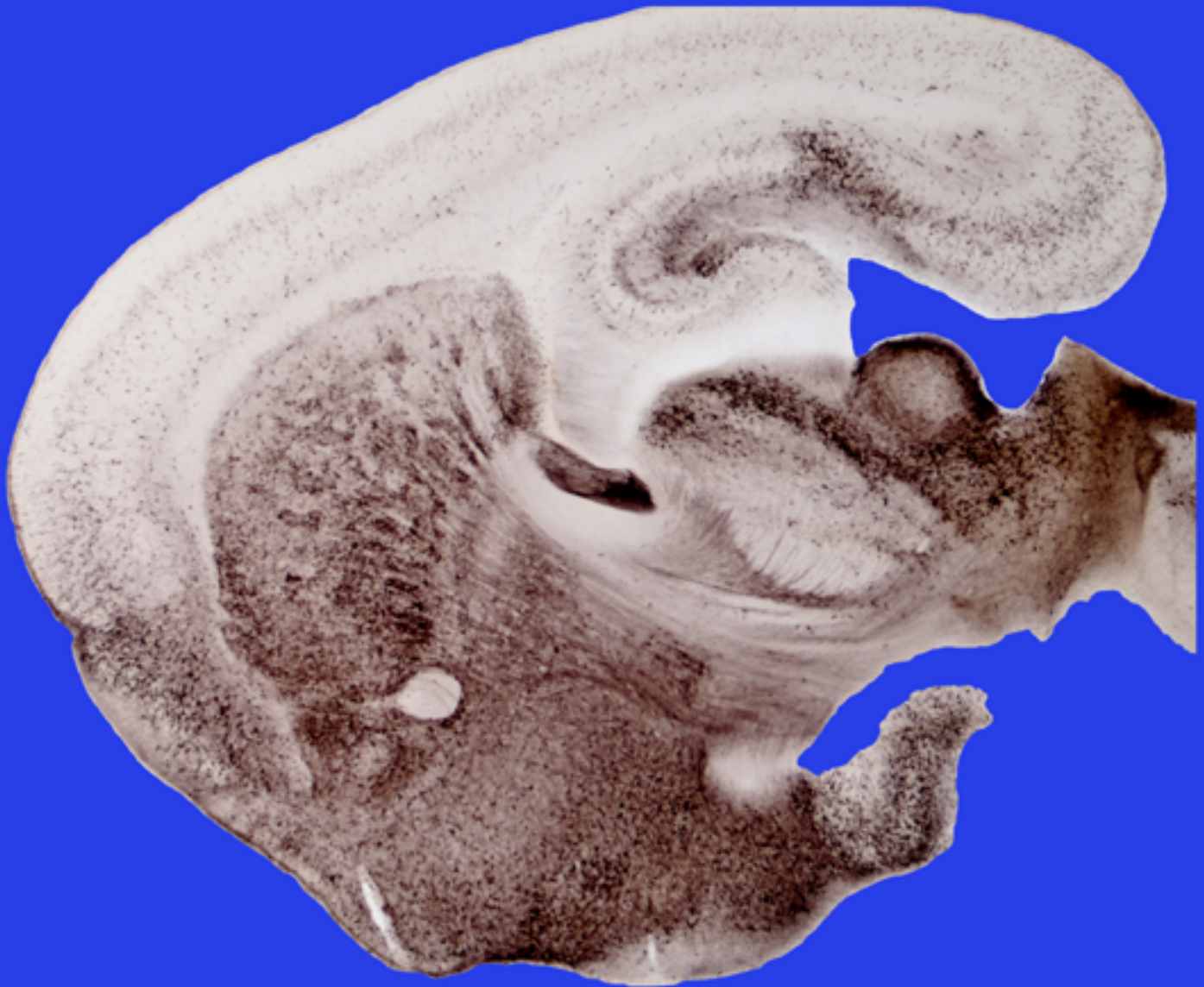


ENCUENTROS EN LA BIOLOGIA



Editor:
Salvador Guirado

Comité editorial:
Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Doctorado de la Universidad de
Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga
colabora en la distribución de esta
publicación.

