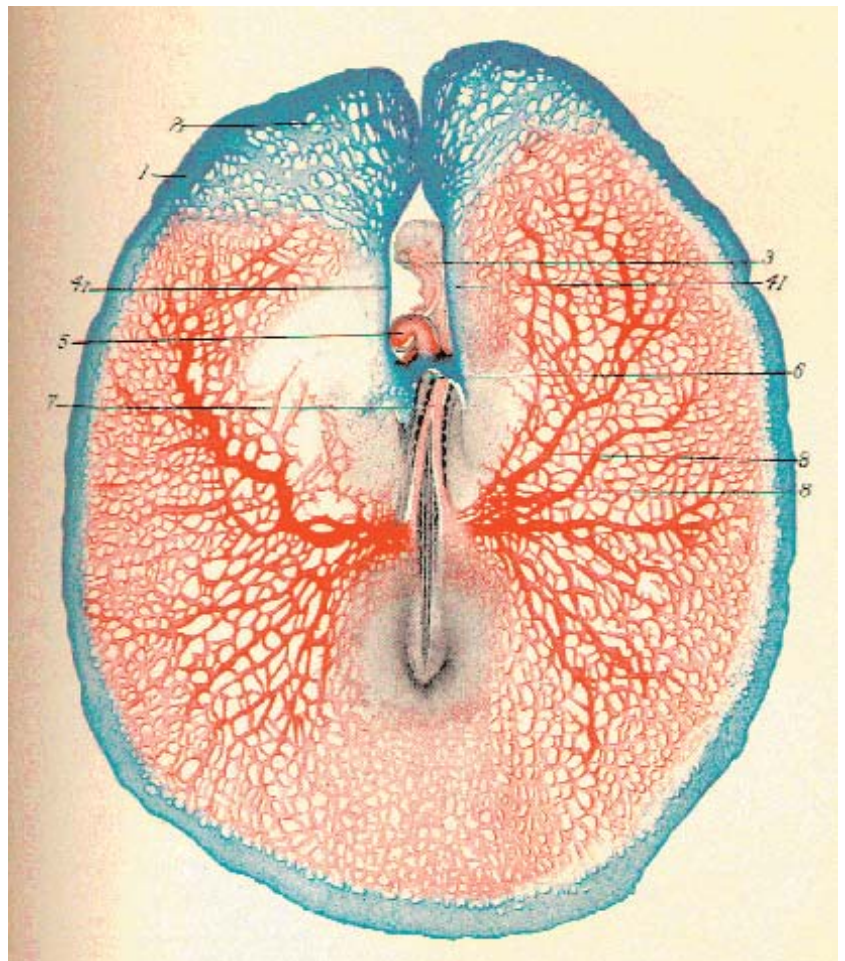


Parte I Principios de la biología del desarrollo

- 1 Biología del desarrollo: la tradición anatómica*
- 2 Ciclos de vida y la evolución de los patrones de desarrollo*
- 3 Principios de embriología experimental*
- 4 La base genética del desarrollo*
- 5 El paradigma de la expresión génica diferencial*
- 6 Comunicación célula-célula en el desarrollo*



Embrión de pollo de dos días visto desde la superficie ventral, que permite observar la circulación de la sangre hacia el saco vitelino y hacia atrás. La sangre abandona el embrión a través de dos arterias vitelinas, y ésta retorna mediante las venas vitelinas cerca de la cabeza del embrión. (Figura. 1-2B de F. R. Lillie, 1908.)

Capítulo 1 *Biología del desarrollo: la tradición anatómica*

La naturaleza es siempre la misma, y aun su apariencia es siempre cambiante. Éste es nuestro negocio como artistas para transmitir la emoción de la permanencia de la naturaleza junto con los elementos y las apariencias de todos sus cambios.

PAUL CEZANNE
(alrededor de 1900)

Las grandes mentes progresistas de la embriología no han buscado la hipótesis; ellas han observado embriones.

