

rombómeros, un código específico de expresión de genes *Hox*, y una población de células de la cresta neural que va a dar lugar, entre otros derivados, al esqueleto branquial.

¿Qué sucede con la porción anterior del encéfalo de vertebrados? En esta porción anterior, o prosencéfalo, se van a desarrollar los hemisferios cerebrales, así como el tálamo y el hipotálamo. En principio, todo parece indicar que la situación es muy diferente con respecto a la existencia de un hipotético patrón segmentario. En el prosencéfalo embrionario no existen constricciones patentes que definan segmentos visibles, como sucede en el rombencéfalo. Por otra parte, el punto de vista generalmente aceptado acerca de la organización del encéfalo es el llamado "modelo columnar", que hace hincapié en la disposición longitudinal de las estructuras nerviosas. Además, los genes del complejo *Hox* no llegan a expresarse a ese nivel. De hecho, ningún gen *Hox* se expresa por delante del rombencéfalo.

A pesar de estos inconvenientes, un grupo de neurobiólogos, entre los que figuran dos profesores de la Universidad de Murcia, ha propuesto lo que denominan "el modelo prosomérico", es decir, la hipótesis de que el prosencéfalo también está organizado de forma segmentaria [Rubenstein et al., *Science*, **266**, 578 (1994)]. ¿Que evidencias existen a favor de esta hipótesis? Sobre todo, la existencia de patrones de expresión de genes homeóticos en áreas muy definidas del prosencéfalo de los embriones de pollo y ratón. Los autores citan una treintena de estos genes, que contienen la secuencia homeobox aunque no pertenecen al complejo *Hox*. Es interesante resaltar que entre estos genes se encuentran miembros de las familias *Dlx*, *Emx* y *Otx*, homólogos de genes que regulan la organización de la cabeza en *Drosophila*.

Según Rubenstein y sus colaboradores, existirían seis segmentos o "prosómeros" denominados, de atrás hacia delante, como p1, p2... p6. El gen *Gbx-2*, por ejemplo, se expresa a nivel lateral en p2. *Sonic hedgehog*, a su vez, marca el límite entre p2 y p3, y así sucesivamente.

¿Qué interés puede tener esta hipótesis? Es posible que contribuya a comprender mejor los procesos de formación de patrones e histogénesis en un órgano tan extraordinariamente complejo como el encéfalo anterior. Es posible que la hipótesis revele también la existencia de "organizadores transversales", es decir, anillos de neuroepitelio, dispuestos a nivel de los límites intersegmentarios,

con propiedades inductoras. La hipótesis también tiene implicaciones evolutivas. No debe ser casual que genes homólogos dirijan la formación de la cabeza en moscas y en vertebrados. Además, fenómenos de duplicación, delección o reespecificación de segmentos pueden estar relacionados con las grandes modificaciones del encéfalo anterior que se registran en la evolución de los vertebrados.

Los autores de la hipótesis no la consideran, de momento, aplicable a los primordios del neocórtex, los que originan la corteza cerebral de los mamíferos. No existe, en las primeras etapas del desarrollo, una partición transversal de los primordios neocorticales en dominios de expresión génica.

La idea generalizada es que la formación de patrones en el neocórtex depende fundamentalmente de las aferencias talámicas, es decir, de la llegada de axones procedentes del tálamo. Sin embargo, una experiencia publicada muy poco antes del artículo de Rubenstein y cols. señala, por primera vez, la posibilidad de que exista una especificación regional del neocórtex anterior a la llegada de las aferencias talámicas [Cohen-Tannoudji et al., *Nature*, **368**, 460 (1994)]. Se trata de la proporcionada por una línea de ratones transgénicos en cuyo

genoma se ha insertado el gen *LacZ* de *Escherichia coli*. Estos ratones expresan este gen, cuyo producto es el enzima beta-galactosidasa, en el neocórtex del embrión, concretamente en las neuronas de la capa IV del área somatosensorial. La expresión se considera como un marcador intrínseco de identidad del córtex somatosensorial. Los investigadores realizaron experimentos consistentes en el trasplante de un fragmento de los primordios corticales a otras zonas del encéfalo, como el cerebelo, o incluso se injertaron en cerebros de ratones recién nacidos. La extracción de los injertos se hizo antes de la llegada de las aferencias talámicas. Pues bien, a pesar de esto, las neuronas expresaron el marcador, indicando que su proceso de diferenciación, como parte de la corteza somatosensorial, ya estaba iniciado en el momento del injerto. Una posible explicación de este resultado podría estar en los procesos de organización segmentaria y especificación regional propuestos por el modelo prosomérico.