Diseño de la portada:
Salvador Guirado

Correspondencia a:
Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos,
29071 Málaga
Tfno.: 952 131961
email: guirado@uma.es

Dirección Internet:
[http://www.uma.es/publicaciones/
encuentros](http://www.uma.es/publicaciones/encuentros)

D.L.:MA-1.133/94

3 Sobre el sueño y la memoria

José Carlos Dávila es Profesor Titular de Biología Celular en la UMA.

4 Homología: ¿hacia un nuevo paradigma?

Manuel José Andreu es profesor de secundaria en el IES "Las Viñas". Mollina (Málaga)

7 Tocando a las células con la “varita mágica”: El sistema Notch-Delta en el desarrollo

Ramón Muñoz-Chápuli es Catedrático de Biología Animal en la UMA.

SOBRE EL SUEÑO Y LA MEMORIA

José Carlos Dávila

Hace ya algunos años escribía en esta misma revista un artículo sobre el sueño ("El intrigante sueño REM", Encuentros en la Biología n° 10. 1993), en el que se apuntaban algunas de las posibles funciones de este importante estado fisiológico. Pasados los años, quedan todavía muchas preguntas por contestar sobre el verdadero papel biológico del sueño y de la necesidad de dormir, aunque cada vez se está más convencido de que una de las funciones principales del sueño es el fortalecimiento o consolidación de las memorias. Y hablando de memorias, recordemos que se pueden distinguir dos tipos principales: la memoria declarativa y la memoria no declarativa, o de procedimientos. La memoria declarativa es explícita y se subdivide en episódica y semántica. La memoria episódica es el recuerdo de las experiencias personales y la memoria semántica se refiere al uso y acumulación del conocimiento factual. La memoria de procedimientos es implícita y se refiere al aprendizaje de habilidades motoras y cognitivas, como las que se utilizan para resolver problemas o realizar tareas motoras (montar en bicicleta o atarse los cordones de los zapatos). Se cree que en los distintos tipos de memorias están involucrados diferentes sistemas y subsistemas dentro del sistema nervioso. Según Larry Squire, la memoria declarativa estaría organizada a nivel del hipocampo, mientras que la memoria de procedimientos sería global e inespecífica. Otro aspecto importante a tener en cuenta son las distintas fases o procesos de que consta la memoria. Se pueden distinguir una fase de adquisición, de corta duración (registro del estímulo), una fase de consolidación (paso de la memoria a corto plazo a memoria a largo plazo), y por último, la recuperación (recuerdo) a partir de la memoria a largo plazo.

Con respecto al sueño, recordemos también que dentro del mismo se distinguen dos fases principales, que parecen relacionarse con diferentes sistemas de memorias. El denominado sueño profundo (de ondas lentas o NREM), que ocurre durante la primera parte de la noche, parece tener un papel en el fortalecimiento de la memoria explícita relativa al conocimiento. Por otra parte, el sueño REM (sueño de movimientos oculares rápidos),

que se puede considerar como una fase de transición entre el sueño y la vigilia, y durante el cual se producen los sueños, parece estar implicado en el fortalecimiento de las memorias implícitas relativas a las habilidades.