JANE OPPENHEIMER (1955)

ENTRE LA FECUNDACIÓN Y EL NACIMIENTO, el organismo en desarrollo se conoce como embrión. El concepto de un embrión es asombrosamente único, y la formación de un embrión es el acontecimiento más difícil que alguna vez podrías llevar a cabo. Para llegar a ser un embrión, tienes que construirte a tí mismo a partir de una única célula. Tienes que respirar antes de tener pulmones, digerir antes de poseer un tubo digestivo, construir huesos cuando eras pulposo y formar series de neuronas dispuestas ordenadamente antes de saber pensar. Una de las diferencias críticas entre tú y una máquina es que no se necesita del funcionamiento de ésta hasta que está construida. Cada animal debe funcionar mientras se construye a sí mismo.

Para los animales, hongos y plantas, el único camino para alcanzar el estado adulto partiendo de una célula huevo o cigoto es mediante el desarrollo de un embrión. El embrión media entre el genotipo y el fenotipo, entre los genes heredados y el organismo adulto. Mientras que la mayor parte de la biología estudia la estructura y función del adulto, la biología del desarrollo encuentra más interesante el estudio de los estados transitorios que lo preparan para el adulto. La biología del desarrollo estudia el comienzo y la construcción de un organismo más que su mantenimiento. Es una ciencia de llegar a ser, una ciencia de procesos. Decir que la mosca de mayo (efímera) vive tan solo un día es profundamente impreciso para un biólogo del desarrollo. Una mosca de mayo puede ser un adulto alado por tan solo un día, pero ésta pasa otros 364 días de su vida como un juvenil acuático bajo las aguas de una charca o de un arroyo.

Las preguntas que a menudo se hacen los biólogos del desarrollo son acerca de llegar a ser más que sobre ser. Para un biólogo del desarrollo decir que los mamíferos XX son generalmente femeninos y que los mamíferos XY son generalmente masculinos no explica la determinación del sexo, debido a que él quiere saber *cómo* el genotipo XX produce una hembra y *cómo* el genotipo XY produce un macho. Del mismo modo, un genetista podría preguntarse sobre cómo los genes de la globina son transmitidos desde una

* *Nota del traductor:* la palabra huevo (del inglés: *egg*) puede tener diferentes interpretaciones de acuerdo al contexto en que se la aplique, fundamentalmente para los textos publicados en inglés. En la presente obra se especificará el concepto de célula huevo o cigoto (resultado de la fusión de los gametos femenino y masculino), gameto femenino (que de acuerdo a la especie habrá o no finalizado la meiosis II), ovocito (en este caso estará refiriéndose a un gameto en proceso de diferenciación, gameto maduro (un concepto más amplio que se refiere a que el gameto se encuentra apto para ser fecundado) y óvulo. Solo se reservará la palabra huevo (inglés *egg*) para el caso en el que representa una etapa más amplia o que corresponde a la estructura dentro de la cual se llevará a cabo el desarrollo del embrión como es en el caso de las especies ovíparas. La palabra óvulo hace referencia al gameto que ha finalizado la meiosis II, pero debido a que en muchos casos el gameto femenino con capacidad fecundante no finaliza la meiosis II hasta que se produce la fecundación, se utilizará la palabra gameto femenino para evitar este tipo de confusión, reservándose el término óvulo para el caso que corresponda (ver más detalles en la fig. 7-5).

generación a la siguiente, y un fisiólogo podría preguntarse sobre la función de las proteínas de la globina en el cuerpo. Pero los biólogos del desarrollo se preguntan cómo es que los genes de la globina llegan a ser expresados solo en los glóbulos rojos de las células sanguíneas y cómo ellos llegan a ser activos únicamente en momentos específicos del desarrollo. (Todavía no conocemos las respuestas.)

La biología del desarrollo es un gran campo para los científicos que quieren integrar diferentes niveles de la biología. Se puede tener un problema y estudiarlo en los niveles molecular y químico (p. ej., ¿cómo se transcriben los genes de la globina? y ¿cómo hacen los factores que activan su transcripción para interactuar recíprocamente sobre el DNA?); en los niveles celular y tisular (¿cuáles son las células que tienen la habilidad de producir globina? y ¿cómo hace el mRNA de la globina para dejar el núcleo?); en los niveles de órganos y sistemas de órganos (¿cómo se forman los capilares en cada tejido? y ¿cómo son instruidos para ramificarse y conectarse?); y aún en los niveles ecológico y evolutivo (¿cómo pueden las diferencias en la activación del gen de la globina permitir al oxígeno circular desde la madre al feto? y ¿cómo los factores ambientales pueden desencadenar la diferenciación de más glóbulos rojos sanguíneos?).

