

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### La orquestación del desarrollo embrionario: de la regulación del genoma a la morfogénesis



**Miguel Torres**

**Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) – Instituto de Salud Carlos III**

#### **Biografía**    **Resumen**

Miguel Torres nace en Madrid (1963), estudia Biología en la UCM y se doctora en Bioquímica y Biología Molecular en la UAM (1991). Durante su tesis doctoral identificó las bases moleculares de la señal de determinación sexual en *Drosophila*. Durante su estancia postdoctoral en el Max Planck (Göttingen, Alemania), descubrió funciones esenciales de los factores de transcripción de la familia Pax durante el desarrollo embrionario del ratón. Como investigador independiente en el CNB-CSIC (Madrid) realiza aportaciones al entendimiento de la regionalización del embrión por factores homeodominio y al estudio de la conservación y función de vías de muerte celular embrionaria. En 2007 se traslada al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) donde asume la dirección el Departamento de Biología del Desarrollo Cardiovascular y desde 2009 la Dirección Adjunta del CNIC. Sus investigaciones recientes han aportado el descubrimiento de la compartimentalización de masas mesenquimales en el embrión de vertebrados y el descubrimiento de las funciones angiogénicas de los linajes hematopoyéticos durante embriogénesis.

**El análisis genético-molecular del desarrollo embrionario ha permitido caracterizar cómo se genera diversidad espacial y celular en el embrión, mediante la ejecución de programas de transcripción específicos de posición y linaje. Estamos sin embargo lejos de entender la generación de formas precisas de manera reproducible entre individuos y entre estructuras seriadas del mismo individuo.**

#### **Summary**

**The molecular genetic analysis of embryonic development has allowed the characterization of regional and cell diversity generation through the establishment of lineage- and position-specific transcriptional codes. We are however far from understanding how different specific shapes are generated in a precise and reproducible manner among different individuals and among serial segments of the same individual**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Durante el desarrollo embrionario animal una única célula, el cigoto, se divide y diversifica para generar células en número y variedad necesarios para la formación del nuevo organismo. Este proceso se produce de una manera progresiva y exquisitamente ordenada en el tiempo y en el espacio, aumentando de manera continua la complejidad del embrión. Hay dos procesos fundamentales implicados en la generación de esta complejidad que ocurren de manera simultánea e interactiva: la regionalización del embrión y la diversificación de sus linajes celulares. La agrupación de los distintos tipos celulares generados en su correcta disposición espacial dentro de órganos y tejidos consigue la generación estereotipada de individuos viables y funcionales propios de cada especie.

El estudio de las bases moleculares de los procesos de regionalización y diversificación de linajes embrionarios en metazoos ha puesto de manifiesto la existencia de unos cuantos cientos de factores de transcripción que se expresan de manera específica de región o linaje celular, estableciendo un código que define características celulares, mediante la regulación de subgrupos de genes específicos. La regulación cruzada entre estos factores de transcripción y su respuesta al entorno señalizador percibido por la célula ayudan a establecer y estabilizar los patrones de regionalización y diversificación de linajes. De esta manera hay una coordinación continua entre los procesos de señalización que establecen las distintas regiones, su disposición y tamaño y la ejecución de programas de expresión génica específicos.

Entre los factores de transcripción de expresión regional durante la embriogénesis destacan los genes Hox, una subfamilia de factores de transcripción homeodominio expresados de manera segmental a lo largo de varios ejes durante el desarrollo embrionario (Lewis, 1978). En vertebrados superiores existen 39 genes Hox organizados en 4 complejos genéticos (Figura). La regulación de la expresión de los genes Hox es uno de los ejemplos más bellos de cómo la regulación del genoma se traduce en un proceso de morfogénesis embrionaria. La expresión segmental de los transcritos de los genes Hox a lo largo del eje anteroposterior del embrión es colinear con la posición de cada gen en el complejo genético (Kmita, 2003).

