



ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

AÑO 2, NÚMERO 12, ENERO 1994

ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA es editado por

Editor ejecutivo
Salvador Guirado

Comité editorial
Ramón Muñoz-Chápuli
Antonio de Vicente
José Carlos Dávila
Francisco Cánovas
Francisca Sánchez Jiménez
Luis Javier Palomo
Antonio Flores
Félix L. Figueroa

Colabora en este número
Borja Fernández

2

¿"Ven" las aves el campo magnético?

3

"...el aroma de mi hogar"

4

El gen T

Editado con la colaboración del I.C.E. de la Universidad de Málaga

DIFERENCIACIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA

Una de las principales incógnitas que se le plantean a la biología celular y del desarrollo, se refiere a los mecanismos mediante los cuales se desarrollan los diferentes fenotipos celulares.

El primer tejido que aparece en un embrión de vertebrado es de naturaleza epitelial. La célula epitelial es una entidad gregaria y con polaridad ápico-basal. Se adhiere a sus vecinas mediante uniones laterales, se relaciona basalmente con una matriz extracelular, y enfrenta su extremo apical al ambiente externo o interno. Por el contrario, la célula mesenquimática, rodeada tan sólo por matriz extracelular, adopta una morfología estrellada o alargada. Esta morfología le permite migrar desde su epitelio de origen hasta regiones del embrión que, en ocasiones, se encuentran muy alejadas de su punto de partida. Allí, la célula mesenquimática se diferencia a un tipo celular definitivo, pudiendo llegar a formar parte de la musculatura abdominal, de un ganglio nervioso periférico o de una válvula cardíaca. Esta versatilidad morfogenética convierte a la célula mesenquimática en una pieza esencial del desarrollo embrionario. Todas las células mesenquimáticas del cuerpo de un vertebrado derivan de epitelio embrionario. La transición o transformación epitelio-mesenquima constituye, por tanto, un proceso crucial en la evolución animal hacia planes de desarrollo más complejos.

Pero ¿cómo se transforma una célula epitelial en mesenquimática? Las células epiteliales se encuentran usualmente dispuestas sobre una membrana basal. Uno de los primeros pasos en la transformación consiste en digerir dicha membrana basal, para lo cual la célula epitelial ha de secretar las proteasas adecuadas. Seguidamente, la célula en dife-

renciación desarrolla procesos filopodiales en su extremo basal, que "arrastran" a la célula hacia la matriz extracelular. Pero para romper la línea epitelial, la futura célula mesenquimática ha de eliminar las uniones laterales con las células epiteliales vecinas (desmosomas, zónula ocludens, etc.). Es necesario regular la expresión de moléculas de adhesión celular (CAM), así como iniciar la síntesis de nuevas moléculas de adhesión al sustrato (SAM). Por otra parte, la célula tiene que cambiar su forma, alargarse. Para ello, es necesaria la presencia de microtúbulos y filamentos intermedios de vimentina, que la célula ha de producir si no estaban ya presentes. Todos estos cambios, necesarios para la transición, requieren determinadas transformaciones ultraestructurales, como aumentar el retículo endoplasmático o polarizar el aparato de Golgi hacia la superficie basal. Parece claro que una transformación de estas características no supone una cuestión trivial para una célula embrionaria.

Durante los primeros estadios del desarrollo embrionario, células epiteliales de origen tanto ectodérmico como mesodérmico, se transforman en células mesenquimáticas. La misión de estas células consiste en migrar a diferentes regiones del embrión con el fin de formar tejidos tan diversos como hueso, cartílago o músculo. En estadios más avanzados del desarrollo, se ha observado que el proceso de transición epitelio-mesenquima también puede ser usado por el embrión como mecanismo de "remodelado". Durante el desarrollo del paladar, por ejemplo, dos masas de células mesenquimáticas rodeadas de epitelio han de fusionarse. Las células epiteliales que quedan encerradas en la línea de fusión se transforman en mesenquimáticas, completándose así el proceso de fusión [Fitchetty y Hay, *Dev. Biol.*, 131, 455 (1989)]. Otro ejemplo lo constituye la formación de las válvulas cardíacas, cuyas células derivan de la transformación del endotelio en zonas muy concretas del corazón. En los últimos años, cada vez son más los estudios que muestran cómo la