Además de las diferencias en los patrones de actividad cerebral, característicos de las dos fases del sueño y de los estados de vigilia, la composición química del cerebro también varía notablemente en las distintas fases del ciclo sueño/vigilia. Esta última circunstancia ha servido de punto de partida para que unos investigadores alemanes hayan realizado una serie de experimentos para intentar demostrar la relación entre la composición química del cerebro y la formación de las memorias durante el sueño. Específicamente, se ha observado que durante la vigilia y la fase REM del sueño, los niveles encefálicos del neurotransmisor acetilcolina están elevados, mientras que durante la fase de sueño profundo, estos niveles caen al mínimo. Para probar si los bajos niveles de acetilcolina son necesarios para la consolidación de las memorias explícitas, Steffen Gais y Jan Born, de la Universidad de Lübeck, realizaron una serie de experimentos usando un fármaco, la fisostigmina, que afecta la concentración de acetilcolina en el cerebro. Esta sustancia actúa inhibiendo a la acetilcolinesterasa, enzima que degrada a la acetilcolina liberada en las sinapsis, por lo que el efecto neto de la fisostigmina es una elevación de los niveles de acetilcolina, al disminuir su degradación. Los ensayos se realizaron con sujetos a los que se les entrenó para realizar dos tipos de tareas de memoria. Una de las tareas consistía en memorizar una serie de parejas de palabras, relacionadas semánticamente, y presentadas de manera secuencial. Para probar este tipo de memoria (declarativa), se le mostraba al



sujeto la primera palabra de la pareja y se le pedía que dijera la segunda. La otra tarea consistía en practicar, hasta alcanzar cierto grado de destreza (memoria de procedimientos), el trazado de un dibujo viendo su imagen a través de un espejo.

Una vez que los sujetos habían aprendido a realizar ambos tipos de tareas, tomaban la fisostigmina antes de irse a dormir. Cuatro horas más tarde, coincidiendo con el final de la fase de sueño profundo, los sujetos eran despertados y se les realizaban las pruebas de memoria. El resultado fue que si los sujetos habían tomado la fisostigmina antes de acostarse (y por tanto, tenían aumentados los niveles de acetilcolina durante el sueño profundo), la prueba de las palabras emparejadas les salía significativamente peor que si no la habían tomado. Por otra parte, la tarea de seguir el contorno de un dibujo a través de su imagen especular no parecía verse afectada por el fármaco. Con estos resultados, Gais y Born concluían que para la consolidación de la memoria explícita eran necesarios los bajos niveles de acetilcolina presentes durante el sueño profundo.

Este resultado podía parecer sorprendente, ya que se piensa que una baja actividad colinérgica está asociada con la pérdida de memoria. De hecho, es una práctica común administrar inhibidores de la acetilcolinesterasa para aumentar el tono colinérgico en aquellos procesos patológicos que cursan con pérdida de memoria (como en la enfermedad de Alzheimer).

¿Cómo se podrían reconciliar estos datos aparentemente contradictorios? La explicación

podría surgir si consideramos el modelo de “memoria en dos etapas”, propuesto entre otros por Gyorgy Buzsaki, de la Universidad Estatal de New Jersey, según el cual la formación de las memorias a largo plazo (duraderas) implica la comunicación bidireccional entre la corteza cerebral y el hipocampo. Según este modelo, durante la vigilia se produce la transferencia de la nueva información adquirida desde la corteza hasta el hipocampo, para su procesamiento y almacenamiento temporal. Este flujo de información requiere altos niveles de acetilcolina. Durante el sueño, las señales procesadas en el hipocampo son enviadas de nuevo a la corteza para su almacenamiento a largo plazo. Este proceso estaría bloqueado por la acetilcolina y, por lo tanto, solo ocurriría cuando los niveles del neurotransmisor caen al mínimo.

Según este mismo modelo, el hipocampo sería necesario para la formación de nuevas memorias pero no para el almacenamiento de las memorias a largo plazo y su posterior recuperación. Esto explicaría por qué aquellas personas que han sufrido lesiones del hipocampo no pueden formar nuevas memorias duraderas, pero sí recordar las que ya tenían.

Si para la consolidación de las memorias son necesarios bajos niveles de acetilcolina, al menos durante la fase de sueño profundo, entonces la utilización de inhibidores de la colinesterasa para aumentar el “tono” colinérgico en las patologías que cursan con déficit de memoria debería ser tomada con cautela, especialmente la administración del fármaco antes de irse a dormir.

HOMOLOGÍA: ¿HACIA UN NUEVO PARADIGMA?