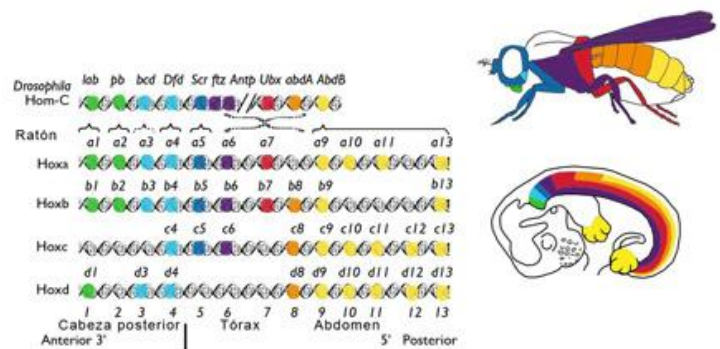
La ordenación espacial del complejo se traduce por tanto en la regulación de propiedades que se ordenan de manera similar a lo largo de los ejes embrionarios. El resultado final es un código de factores de transcripción Hox típico de cada segmento embrionario. Así, cada segmento vertebral del tronco de los vertebrados expresa una combinación única de genes Hox. La mutación del código Hox en varios modelos animales induce el fenómeno denominado homeosis, consistente en la transformación de un segmento embrionario en la apariencia de otro distinto (Lewis, 1994; Lawrence, 1994). En el caso de vertebrados, alteraciones del código Hox conducen a transformaciones entre los distintos segmentos vertebrales: cervicales, torácicos, lumbares, y sus estructuras asociadas (Iimura, 2009). Estos estudios y otros muchos en diversos organismos han llevado a concluir que los genes Hox especifican “identidad segmental”, es decir, son capaces de modificar la morfogénesis de un segmento de manera que, aunque sigue generando los mismos tipos celulares, su morfogénesis es distinta, generando estructuras con morfología típica de otros segmentos.

Los estudios sobre la regulación y función del complejo Hox le valieron a Edward Lewis el premio Nobel de 1995, sin embargo, hoy estamos aún lejos de entender cómo la acción de un conjunto de factores de transcripción determina “identidad” de segmentos serialmente equivalentes. El problema no es sencillo, ya que se trata de explicar cómo unidades segmentales, todas ellas compuestas en origen por el mismo número y diversidad de células, al ordenarse para formar las estructuras diferenciadas, adoptan formas distintas de manera reproducible en todos los individuos de la especie. En otras palabras, la receta básica para generar un segmento es la misma: los mismos ingredientes (tipos celulares) en las mismas cantidades y proporciones iniciales, sin embargo, cada segmento es preparado por cocineros diferentes (código Hox), resultando en productos finales diferentes. El problema planteado es de orden superior al entendimiento de la regulación génica a nivel de cada célula, ya que depende de la estructuración coordinada de diversos tipos celulares para generar una forma precisa, implicando necesariamente la participación de fenómenos de comunicación y adhesión celular. El problema es un reto para la biología moderna, ya que no se trata de identificar moléculas específicas de segmento con efectos cualitativos sobre la morfogénesis, sino de caracterizar

cómo los factores de transcripción Hox modulan en cada segmento cambios sutiles las propiedades celulares. El abordaje de este reto pasa necesariamente por una transformación metodológica desde el estudio de propiedades cualitativas de células y tejidos hacia la descripción cuantitativa de sus propiedades biológicas. De igual manera, será necesario avanzar en las aproximaciones de biología de sistemas, lo que permitirá modelar la morfogénesis de sistemas celulares complejos y su respuesta a la variación de diferentes parámetros cuantitativos.

## Referencias

1. Alberts B JA, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P Molecular Biology of the Cell, 2002, 4th edn. New York: Garland Science.
2. Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. 2003 Science 301:331-3
3. Lawrence PA, Morata G. Homeobox genes: their function in Drosophila segmentation and pattern formation. Cell 1994 78:181-9
4. Lewis EB. A gene complex controlling segmentation in Drosophila. 1978 Nature, 276:565-70.
5. Lewis EB. Homeosis: the first 100 years. 1994 Trends Genet. 10:341-3
6. Iimura T, Denans N, Pourquié O. Establishment of Hox vertebral identities in the embryonic spine precursors. 2009 Curr Top Dev Biol. 88:201-34



**Figura- Colinearidad entre los complejos HOX y su expresión (Modificado de Alberts et al.)**