El animal que rueda

El invento de la rueda fue un avance fundamental de la civilización, pero es sorprendente que un sistema de locomoción tan extensamente usado por los humanos no haya sido desarrollado en la naturaleza. Los seres vivos corren, reptan, nadan e incluso vuelan, pero no ruedan ni se desplazan sobre ruedas. Este tema fue discutido ya por Stephen Jay Gould en uno de sus fascinantes ensayos. ¿Realmente ningún animal rueda? Parece que deberemos revisar esta cuestión, según un grupo de biólogos de la Universidad de California en Berkeley [Full et al., *Nature*, 365, 495 (1993)]. Existe un crustáceo estomatópodo en las playas arenosas de la costa pacífica de Panamá llamado *Nannosquilla decemspinosa*, que mide 2-3 cm de longitud. Su cuerpo alargado y sus cortas patas le impiden caminar fuera del agua. Cuando las olas lo arrojan a la playa, este crustáceo es capaz de rodar a 72 revoluciones por minuto hasta volver al mar. Grabaciones en vídeo mostraron que alrededor del 40% de cada revolución se produce como una auténtica rueda, aunque el resto del tiempo el animal debe extender y flexionar el cuerpo para tomar impulso.

Evitar lo amargo

De todos los sabores fundamentales quizás el amargo sea el menos tolerable. En ocasiones determinados fármacos producen

transición epitelio-mesénquima participa, como mecanismo de "remodelado", en la morfogénesis de diversos órganos. "La naturaleza ha sido ingeniosa al crear tales transformaciones para solventar problemas morfogénéticos muy diferentes." [Hay, *Seminars in Dev. Biol.* 1, 347 (1990)].

Uno de los aspectos recientemente más estudiados sobre la transición epitelio-mesénquima ha sido la activación del proceso. Experimentos con cultivos de células endoteliales en geles de colágeno sugieren que el proceso de transformación es activado epigenéticamente. La activación e inducción del endotelio, en la zona de formación de las válvulas cardíacas, parecen estar mediadas por una fracción de material particulado secretado por el miocardio a través de la matriz extracelular. [Mjaatvedt y Markwald, *Dev. Biol.* 136, 118 (1989)]. Aunque aún no se conoce con certeza la naturaleza de la señal inductora, el factor de crecimiento TGF β 3 parece ser uno de los componentes del material secretado por el miocardio embrionario. Experimentos in vitro utilizando oligonucleótidos complementarios o "antisentido" al mRNA de TGF β 3, dieron como resultado que estos oligonucleótidos era capaz de inhibir la diferenciación en un 80% de los ensayos [Potts, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 88, 1516 (1991)]. B. F.

¿"VEN" LAS AVES EL CAMPO MAGNÉTICO?

El hecho de que algunos animales son capaces de orientarse gracias al campo magnético terrestre está fuera de duda pero ¿cuáles son los mecanismos de detección de un campo tan débil?. Tiburones y rayas son capaces de percibir los débiles campos eléctricos inducidos por su propio movimiento a través de las líneas del campo terrestre, y en bacterias, insectos, peces y aves se han localizado minúsculos cristales de magnetita que pueden funcionar como "brújulas celular-