Manuel José Andreu

La afirmación de que el concepto de homología es uno de los más importantes en Biología goza de aceptación generalizada. Paradójicamente el mismo acuerdo existe sobre el hecho de que este concepto es también uno de los que genera mayor controversia y confusión dentro de la disciplina. El análisis de la evolución histórica del concepto y de sus características es la mejor estrategia que nos permitirá comprender la naturaleza de este problema y, por tanto, determinar las claves de su solución.

La primera definición explícita del concepto suele atribuirse a R. Owen, quien en 1843 se refirió a este término como “*el mismo órgano en diferentes animales bajo distinta forma y función*”. No obstante, se conocen referencias al término muy anteriores a esta fecha.

A pesar de su simplicidad, al leer esta definición

sorprende la aparente contradicción que emplea para formularla: se refiere a la equivalencia, más exactamente, a la identidad de dos estructuras en especies diferentes, aludiendo a sus posibles diferencias.

Comprender la definición original de este concepto exige conocer el contexto histórico y conceptual en el que Owen define y emplea este término. En aquella época, las ideas favorables a la evolución se extendían con rapidez, pero la ciencia «oficial» seguía claramente influida por concepciones creacionistas y fijistas, y la Anatomía comparada no era una excepción.

La forma básica de entender la diversidad biológica de Owen y otros muchos científicos de la época aún conservaba parte de la herencia conceptual de la Anatomía renacentista que asumía el concepto de *arquetipos*. Es decir, se asumía la

existencia de modelos o esquemas organizativos ideales para cada grupo natural de seres vivos, de forma que las distintas especies de seres vivos de un grupo eran diferentes versiones del mismo arquetipo común. Cada órgano de un animal se correspondía con un elemento de ese arquetipo y, por tanto, en diferentes especies era posible hallar diferentes órganos cuyo rasgo común esencial era ser concreciones todos ellos de un mismo elemento de ese arquetipo. Dicho de otro modo, dos estructuras en diferentes especies poseían la misma identidad (es decir, eran *la misma*) si correspondían al mismo elemento del arquetipo común, independientemente de las diferencias que pudieran observarse en algunas de sus características.

Claro que, si dos órganos corresponden a un mismo elemento de un arquetipo, en algo deben parecerse a pesar de sus diferencias, para poder establecer esta equivalencia. En efecto, Owen consideraba que dos órganos homólogos debían compartir su posición topológica relativa dentro del organismo y sus conexiones o relaciones con el resto de estructuras. Es decir, para Owen los órganos homólogos debían parecerse en ciertos detalles, aunque se diferenciaban en otros.

Apenas 15 años más tarde de aquella definición de homología, Darwin publicó "El origen de las especies...". Era la prueba más evidente de que la forma de comprender la diversidad biológica cambiaba radicalmente a la luz del concepto de descendencia con modificación. Podría pensarse que al derrumbarse el marco conceptual que sustentaba el concepto original de homología, este debería haber corrido la misma suerte. Sin embargo, no fue así, probablemente por dos razones: en primer lugar, por su innegable atractivo formal y, en segundo, por su peso conceptual en el panorama general de la Biología. El concepto de homología, evoca claramente uno de los principios más sugestivos que caracterizan el fenómeno de la vida: el de la dicotomía de unidad y diversidad. Todos los seres vivos comparten una serie de características generales en el ámbito molecular, celular, funcional,... y, al mismo tiempo, son diferentes unos de otros. Es el resultado de la capacidad de los mecanismos de la evolución biológica para generar múltiples soluciones partiendo de unos cuantos elementos básicos. Todos los seres vivos son lo mismo y, a un tiempo, son diferentes.

En realidad, no había motivo alguno para desechar el concepto de homología ya que podía ser plenamente vigente con sólo redefinir los criterios que determinan la identidad de las estructuras biológicas. Se trataba de sustituir la idea metafísica

de los arquetipos por la del *ancestro común*: Dos órganos son homólogos cuando ambos provienen de una misma estructura presente en un ancestro común.