La biología del desarrollo es uno de los campos más excitantes y de mayor crecimiento de la biología, creando una estructura que integra biología molecular, fisiología, biología celular, genética, anatomía, investigación en cáncer, neurobiología, inmunología, y ecología y biología evolutiva. El estudio del desarrollo se ha transformado en algo esencial para entender cualquier área de la biología.

Las preguntas de la biología del desarrollo

Según Aristóteles, el primer embriólogo conocido de la historia, la ciencia comienza con la admiración o el asombro: “Es debido a la admiración que el hombre empezó a filosofar, y la admiración sigue siendo el origen del conocimiento” (Aristóteles, *Metaphysics*, alrededor de 350 a.C.). El desarrollo de un animal a partir de una célula huevo ha sido origen de asombro a lo largo de la historia. El simple procedimiento de abrir un huevo de pollo durante cada día sucesivo de sus tres semanas de incubación proporciona una experiencia extraordinaria que permite observar cómo a partir de una delgada banda de células se llega a formar esta ave en su totalidad. Aristóteles llevó a cabo este procedimiento y prestó cuidadosa atención a la formación de los principales órganos. Cualquiera puede asombrarse de este extraordinario –aún sigue siendo frecuente– fenómeno, pero los científicos pretenden descubrir cómo se produce exactamente el desarrollo. Y en lugar de disipar el asombro, el nuevo conocimiento lo incrementa.

Los organismos multicelulares no surgen completamente formados. En su lugar, se originan por un proceso relativamente lento de cambios progresivos que nosotros denominamos **desarrollo**. En casi todos los casos, el desarrollo de un organismo multicelular comienza a partir de una célula –el gameto femenino fecundado, o **cigoto** (célula huevo), que se divide por mitosis para dar origen a todas las células del cuerpo. Tradicionalmente,

el estudio del desarrollo animal ha sido denominado **embriología**, comprendiendo la fase de un organismo entre la fecundación y el nacimiento. Pero el desarrollo no se detiene con el nacimiento, o aún en la madurez. La mayoría de los organismos nunca detiene su desarrollo. Cada día reemplazamos más de un gramo de células de la piel (las células viejas comienzan a descamarse cuando nos movemos), y nuestra médula ósea mantiene el desarrollo de millones de glóbulos rojos sanguíneos nuevos durante cada minuto de nuestras vidas. Además, algunos animales pueden regenerar partes cortadas y muchas especies experimentan la metamorfosis (tal como la transformación del renacuajo en una rana o de la oruga en una mariposa). Por esta razón, desde los últimos años se acostumbra a hablar de la **biología del desarrollo** como la disciplina que estudia el desarrollo embrionario y otros procesos de desarrollo.

El desarrollo lleva a cabo dos objetivos fundamentales: genera diversidad celular y orden dentro de cada generación, asegurándose de este modo la continuidad de la vida desde una generación a la siguiente. Por este motivo, hay dos preguntas fundamentales en la biología del desarrollo: ¿cómo hace el gameto femenino fecundado para dar origen al cuerpo del adulto? y ¿cómo los productos del cuerpo del adulto generan además otro cuerpo? Estos dos grandes interrogantes han sido subdivididos en seis preguntas generales examinadas por los biólogos del desarrollo:

- **El interrogante sobre la diferenciación.** Una única célula, el gameto femenino fecundado, da origen a cientos de tipos celulares diferentes –células musculares, células epidérmicas, neuronas, células del cristalino, linfocitos, células sanguíneas, células adiposas y muchas más (fig. 1-1). Esta generación de diversidad celular se denomina diferenciación. Debido a que cada célula del cuerpo (con muy pocas excepciones) contiene el mismo grupo de genes, ¿cómo puede este mismo grupo de instrucciones genéticas producir diferentes tipos celulares? ¿Cómo puede el gameto femenino fecundado generar tantos tipos celulares diferentes?
- **El interrogante sobre la morfogénesis.** Nuestras células diferenciadas no se encuentran distribuidas al azar. De hecho, están organizadas en complicados tejidos y órganos. Durante el desarrollo, las células se dividen, migran y mueren; los tejidos se pliegan y se separan. Los órganos así formados se encuentran organizados de un modo particular: nuestros dedos están siempre en la extremidad de nuestras manos, nunca en el medio; nuestros ojos están siempre en nuestra cabeza, nunca en nuestros dedos del pie o en el intestino. A la creación de esta forma ordenada se la denomina **morfogénesis**. ¿Cómo pueden las células formar tales estructuras ordenadas?
- **El interrogante sobre el crecimiento.** Si cada célula de nuestra cara pudiera continuar tan solo una sola división celular más, podríamos ser considerados como horriblemente malformados. Si cada una de las células de nuestros brazos siguiese tan solo una ronda más de división celular, podríamos atar los cordones de nuestros zapatos sin inclinarnos sobre ellos. ¿Cómo saben nuestras células cuándo es el momento en el que deben detener su división?

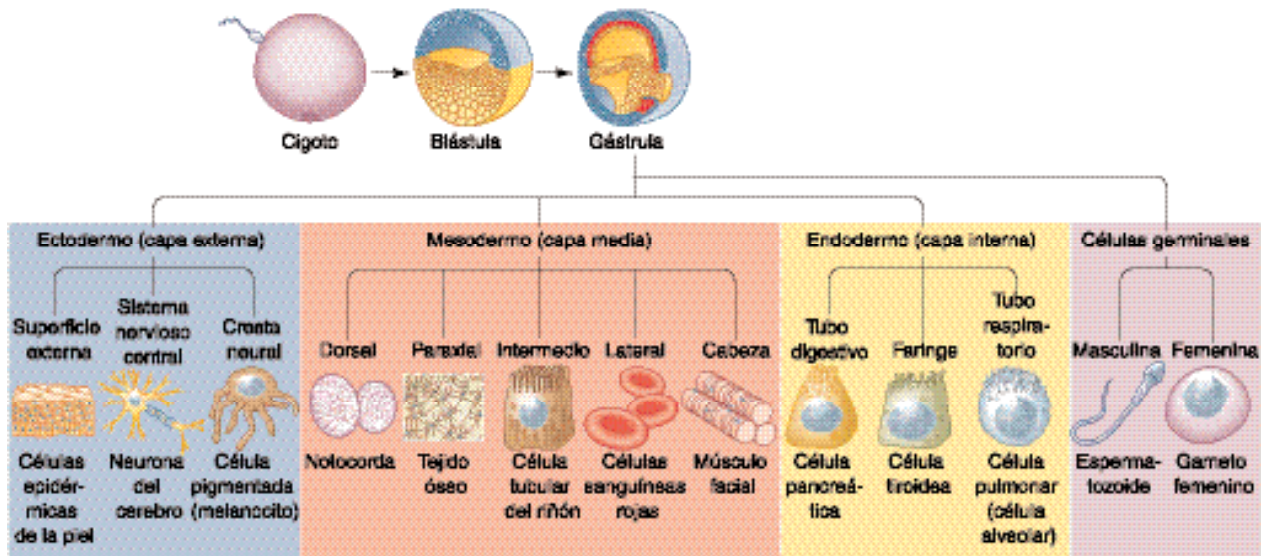


Fig. 1-1. Algunos tipos celulares diferenciados representativos del cuerpo de los vertebrados. La progenie del gameto femenino fecundado debe diversificarse en cientos de tipos celulares. Los tipos celulares están organizados en relación a la capa germinal que les da origen. Se muestra que las células germinales (precursores de los espermatozoides y gametos femeninos) no se originan a partir de las capas germinales.

Nuestros brazos tienen generalmente el mismo tamaño a ambos lados del cuerpo ¿de qué modo la división celular es regulada de manera tan rigurosa?