**R. Muñoz-Chápuli, Profesor Titular de Biología Animal.**

## NEUROBIOLOGÍA

### EL CANTO DE LAS AVES: UNA CUESTIÓN DE NEURONAS

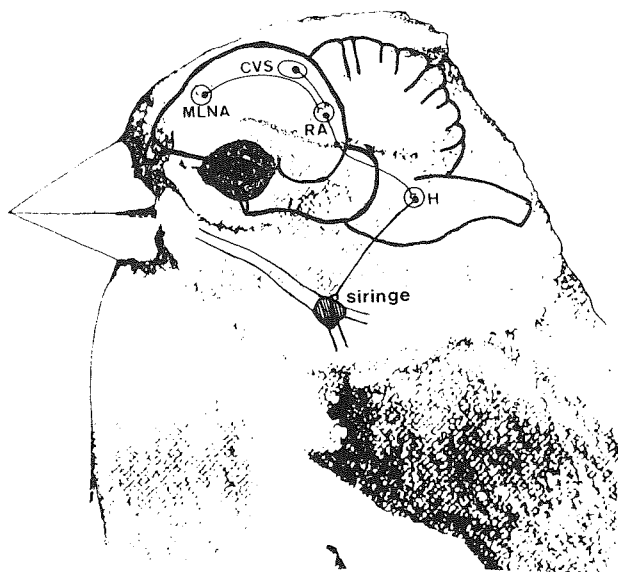
El canto de las aves es uno de esos comportamientos que muestra un dimorfismo sexual acentuado. En la mayoría de las especies, son los machos los que cantan con más frecuencia o, al menos, producen cantos más complejos. Este dimorfismo sexual en el comportamiento del canto llega a extremos como en el caso de una especie de pinzón, el pinzón cebra australiano, en la cual sólo canta el macho. En otros casos, como el del canario, ambos sexos son capaces de cantar, pero es el macho el que produce cantos más elaborados y complejos.

Gran parte de la estructura acústica del canto de las aves se produce modulando el flujo de aire que pasa a través del órgano vocal o *siringe*, un órgano muscular interpuesto en las vías respiratorias

de las aves. La *siringe* consiste esencialmente en una caja resonante que contiene unas membranas vibrátiles en su interior, cuyo 'tono' es regulado por la tensión contráctil de fibras musculares esqueléticas (algo parecido ocurre con las cuerdas vocales de la laringe, que regulan el flujo de aire que pasa por ella modificando de esa forma el tono de la voz). Los pájaros cantores han desarrollado un sistema de núcleos (grupos neuronales distinguibles histológicamente) en el encéfalo que contribuyen al aprendizaje y producción del canto (ver figura). La contracción de la musculatura de la *siringe* está gobernada por motoneuronas, localizadas en un núcleo denominado hipogloso (H), cuyos axones inervan directamente las fibras musculares de ese órgano (en

mamíferos y en el hombre, las neuronas del núcleo hipogloso inervan la musculatura de la lengua). Las neuronas del núcleo hipogloso están inervadas, a su vez, por las neuronas de otro núcleo, el denominado núcleo robusto del arquiestriado (RA), el cual recibe conexiones de otros dos núcleos principales. Una que proviene directamente del denominado 'centro vocal superior' (CVS) y otra que proviene del núcleo

magnó-



celular lateral del neostriado anterior (MLNA) (ver figura). La vía que une las neuronas del CVS con las del RA y H se considera como la principal vía eferente para la producción del canto, mientras que la vía que une al núcleo MLNA, junto con otros núcleos encefálicos, con RA y H está implicada específicamente en el aprendizaje del canto. Ambas vías están interrelacionadas y confluyen sobre las neuronas del RA y éstas, a su vez, son las que 'controlan' a las motoneuronas del núcleo hipogloso.

El dimorfismo sexual del comportamiento del canto en las aves está asociado con grandes diferencias entre machos y hembras en las regiones neurales que controlan el canto. Así por ejemplo, las regiones del canto en los machos adultos de pinzón cebrado pueden contener hasta 3-4 veces más neuronas que en las hembras adultas, aunque en los polluelos recién eclosionados el número de neuronas es básicamente similar en los dos sexos. Se sabe que las hormonas gonadales, andrógenos y estrógenos, regulan la muerte celular por todo el sistema nervioso, creando diferencias sexuales en el número de neuronas en ciertas regiones implicadas en compor-

tamientos sexualmente dimórficos. Se ha demostrado que esta diferencia sexual en el comportamiento del canto y su sustrato neuronal están controlados por el 'ambiente' hormonal temprano. Cuando se tratan a hembras de pinzones cebrado con estradiol en las primeras semanas de vida después de la eclosión, sus regiones del canto se masculinizan y estos pájaros son capaces de producir cantos típicos de machos cuando se tratan con andrógenos en adultos. La masculinización incrementa

tanto el número como el tamaño de las neuronas en varias de las regiones encefálicas que controlan el canto, produciendo también los cambios correspondientes en los circuitos neuronales y en la sensibilidad del sistema del canto a los andrógenos. Hay evidencias convincentes de que, al menos en dos de las regiones del canto (el RA y el MLNA), las

diferencias sexuales en el número de neuronas es consecuencia de la regulación de la supervivencia neuronal por los estrógenos.

Mientras que estos estudios de diferenciación sexual indican que la muerte neuronal regulada por hormonas establece circuitos 'sexuales' apropiados para el comportamiento vocal aprendido, hay también evidencias que apoyan que este mismo proceso posibilita los cambios estacionales que ocurren en el comportamiento vocal de algunas especies de pájaros cantores. Así por ejemplo, los canarios machos adultos, al contrario que los pinzones cebrados, modifican sus cantos cada año cuando se acerca la época del cortejo y apareamiento.

En resumen, en los pájaros cantores la muerte neuronal interviene de forma prominente creando los circuitos, sexualmente dimórficos, para el comportamiento del canto y, también, remodelando estos circuitos durante la plasticidad vocal en la vida adulta. En el pinzón cebrado, este dimorfismo viene determinado por grandes diferencias sexuales en la pérdida de neuronas relacionadas con el canto que tiene lugar durante el desarrollo y que está bajo control de las

hormonas esteroides. También, en algunas especies como el canario, las hormonas gonadales están implicadas en la pérdida y el reemplazo estacional de neuronas que acompaña a la remodelación anual del canto.

**J.C. Dávila (Profesor Titular de Biología Celular).**