

Rincón Especial La SEBBM cumple 60 años

La escuela española de Biología del Desarrollo y la SEBBM

Mar Ruiz-Gómez y Sonsoles Campuzano
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)
Madrid



Biografía

Sonsoles Campuzano y Mar Ruiz-Gómez, Doctoras en Ciencias por la UAM (SC en 1980 y MR-G en 1986), son Profesora de Investigación e Investigadora Científica del CSIC. Ambas participaron en el clonaje y caracterización molecular de los genes proneurales en el grupo de Juan Modolell. Posteriormente, SC ha estudiado nuevos componentes de las vías de Notch y EGFR, la función de los genes Iroquois en la especificación de territorios y en la definición de su tamaño y el papel de la quinasa aPKC en la polaridad ápico-basal de las células epiteliales. MR-G ha trabajado en la morfogénesis de los sistemas nervioso periférico, muscular y de filtración, usando *Drosophila* y el pez cebra como organismos modelo. Actualmente ambas colaboran en estudiar la formación y el dinamismo molecular del diafragma de filtración renal de los nefrocitos de *Drosophila* y en modelar aquellos aspectos de las nefropatías humanas relacionados con el mismo.

Resumen

Muchos y prestigiosos investigadores españoles en Biología del Desarrollo han sido y son socios de la SEBBM. En este artículo queremos rendir un homenaje al recientemente fallecido Juan Modolell, Profesor de Investigación emérito del CSIC y socio ordinario jubilado de la SEBBM, destacando algunas de sus contribuciones al análisis molecular del desarrollo.

Abstract

Many prestigious Spanish researchers in Developmental Biology have been or are members of the SEBBM. In this article we would like to pay homage to the late Juan Modolell, emeritus Research Professor of the CSIC and formerly ordinary SEBBM member, highlighting some of his scientific contributions to the molecular analysis of development.

Gran parte de los genes que gobiernan el desarrollo en los organismos eucarióticos se identificaron inicialmente en *Drosophila melanogaster* por métodos genéticos. Posteriormente, la aplicación de las técnicas de ADN recombinante permitió a partir de finales de los años 70 el clonaje y la caracterización molecular de dichos genes y el aislamiento de genes homólogos en otras especies, demostrándose que realizan funciones similares controlando procesos equivalentes. Un caso paradigmático es el de los genes proneurales, clonados y caracterizados a nivel molecular por el grupo de Juan Modolell.

Juan Modolell fue un pionero en la utilización de la Biología Molecular para resolver complejos problemas de desarrollo. Juan, bioquímico y biólogo de formación, era un experto en la Biología Molecular de la síntesis de proteínas en *E. coli* cuando a sus 42 años decidió pasar a trabajar en Biología del Desarrollo de *D. melanogaster*. Después de una fructífera conversación con Antonio García-Bellido, el padre de la Biología del Desarrollo en España, eligió como tema de trabajo descifrar cómo se generan patrones biológicos, centrándose en intentar entender por qué todos los individuos de *D. melanogaster* presentan el mismo número de quetas (un tipo de órgano sensorial) en el tórax y además siempre aparecen en las mismas posiciones. La genética indicaba que los genes *achaete* (*ac*) y *scute* (*sc*) (integrantes del complejo génico *achaete-scute* o C-AS), desempeñaban una función clave en la formación del patrón de quetas (Figura 1A) y el trabajo de Juan Modolell lo corroboró.

Juan aprendió de primera mano las técnicas más punteras de ADN recombinante durante su estancia en el laboratorio de Mat Meselson en la Universidad de Harvard (Boston) en el curso 80-81 y a su regreso las introdujo en España. En Boston clonó un pequeño fragmento del DNA del C-AS (es decir, lo aisló del resto del DNA del genoma y lo introdujo en un vector lo que permite hacer múltiples copias idénticas de este fragmento de DNA para su estudio posterior). De vuelta a Madrid, Juan y su grupo de investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa clonaron todo el DNA genómico del C-AS, identificaron las zonas que se transcriben y determinaron qué tipo de proteínas codifican, en este caso proteínas que regulan la transcripción de otros genes, llamadas factores de transcripción.

El tórax de la mosca adulta deriva de una estructura larvaria denominada el disco imaginal de ala (Figura 1 B). Por ello el paso siguiente fue determinar dónde se expresaban los genes *achaete* y *scute* en esta estructura. El resultado obtenido fue sumamente esclarecedor de la función de estos genes ya se expresan en grupos de células de entre las que surgen los precursores de las quetas (Figura C). (Una situación similar ocurre en el embrión donde los precursores de las neuronas del Sistema Nervioso Central surgen de grupos de células que expresan los genes del C-AS). Por otro lado, si se fuerza la acumulación de las proteínas del C-AS en otras regiones del disco de ala (un tipo de experimento fácil de realizar en *Drosophila*), se produce la aparición de órganos sensoriales extra y en posiciones donde normalmente no se desarrollan (Figura 1A). Estos resultados demuestran que las proteínas del C-AS proporcionan a las células epiteliales la capacidad de ser precursores nerviosos y por eso reciben el nombre de proteínas proneurales. Posteriormente, otros grupos de investigación identificaron genes homólogos a los genes proneurales de *Drosophila* en muchos otros organismos, invertebrados y vertebrados, demostrando que llevan a cabo funciones similares en el desarrollo del Sistema Nervioso y que la función proneural es universal.