- **El interrogante acerca de la reproducción.** El espermatozoide y el gameto femenino son células muy especializadas. Solo ellas pueden transmitir las instrucciones para llevar a cabo la construcción de un organismo desde una generación a la siguiente. ¿Cómo se produce la separación de un grupo de células para formar la siguiente generación? y ¿cuáles son las instrucciones en el núcleo y en el citoplasma que le permiten a ellas funcionar en ese sentido?
- **El interrogante sobre la evolución.** La evolución implica cambios heredados del desarrollo. Cuando decimos que el único dedo del caballo de la actualidad tuvo un antepasado de cinco dedos, estamos diciendo que los cambios en el desarrollo del cartílago y de los músculos se produjeron sobre un gran número de generaciones en los embriones de los antepasados del caballo. ¿Cómo hacen los cambios en el desarrollo para generar nuevas formas corporales? Dada la limitación impuesta por la necesidad de un organismo de sobrevivir mientras éste se desarrolla, ¿qué cambios hereditarios son posibles?
- **El interrogante sobre la integración ambiental.** El desarrollo de muchos (y quizá todos) los organismos es influenciado por señales que provienen del ambiente que rodea al embrión o a las larvas. Algunas mariposas, por ejemplo, heredan la habilidad para producir alas de distintos colores basada en la temperatura o en la cantidad de luz diaria experimentada por la oruga antes de pasar por su metamorfosis. Sin embargo, algunos químicos en el ambiente pueden interrumpir el desarrollo normal, provocando malformaciones en el adulto.

¿Cómo se integra el desarrollo de un organismo en el amplio contexto de su hábitat? y ¿cuáles son las propiedades que permiten a ciertos químicos alterar el desarrollo?

Aproximaciones a la biología del desarrollo

Un campo de la ciencia es definido por las preguntas que éste intenta responder, y la mayoría de las preguntas en biología del desarrollo le ha sido legada a través de su herencia embriológica. Hay numerosas corrientes embriológicas, cada una de las cuales ha predominado durante una era diferente. A veces estas tradiciones son distintas y en ocasiones se mezclan. Se pueden identificar tres aproximaciones principales para estudiar la embriología:

- Aproximación anatómica
- Aproximación experimental
- Aproximación genética

Mientras es verdadero que los abordajes anatómicos dieron origen a las aproximaciones experimentales, y que los enfoques genéticos agregaron los fundamentos de estas dos aproximaciones más tempranas, las tres tradiciones persisten hasta el día de hoy y continúan teniendo un papel de gran importancia en la biología del desarrollo. El capítulo 3 de este texto discute abordajes experimentales, y los capítulos 4 y 5 examinan en gran profundidad los enfoques de la genética. En años recientes, cada una de estas tradiciones se ha asociado con la genética molecular para producir una ciencia de la biología del desarrollo enérgica y multifacética. Sin embargo la base de toda la investigación en la biología del desarrollo es la anatomía cambiante del organismo.

El enfoque anatómico

¿Cuáles son las partes del embrión que forman el corazón? ¿Cómo hacen las células que forman la retina para situarse ellas mismas a una distancia apropiada de aquellas células que forman el cristalino? ¿Cómo se relacionan los tejidos que forman el ala del ave con los tejidos que forman la aleta del pez o la mano del ser humano? ¿Cuáles son los órganos que están afectados por mutaciones en genes específicos? ¿Hay ecuaciones matemáticas que relacionen el crecimiento de diferentes órganos dentro del cuerpo? Éstas son las preguntas realizadas por los anatomistas del desarrollo.

Varias corrientes interrelacionadas forman el enfoque anatómico del desarrollo. La primera corriente es la **embriología comparada**, el estudio sobre cómo cambia la anatomía durante el desarrollo de los diferentes organismos. La segunda, basada en la primera, es la **embriología evolutiva**, el estudio de cómo los cambios en el desarrollo pueden provocar cambios evolutivos y de cómo el linaje de un organismo puede limitar los tipos de cambios que son posibles. La tercera línea del abordaje anatómico a la biología del desarrollo es la **teratología**, el estudio de las anomalías del desarrollo. Un cuarto método usado en la aproximación anatómica es el **modelado matemático**, que intenta describir los fenómenos del desarrollo en término de ecuaciones.