Con esta nueva perspectiva evolutiva, el concepto de homología ganaba incluso mayor relevancia ya que permitía explicar no sólo las similitudes entre seres vivos (debido a una herencia común) sino también las diferencias (a través de los procesos de adaptación evolutiva).

¿Por qué se considera entonces que el concepto de homología genera un alto grado de polémica? La respuesta tiene que ver tanto con los matices que admite el concepto en sí como con los modos de aplicarlo.

Identidad y grado de semejanza

El primer problema del concepto de homología es que no es posible probar directamente la hipótesis que establece, porque en la mayor parte de los casos no es posible reconstruir, ni siquiera en un nivel anatómico general, los procesos evolutivos que han llevado hasta la estructura actual ni las características de la estructura ancestral clave. Así pues, es necesario adoptar una metodología indirecta.

Tal y como hemos argumentado con anterioridad, parece razonable que si dos estructuras provienen de una misma estructura ancestral común deben compartir algunos rasgos comunes, pero también es lógico pensar que hayan acumulado ciertas diferencias una con respecto a otra. He aquí la dificultad: Las semejanzas entre órganos son tan inherentes a la relación de homología como las diferencias entre ellos, pero sólo las primeras nos permiten reconocer dicha relación. La confusión en este punto ha llevado a formular definiciones que aparecen en más de un libro de texto del tipo "*Homología: Semejanzas entre órganos de diferentes especies debidas a una herencia evolutiva común*". En realidad, la relación de homología implica algo más que mantener semejanzas, conlleva compartir una identidad biológica, algo que trasciende dichas semejanzas y que suele incluir algunas diferencias.

Ahora bien, ¿qué grado de semejanza es necesario para aceptar que dos estructuras comparten una misma identidad biológica? Más aún, ¿Existen características de una estructura que definan más o mejor que otras su identidad biológica?

Ante estas cuestiones se han adoptado posturas de todo tipo. A veces se han establecido relaciones de homología basadas en la coincidencia de algún detalle. Otras veces se han rechazado dichas relaciones argumentando la no coincidencia de una sola característica. En los años 60 surgió un conjunto de planteamientos que conocemos con el

nombre de Cladismo, como una respuesta formalmente correcta ante la falta de criterios unánimes a las preguntas anteriores, basándose en premisas de compromiso muy sencillas (*todas las características de un órgano o estructura son igualmente significativas y los procesos más probables en la evolución son aquellos que impliquen menor número de modificaciones*). Sin embargo, no todos los científicos aceptan estas sencillas premisas, particularmente la primera.

Un punto de vista especialmente interesante a este respecto surgió en el ámbito de la Biología del desarrollo. El origen histórico la Embriología (y subsecuentemente la Biología del desarrollo), está en la Anatomía. Por ello, no es de extrañar que el término de homología fuese adoptado como parte importante del patrimonio conceptual de esta disciplina. Sin embargo, el concepto de homología en el ámbito del desarrollo toma matices diferentes. En la Biología del desarrollo dos órganos o estructuras son homólogos cuando son resultado de similares procesos de desarrollo, lo cual implica similares mecanismos de diferenciación y orígenes embriológicos equivalentes. Aunque no explícitamente, esta definición del concepto está dando al mismo tiempo una definición de identidad biológica. Cada estructura llega a ser lo que es a través de un determinado y concreto proceso de desarrollo.

La Anatomía comparada rechaza con frecuencia esta interpretación del concepto de homología, especialmente en determinadas aplicaciones como es el caso de las homologías seriadas (que se aplican a estructuras repetitivas en el mismo organismo tales como segmentos en animales metaméricos o las vértebras en los vertebrados). Sin embargo, el concepto de homología de desarrollo puede resultar particularmente interesante si se observa desde una perspectiva evolutiva.