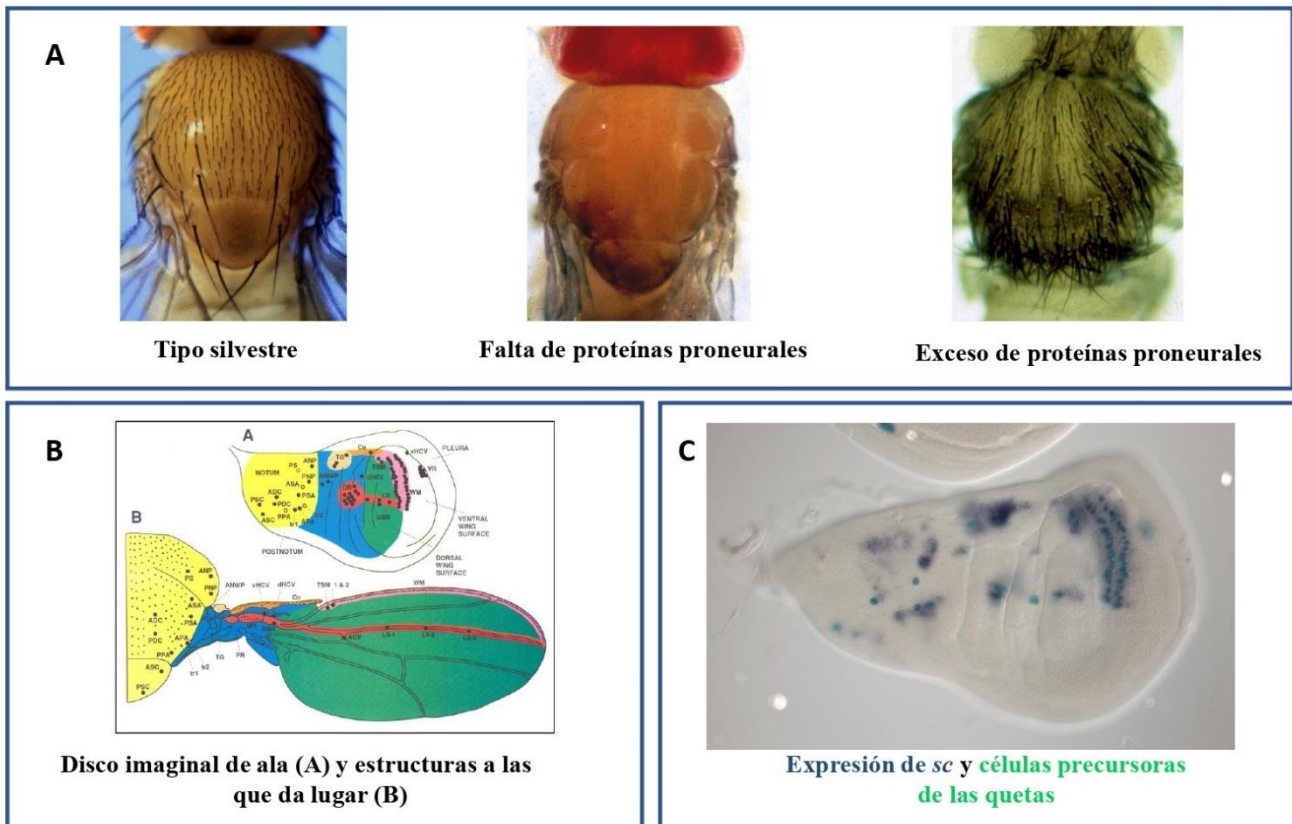
Juan y su grupo demostraron además que dónde y cuándo se transcriben los genes *ac* y *sc* en los discos imaginales depende de la interacción de una serie de proteínas reguladoras con

fragmentos del DNA del C-AS que se denominan “enhancers”. Los “enhancers” del C-AS (descritos en 1987) fueron las primeras secuencias reguladoras de la transcripción en zonas específicas de un tejido, identificadas en un complejo génico. Los resultados obtenidos en el análisis de la formación del patrón de quetas fueron muy relevantes ya que demostraron como una jerarquía de actividad génica lleva a la generación de un patrón morfológico (revisado en 1). La importancia de estos resultados se ha reflejado en varios libros de texto (2).

España está magníficamente representada en la Biología del Desarrollo desde hace décadas, con investigadores excelentes trabajando en diversos aspectos del desarrollo en varios sistemas modelo: vertebrados, invertebrados, eucariotas simples y plantas, muchos de los cuales han sido o son socios de nuestra Sociedad. La creación en 2003 del grupo de Biología del Desarrollo de la SEBBM ha facilitado numerosas colaboraciones científicas entre ellos y ha contribuido a fomentar la presentación de ponencias sobre esta disciplina en el Congreso anual de la SEBBM

Referencias:

1. Gómez-Skarmeta, J.L., Campuzano, S. and Modolell, J. (2003). Half a century of neural pre-patterning: the story of a few bristles and many genes. *Nat Rev Neurosci* 4, 587-598. doi: 10.1038/nrn1142
2. Biología Molecular de la célula. Ed. Garland Science. Autores: B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, D. Morgan, M. Raff, K. Roberts, P. Walter



Pie de la figura: El patrón de quetas depende de los genes proneurales.