Embriología comparada

El primer estudio conocido sobre anatomía del desarrollo comparada fue realizado por Aristóteles en el siglo IV a.C. En *La generación de animales* (alrededor de 350 a.C.), él observó las diferentes posibilidades de nacimiento de los animales: a partir de huevos (**oviparidad**, como en aves, ranas, y la mayoría de los invertebrados), mediante el nacimiento vivo (**viviparidad**, como en mamíferos placentados) o a través de la producción de un huevo que se abre dentro del cuerpo (**ovoviviparidad**, como ocurre en ciertos reptiles y tiburones). Aristóteles también identificó los dos patrones principales de división celular por los que se forman embriones: patrón de segmentación **holoblástico** (en el que la célula huevo entera es dividida en dos células más pequeñas, como sucede en ranas y en mamíferos) y el patrón de segmentación **meroblástico** (como en los pollos, en donde solo una parte de la célula huevo es destinada a ser embrión, mientras que la otra porción —el vitelo— sirve como nutrición). Y si alguien quisiera conocer quién fue el primero en entender algo sobre las funciones de la placenta y del cordón umbilical, éste fue Aristóteles.

Después de Aristóteles, no se produjo un progreso significativo en la embriología por los dos mil años siguientes. Recién en 1651 William Harvey concluyó que todos los animales —aun los mamíferos— se originan a partir de los huevos (la célula huevo). *Ex ovo omnia* (“Todos a partir del huevo”) fue el lema en la portada de su obra *Sobre la generación de las criaturas vivas*, y esto excluyó la generación espontánea de animales a partir del barro o de excrementos. Esta afirmación no fue hecha ligeramente, ya que Harvey sabía que esto iba en contra de las opiniones de Aristóteles, a quien Harvey

aún veneraba. (Aristóteles pensaba que el fluido menstrual formaba el material del embrión, mientras que el semen actuaba de modo tal que le daba a éste la forma y la animación.) Harvey también fue el primero en ver el **blastodermo** del embrión de pollo (la pequeña región del huevo que contiene el citoplasma libre de vitelo que dará origen al embrión) y fue el primero en indicar que antes que el corazón aparezca se forman “islotas” de células sanguíneas. Harvey también sugirió que el líquido amniótico podría funcionar como “amortiguador de golpes” para el embrión.