Los patrones de desarrollo también forman parte de la herencia biológica de los organismos a través de los genes que los gobiernan. Desde este punto de vista, la evolución biológica es una historia de modificaciones e innovaciones en puntos concretos de esos procesos de desarrollo que dan cuenta de las modificaciones y aparición de nuevas formas de vida a lo largo de la evolución. Así pues, este modo de definir la identidad biológica está igualmente sujeta (como no podía ser de otro modo) a los mecanismos evolutivos y, por tanto, el concepto de *homología de desarrollo* puede tener también una lectura como homología filogenética, que se considera la interpretación ortodoxa del concepto original.

Naturaleza jerárquica del concepto

La extremada complejidad de la vida se estructura en torno a una organización

marcadamente jerárquica. Una de las propiedades más llamativas de los sistemas organizados jerárquicamente es la aparición de las llamadas propiedades emergentes, esto es, características que no están presentes en los elementos de un determinado nivel de organización y que, sin embargo, surgen en un nivel superior. (Con frecuencia, hacemos referencia a este concepto de forma implícita cuando afirmamos que “*el todo es más que la suma de las partes*”).

La principal relevancia de este concepto es que la vida en sí misma puede considerarse una de estas propiedades emergentes que surge en niveles de organización supramoleculares, pero existen otros muchos ejemplos más concretos de propiedades emergentes.

Lo interesante del concepto en el caso que nos ocupa es que es posible definir propiedades para un sistema que no son aplicables a los elementos que lo componen por separado y esto debe tenerse muy en cuenta a la hora de aplicar el concepto de homología

La naturaleza jerárquica de los seres vivos se aprecia en multitud de aspectos, por ejemplo, en su organización anatómica o en los procesos de desarrollo embrionario. La estrategia clásica cuando se intentan establecer relaciones de homología entre dos estructuras y no se tienen datos sobre su historia evolutiva, es intentar hallar que ambas estructuras poseen los mismos componentes que conforman su organización. En el caso del sistema nervioso, por ejemplo, se intentan identificar similares núcleos, subnúcleos o poblaciones neuronales con el mismo tipo de conexiones. Con esta estrategia, en realidad, se está intentando demostrar una relación de homología entre dos estructuras o regiones estableciendo relaciones de homología de menor orden entre sus componentes.

Existe un planteamiento alternativo a éste, que es especialmente bien expresado por una interpretación del concepto de homología denominada *Homología de campo*. El concepto de homología de campo sí tiene en cuenta la naturaleza jerárquica de la materia viva y, en parte, es cercano al concepto de homología de desarrollo que hemos visto anteriormente. La homología de campo establece que dos estructuras o regiones son homólogas cuando ambas se han originado durante el desarrollo a partir de áreas histogénicas exclusivas y equivalentes (por su posición relativa, expresión de determinados genes, etc.).

El concepto de homología de campo, como cualquier otro, cuenta con detractores y no está exento de problemas, pero, alternativamente, cuenta con buenos argumentos formales y ofrece una alta operatividad en muchos casos.

Este concepto reconoce que la homología entre dos regiones no implica necesariamente la homología entre sus componentes de menor orden, pero acota dónde deben buscarse dichas relaciones de orden inferior. (Si se establece que dos regiones en dos especies son homólogas, el posible homólogo de un componente de una de ellas, caso de existir, formará parte de la otra).

Lo anterior está de acuerdo con la naturaleza jerárquica de la organización biológica y define un concepto de identidad biológica que se centra en el origen embriológico dentro de un marco evolutivo, más que en la semejanza anatómica.

Y así, terminamos retomando el inicio de este artículo. Es probable que en la raíz de la controversia que genera el concepto de homología esté la multitud de matices que admite, pero la verdadera cuestión que subyace al problema es determinar qué entendemos realmente por identidad biológica, ahora que la idea de los arquetipos no tiene lugar.

Las tendencias actuales son diversas, pero el nuevo paradigma parece tomar el rumbo de la Biología del desarrollo. Un camino que dura ya 150 años, no demasiado, al fin y al cabo, si se echa un vistazo a la Historia de la Ciencia.