res". Sin embargo, hace 16 años, M.J.M. Leask propuso una hipótesis sorprendente: que los campos magnéticos pueden detectarse por los fotorpigmentos visuales mediante un fenómeno de "bombeo óptico" [Leask, *Nature*, 267, 144 (1977)]. El fenómeno, muy complejo, se basaría en la reversión de espín que algunos electrones de la rodopsina experimentarían al ser excitados por la luz. Los electrones con espín desapareado confieren especiales propiedades paramagnéticas a la molécula. Aunque este fenómeno es muy raro, entre los miles de millones de moléculas de rodopsina contenidas en la retina se generaría una población no despreciable de moléculas magnetizadas muy sensibles a la dirección del campo magnético exterior. Esta hipótesis no ha sido hasta ahora tomada en cuenta por varias razones. Hay especies que se orientan en total oscuridad o volando de noche, cuando la rodopsina no es excitada por la luz. Por otra parte no se conoce cómo el sistema nervioso podría percibir el comportamiento de la rodopsina magnetizada. Sin embargo, habrá que volver a revisar la hipótesis de Leask a la luz de un experimento realizado por biólogos australianos [Wiltshcko et al., *Nature*, 364, 525 (1993)]. Sometieron a unos pájaros (el ojo de plata, *Zosterops lateralis*) al clásico experimento de orientación en jaulas, sin referencias exteriores, pero esta vez controlaron un nuevo factor: la longitud de onda de la iluminación. Los pájaros se orientaron sin problemas bajo luz blanca, azul o verde, pero resultaron totalmente desorientados cuando se iluminaron con luz roja, a una longitud de onda (633 nm) probablemente insuficiente para causar reversión de espín. Podría pensarse que los pájaros simplemente son incapaces de ver a esta longitud de onda, pero diversos datos muestran que esto no es así. Es preciso añadir que el ojo de plata migra durante el día, pero es improbable que en un migrador nocturno ocurra el mismo fenómeno.

En apoyo de la hipótesis de Leask se cuenta también la observación, hasta ahora inexplicable, de que las jóvenes palomas mensajeras (pero no los adultos) tienen dificultades en orientarse a su regreso cuando son transportadas en total oscuridad [Wiltshcko y Wiltshcko, *Nature*, 291, 433 (1981)]. Por si fuera poco otro

3

una desagradable sensación de amargor que puede desanimar al paciente para seguir un tratamiento. Se ha demostrado que las sustancias amargas son generalmente hidrofóbicas, por lo que dos farmacéuticos japoneses se han propuesto buscar sustancias hidrofóbicas que puedan bloquear temporalmente los receptores para sustancias amargas [Kotsuragi y Kurihara, *Nature*, 365, 213 (1993)]. Parece que han encontrado una solución al problema consistente en una lipoproteína hecha de ácido fosfatídico y b-lactoglobulina, sustancias naturales obtenidas de la soja y la leche, respectivamente. Sustancias amargas como la cafeína, quinina, papaverina o isoleucina pasaban desapercibidas cuando se saboreaban después o al mismo tiempo que una solución de la lipoproteína. En cambio, se podía apreciar al mismo tiempo el sabor de la sal, el ácido acético o la galactosa. El resultado, además de su interés farmacológico, abre nuevas vías de experimentación en el campo de los receptores del gusto.

¿Memoria o habilidad?

Es bien conocida la capacidad de la ardilla gris (*Sciurus carolinensis*) para enterrar nueces, avellanas o bellotas en lugares muy diferentes y recuperarlas meses más tarde. Pero ¿cómo las encuentran?. ¿Descubren al azar las semillas enterradas, cuando van olfateando a ras de suelo, o recuerdan exactamente el sitio

estudio ha demostrado que la orientación en los tritones está fuertemente influenciada por la longitud de onda de la luz [Phillips y Borland, *Nature*, 359, 142 (1992)]. Probablemente estamos ante la prueba de que existe más de un mecanismo neurofisiológico de magnetorrecepción en vertebrados, y que nuevas sorpresas pueden aguardarnos, especialmente en lo que se refiere a la captación de la señal por parte del sistema nervioso. De todas formas es importante señalar que la dirección del campo magnético es sólo una de las posibilidades de orientación que tienen los animales, y que la posición del sol, las estrellas o el plano de polarización de la luz solar se utilizarán siempre que sea posible y que proporcionen al animal pistas más fiables que el campo magnético. R. M.

“...EL AROMA DE MI HOGAR”

Así rezaba hace algunos años un anuncio televisivo de una conocida marca de jabón. Las imágenes del anuncio evocaban paisajes y escenas bucólicas y hogareñas que, de alguna manera, se pretendían asociar con el aroma de dicho jabón. La misma estrategia se está utilizando actualmente en los numerosos anuncios publicitarios de colonias o perfumes. Imágenes sugestivas, a veces con cierto contenido erótico-sensual, dirigidas indiscriminadamente hacia el telespectador, son asociadas con determinadas marcas de perfume. Es como si el aroma de esos perfumes evocara en el subconsciente situaciones similares a las mostradas en las imágenes.

