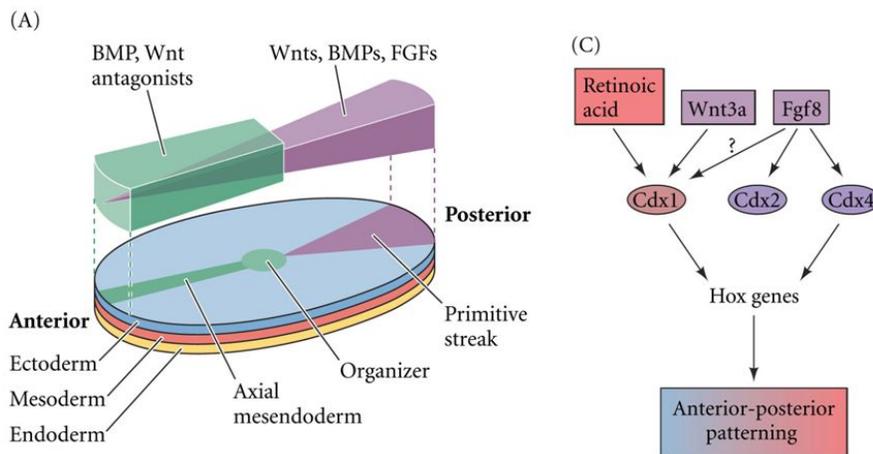
Una posible ruta de señalización del eje derecha-izquierda, parece ser activada por el movimiento de los cilios hacia la izquierda. En consecuencia, la expresión de *fgf8* resulta incrementada en la lámina del mesodermo lateral sobre el lado izquierdo del embrión. La señal de FGF8 podría entonces activar corriente abajo dos factores paracrinos, Nodal y Lefty-2, lo cuales se difunden a lo largo del lateral izquierdo, y son contenidos por Lefty-1.

Lefty-2 es capaz de inhibir la proteína Snail, específica del lateral derecho, mientras que Nodal activa la expresión del gen *pitx2*. Los genes de la formación del eje derecha-izquierda parecen ser similares en vertebrados, pero en algunos con distinta actividad (*Fgf8* determina el lado derecho en pollos, mientras que determina el lado izquierdo en mamíferos).

Eje antero-posterior

La formación de la notocorda establece el eje antero-posterior en el embrión. La notocorda produce factores secretados que señalizan los tejidos circundantes, de manera que determina la posición y destino de los tejidos. Gradientes de concentración de moléculas de señalización y morfógenos establecen el carácter de cada segmento del embrión respecto a lo largo de la notocorda y la línea primitiva. La línea primitiva y regiones posteriores del embrión producen gradientes de concentración de BMP, Wnts y FGF; el organizador y sus derivados (la notocorda) en cambio, producen antagonistas.

Anterior-posterior patterning in the mouse embryo



(A) Concentration gradients of BMPs, Wnts, and FGFs in the late gastrula mouse embryo (depicted as a flattened disc). The primitive streak and other posterior tissues are the sources of Wnt and BMP proteins, whereas the organizer and its derivatives produce antagonists. (C) Retinoic acid, Wnt3a, and Fgf8 each contribute to posterior patterning, but they are integrated by the Cdx family of proteins that regulate the activity of the Hox genes.

Neurulación: Formación del tubo neural.

Una porción del ectodermo dorsal es especificada en convertirse en ectodermo neural y estas células llegan a ser reconocibles por su aspecto columnar. Esta región del embrión es denominada la placa neural. El proceso por el cual se forma el tubo neural se denomina neurulación. El tubo neural forma el cerebro en la parte anterior y la médula espinal en la posterior.

La capa germinal ectodérmica se divide en tres dominios principales: el ectodermo superficial (epidermis), la cresta neural (neuronas periféricas, células pigmentarias cartilago facial) y el tubo neural (cerebro y médula espinal).

En la **neurulación primaria** las células que rodean a la placa neural dirigen a las células de la placa neural a proliferar, invaginarse y separarse de la superficie para formar un tubo hueco. Al inicio de la neurulación, poco después de la formación de la placa neural, los bordes aumentan de grosor para formar los pliegues neurales. Simultáneamente, aparece un surco neural con forma de U en el centro de la placa, y divide los futuros lado derecho e izquierdo del embrión. Los pliegues neurales migran hacia la línea media del embrión, fusionándose finalmente para dar lugar al tubo neural debajo del ectodermo.

El tubo neural se cierra a medida que el par de pliegues neurales es llevado hacia la línea media dorsal. Los pliegues se adhieren entre sí y las células a partir de ambos pliegues se fusionan. El fracaso del cierre de regiones posteriores del tubo neural da como resultado la anomalía denominada espina bífida; la apertura del tubo neural provoca la pérdida de líquido cefalorraquídeo, y el grado de apertura determina la gravedad de la anomalía. El fracaso del cierre en partes anteriores, da como resultado una anomalía letal, denominada anacefalía.