TOCANDO A LAS CÉLULAS CON LA “VARITA MÁGICA”: EL SISTEMA NOTCH-DELTA EN EL DESARROLLO

Ramón Muñoz-Chápuli

El destino de una célula durante el desarrollo es función de las señales que recibe de su entorno, así como de su capacidad de responder a dichas señales. La célula obtiene esa información crítica para su futuro de la matriz extracelular y de otras células, que emplean diferentes medios para comunicar sus señales. Vamos a tratar aquí de una forma singular que utilizan determinadas células para enviar señales a células vecinas por medio del contacto directo, en ocasiones a través de una larga prolongación celular a modo de “varita mágica”. Se trata de la vía de señalización mediada por las proteínas de las familias Delta (ligandos) y Notch (receptores), una vía implicada en decisiones muy importantes y muy variadas durante el desarrollo de un gran número de organismos animales.

Las células que expresan Delta u otros ligandos similares (como Jagged o Serrate) presentan estas proteínas en su membrana celular. La presencia de ligandos Delta activa los receptores Notch situados en la superficie de células vecinas. Estos receptores, al ser activados, sufren un cambio conformacional que expone zonas intracelulares susceptibles de ser atacadas por una proteasa, liberando así un fragmento de Notch al interior celular. El fragmento puede así combinarse con factores de transcripción a los que activa, promoviendo la expresión de determinados genes.

El sistema es económico y eficaz, en el sentido de que el contacto de una célula señalizadora con otra receptora activará rápida y específicamente la activación transcripcional. No resulta por tanto sorprendente que los sistemas basados en Delta/Notch estén implicados en numerosos y variados procesos del desarrollo, algunos de los cuales vamos a describir aquí.

Uno de los más conocidos es el del bloqueo de la determinación neural en progenitores de *Drosophila*. En efecto, los progenitores del sistema nervioso de esta mosca son capaces de producir tanto neuronas como células gliales. Lo que sucede es que la activación de Notch induce la expresión de moléculas represoras de factores esenciales en la diferenciación neuronal, como NeuroD o Neurogenina. Por otro lado, dado que Notch reprime a su vez la expresión de Delta se produce una curiosa interacción que lleva a organizar espacialmente neuronas y glía. En principio los progenitores neurales expresan tanto Notch como Delta de forma similar. A medida que avanza el proceso pequeños desequilibrios locales y aleatorios provocan una desestabilización. Un predominio de Delta induce en las células vecinas un predominio de activación Notch y, consecuentemente, la progresiva represión de Delta. Al final lo que tenemos es un mosaico regular de células con predominio de Delta y células con predominio de señales Notch activadas. Las primeras serán neuronas y las segundas glía, y se habrá establecido un patrón espacial regular entre estas poblaciones.

Lo sorprendente del tema es que un sistema muy similar de señales y de toma de decisiones a nivel celular se mantiene en vertebrados. En la retina, por ejemplo, la diferenciación en neurona óptica y célula glial se produce mediante señales Delta/Notch. Tanto en anfibios como en aves y mamíferos se ha comprobado también que Delta marca las futuras neuronas, mientras que los mayores niveles de Notch se encuentran en las futuras células gliales, sugiriendo que el sistema de señales neurogénicas de *Drosophila* se mantiene en vertebrados (Wakamatsu et al., *Development*

127:2811-2821[2000]).