Todos hemos tenido en alguna ocasión la experiencia de que al oler nuevamente un determinado aroma conocido, incluso después de muchos años, han venido a nuestra memoria viejos recuerdos olvidados, muchas veces con ciertas connotaciones emocionales, y que de alguna manera estaban asociados a ese olor. De forma casi instantánea, y sin saber el porqué, ese olor ha evocado en nuestra imaginación memorias muy antiguas de

las que, posiblemente, no nos hubiéramos acordado por otros mecanismos.

El olfato es uno de los sentidos peor conocidos, posiblemente debido a la complejidad de sus conexiones dentro del sistema nervioso central, a la ausencia de una distribución topográfica de sus fibras (al contrario de lo que ocurre en otros sistemas sensitivos como la visión o la audición), y también debido al carácter marcadamente subjetivo de la percepción, que hace muy complicado su estudio en otros animales diferentes de la especie humana. El sentido del olfato es recibido a través de receptores que se encuentran alojados en la cavidad nasal. Estos receptores son verdaderas neuronas especializadas en la captación, por uno de sus polos, de las sustancias olorosas, y en la transmisión de la información al sistema nervioso central por el otro extremo (el axón).

A pesar de que estos receptores no muestran diferencias estructurales apreciables, la capacidad discriminativa del sistema olfativo es enorme. Así, los humanos, que no son precisamente buenos “olfateadores”, pueden distinguir miles de sustancias químicas olorosas distintas (esto lo saben muy bien los fabricantes de perfumes) y pueden detectar moléculas olorosas a concentraciones enormemente bajas (¡del orden de algunas partes por billón!). Las vías nerviosas que conducen la información del olfato al sistema nervioso central terminan en varias regiones cerebrales diferentes que, de alguna manera, ponen en comunicación el sentido de la olfacción con aquellas partes del cerebro que modulan algunos aspectos del comportamiento tales como la sensación de hambre o saciedad, el apetito sexual, etc. Las vías olfatorias alcanzan también la neocorteza, y es aquí donde tiene lugar la percepción consciente del olfato. Además, hay vías olfatorias a otras regiones cerebrales tales como la amígdala y el hipocampo (consideradas partes del sistema límbico).

Es precisamente a través de estas conexiones con la amígdala e hipocampo (ver artículo: el hipocampo y la memoria, ..) como el olfato tiene acceso a los circuitos que controlan los estados emocionales del cuerpo y ciertas memorias. Así, memorias especiales vienen a la mente en respuesta a aromas particulares. J.C.D.

4

donde las enterraron y van en línea recta hacia ellas?. Parece ser que emplean ambos métodos. Jacobs y Liman [*Animal Behaviour*, 41 (1991)] han podido comprobar la habilidad de estos roedores para encontrar sus propios almacenes y también para expiar los de otras ardillas. Sin embargo, aunque estuviesen muy próximos, las ardillas recuperaban significativamente más semillas propias que de otras compañeras. ¿Cómo recuerdan su situación? Aparentemente las ardillas parecen correr, sin ton ni son, desde un escondite a otro, sin embargo, en realidad siempre utilizan "senderos" propios, siguiendo sus propias huellas. Parece factible que, al igual que ocurre con los chimpancés, las ardillas son capaces de recordar una serie de lugares, relacionándolos con otros cercanos y construir mentalmente, de esta forma, una especie de mapa en el que situar sus escondrijos. En estado salvaje las ardillas grises son capaces de enterrar miles de nueces en áreas de incluso kilómetros cuadrados y recuperar un alto porcentaje de ellas, después de ocho o nueve meses. Estos pequeños roedores se mantienen activos durante todo el invierno y dedican parte de su tiempo a visitar sus escondites, desenterrando y volviendo a enterrar en el mismo sitio las nueces y bellotas. Jacobs y Liman sugieren que esta "gestión" de sus almacenes puede "refrescarles" la memoria y de esta manera reducir el tiempo que las ardillas deben recordar su localización.