Fuera del sistema nervioso, encontramos a los mismos protagonistas en papeles muy diferentes. En *Caenorhabditis elegans*, dos tipos celulares relacionados con el sistema genital (célula ancla y precursor uterino) se diferencian en función del contacto entre las proteínas Lag-2 y Lin-12, pertenecientes, respectivamente a las familias Delta y Notch. De nuevo pequeñas diferencias se amplifican progresivamente canalizando la diferenciación de células vecinas en direcciones divergentes. Más sorprendente aún es cómo se regula la decisión de las células germinales de *C. elegans* acerca de seguir proliferando por mitosis o entrar en meiosis y generar los gametos. En la gónada de estos gusanos existen unas células situadas en el extremo distal caracterizadas por largas prolongaciones que están en contacto con las células germinales más próximas. Cuando algunas de dichas células, por su proliferación, pierden el contacto con las células del extremo distal entran en meiosis y producen gametos. Se han identificado las proteínas que median esta inhibición de la meiosis, de nuevo Lag-2 (homólogo de Delta) en las prolongaciones de las células del extremo distal y Glp-1 (de la familia Notch) en las células germinales. No sorprende que en los mutantes de Glp-1 los precursores germinales no proliferen y entren directamente en meiosis. Así, en lugar de las 1.500 células germinales esperadas al final del desarrollo encontramos menos de una decena de espermatozoides.

La presencia de ligando Delta en el extremo de largas prolongaciones celulares llamadas filopodios no es exclusivo de este caso. Recientemente se ha descubierto que la decisión de las células epiteliales de *Drosophila* de formar quetas (pequeños filamentos) está también controlada por la presencia de Delta en largos filopodios. Si se inhibe experimentalmente la formación de filopodios, la inhibición de la formación de quetas sólo se produce sobre distancias cortas y el resultado es una mayor densidad de quetas (de Joussineau et al., *Nature* **426**:555-559 [2003]). Esta observación puede explicar algunas presuntas actuaciones del sistema Delta/Notch “a distancia”, es decir, sobre un rango de varios diámetros celulares, algo que resultaba sorprendente dada la presencia exclusiva de estas proteínas en la superficie celular.

En *Drosophila* Notch y su ligando Serrate intervienen también en la estabilización del margen del ala, que en ausencia del sistema presenta muescas (Notch en inglés) y dientes de sierra (de ahí Serrate).

En vertebrados, el sistema Notch/Delta puede también estar implicado en desarrollo cardíaco y angiogénesis, según datos recientes y sorprendentes. Se ha propuesto que señales Notch/Delta podrían estar implicadas en la transición epitelio-mesénquima, es decir en la transformación de células epiteliales en células mesenquimáticas con capacidad migradora e invasiva. Esto es un proceso normal del desarrollo (algunos tipos de gastrulación, formación de la cresta neural, etc.), pero también se produce transición epitelio-mesénquima en carcinomas agresivos. Se ha comprobado que señales Jagged1/Notch1-4 promueven la transición epitelio mesénquima del endotelio cardíaco en lugares precisos, dando lugar al tejido valvuloseptal, precursor de las válvulas cardíacas y de determinadas zonas de los septos cardíacos. Esta acción se produce por activación de Snail, un factor de transcripción clave en las transiciones epitelio-mesénquima de mamíferos. La ausencia de Notch implica una hipoplasia valvular incompatible con el correcto funcionamiento del corazón (Timmerman et al., *Genes Dev.* **18**:99-115 [2004]; Nosedá et al., *Circulation Research* **94**:910 [2004]). De hecho ya se habían relacionado anomalías valvulares en humanos con mutaciones en Jagged-1.

Por otro lado el sistema Notch parece modular la migración y la morfogénesis del endotelio durante la angiogénesis o crecimiento de nuevos vasos. La expresión de Notch1 estabiliza las redes de vasos formados *in vitro*, y la expresión forzada de Notch4, que es un receptor específico del endotelio, en otros epitelios inhibe la formación y ramificación de túbulos (Uyttendaele et al., *Dev. Biol.* **196**:204-217 [1998]). Por otro lado la expresión de una forma constitutivamente activa de Notch4 en endotelio inhibe la angiogénesis (Leong et al., *Mol. Cell. Biol.* **22**:2830-2841,[2002]).

La lista no parece estar cerrada, por lo que el sistema Delta/Notch, esta especie de “varita mágica” con la que las células discuten y deciden sus destinos en el desarrollo, nos dará sin duda sorpresas en un futuro próximo.