EL GEN T

Hasta la expansión de las técnicas moleculares, el análisis genético del desarrollo en Vertebrados debía contentarse con hallazgos fortuitos de mutantes en los que resultaba afectado algún proceso. Una de estas mutaciones, bien conocida, es la llamada *Brachyury* (cola corta) y fue descubierta en el ratón en 1927. El locus implicado se denominó como *T*. Los ratones mutantes, caracterizados por colas cortas y fusiones vertebrales anómalas, resultaron ser los portadores heterocigotos de una mutación letal en homocigosis. En efecto, en los embriones homocigotos el mesodermo se desarrolla defectuosamente, la placa notocordal degenera, no se forma la parte posterior del cuerpo y el embrión muere a los 10 días de gestación a causa del fracaso en la constitución de la placenta. Todo esto sugiere que el gen *T* juega un papel en el desarrollo del mesodermo. Desde estas páginas ya hemos indicado la importancia de determinados factores de crecimiento en la inducción del mesodermo en Vertebrados [*Encuentros en la Biología*, 3, diciembre 1992]. ¿Podría existir una relación entre el gen *T* y esos factores inductores?

Estas eran las sospechas acerca de la función del gen *T*, pero parece que la intriga va llegando a su fin. Hace cuatro años, utilizando complejas técnicas de genética inversa, se logró clonar y secuenciar el gen *T* [Herrmann et al., *Nature*, 343, 617 (1990)]. La secuencia predicha para su producto mostraba un polipéptido de 436 aminoácidos, sin ninguna homología significativa con las secuencias conocidas hasta la fecha y con localización probablemente citoplasmática o nuclear. Homólogos del gen *T* fueron luego encontrados en anfibios [Smith et al., *Cell*, 67, 79 (1991)] y peces [Schulte-Merker et al., *Development*, 116, 1021 (1992)].

Conocida la secuencia, fue posible obtener una sonda que mostrara dónde y cuándo se expresaba el gen *T*. Los resultados mostraron que esta expresión se limitaba fundamentalmente al mesodermo del embrión, entre los 8.5 y 12.5 días de desarrollo. Sin embargo, en la notocorda la expresión prosigue hasta el día 17.5, después incluso que esta

estructura se desorganice a causa del desarrollo de las vértebras [Wilkinson et al., *Nature*, 343, 657 (1990)]. Esto merece un comentario particular.

La notocorda es una varilla rígida, formada por células vacuolizadas rodeadas de una vaina, que constituye el primer eje esquelético de los Cordados, el *phyllum* al que pertenecen los Vertebrados. En casi todos los Vertebrados la notocorda es sustituida durante el desarrollo por la columna vertebral. Dado que la notocorda juega un papel clave en la inducción embrionaria (por ejemplo del tubo nervioso, los somitos o el desarrollo de la parte posterior del cuerpo) una posible función para el gen *T* podría estar relacionada con el desarrollo de la notocorda. Así, al menos una parte de los efectos de la mutación *T* serían secundarios a la degeneración de la placa o primordio notocordal que afectaría en cadena al mesodermo, las vértebras y el desarrollo de la parte posterior del cuerpo.

Pues bien, algo de esto parecen haber demostrado dos zoólogos de la Universidad de Kyoto [Yasuo y Satoh, *Nature*, 364, 582 (1993)]. Han encontrado en una ascidia (un cordado primitivo, no vertebrado) un polipéptido análogo en un 78.5% al producto del gen *T* en el ratón y que se expresa exclusivamente en aquellas células que van a dar lugar a la notocorda. Este resultado ha sido posible gracias a que en esta ascidia es posible seguir con precisión el linaje de todas y cada una de las 40 células que componen la notocorda de la larva.

Este resultado sugiere que, cualquiera que sea la función concreta que desempeña el producto del gen *T*, parece especificar la morfogénesis de una estructura concreta, la notocorda, fundamental para el desarrollo de los vertebrados. Después de 67 años, parece que el gen *T* puede haber desvelado al menos una parte de sus misterios. **R.M.**