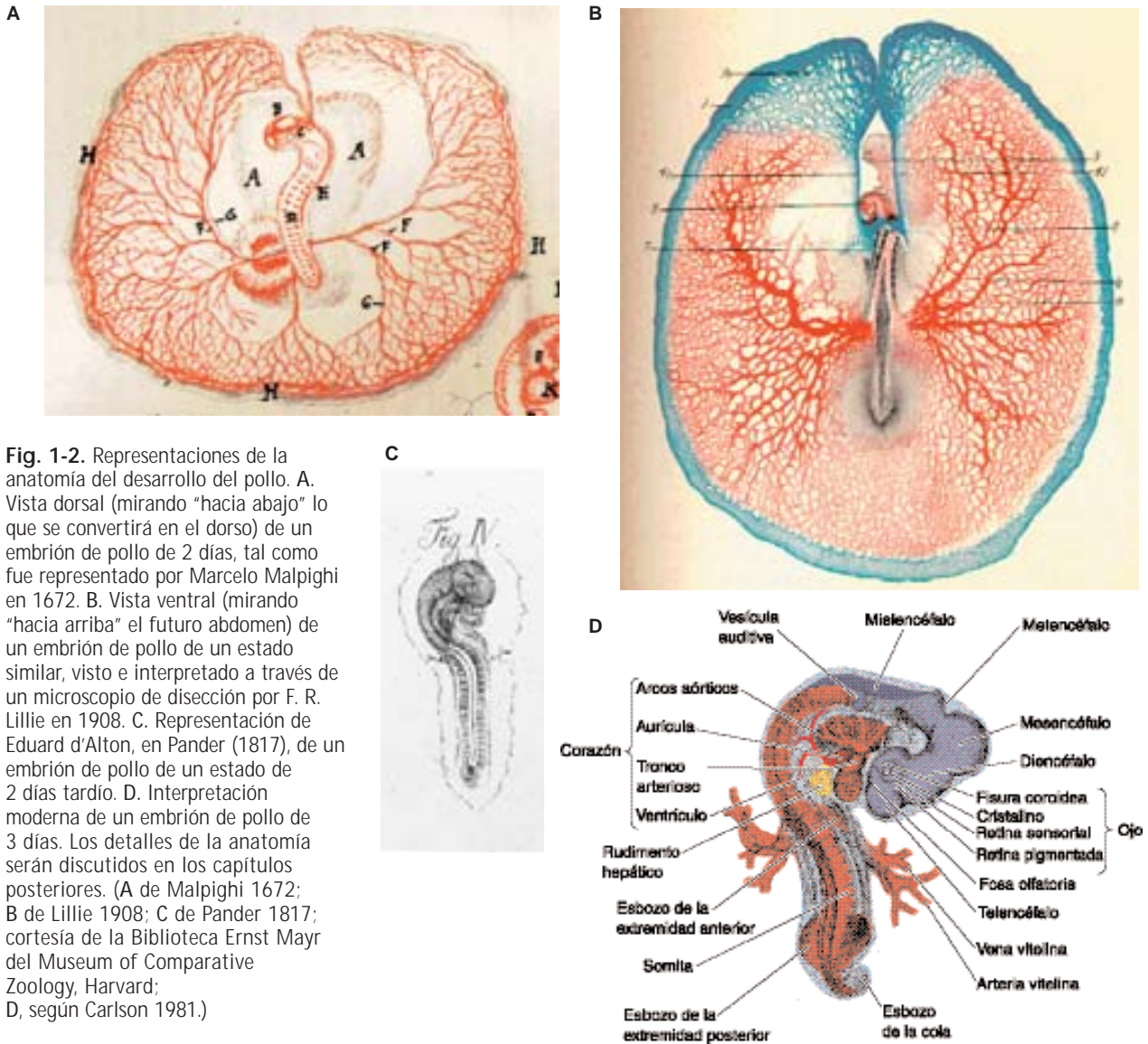
Como podría esperarse, la embriología seguía siendo reducida a especulación hasta que la invención del microscopio permitió observaciones detalladas. En 1672, Marcello Malpighi publicó el primer relato sobre el desarrollo del pollo basándose en el microscopio. Aquí, fueron identificados por vez primera, el surco neural (precursor del tubo neural), los somitas formadores de músculos y la primera circulación de venas y arterias hacia y desde el saco vitelino (fig. 1-2).

Epigénesis y preformación

Con Malpighi comienza uno de los grandes debates en la embriología: la polémica sobre si los órganos del embrión son formados *de novo* (“empezando de cero”) en cada generación, o si los órganos están en realidad presentes, en forma de miniaturas, dentro del gameto femenino (o del espermatozoide). El primer punto de vista es denominado **epigénesis**, y fue respaldado por Aristóteles y Harvey. El segundo criterio, denominado **preformismo**, fue revigorizado con el apoyo de Malpighi. Malpighi demostró que los huevos de pollo sin incubar* tenían en realidad mucha estructura. Esta observación le proporcionó las razones para poner en duda la epigénesis. De acuerdo con la opinión preformacionista, todos los órganos del adulto estaban preestablecidos en miniatura dentro del espermatozoide o (más frecuentemente) en el gameto femenino. No observó que los organismos estuvieran para ser “desarrollados”, sino que en todo caso estaban para ser “desenrollados”.

La hipótesis preformacionista tenía el apoyo de la ciencia, de la religión y de la filosofía del siglo XVIII (Gould 1977; Roe 1981; Pinto-Correia 1997). En primer lugar, debido a que todos los órganos estaban preestablecidos, el desarrollo embrionario requería simplemente el crecimiento de las estructuras preexistentes, sin necesitar la formación de otras nuevas. Ninguna fuerza misteriosa extra era necesaria para el desarrollo embrionario. En segundo lugar, tal como el organismo adulto fue preestablecido en las células germinales, otra generación ya existió en un estado preestablecido dentro de las células germinales de la primera generación preestablecida. Esta consecuencia lógica, denominada *emboitement* (encapsulación), garantizaba que la especie pudiera mantenerse siempre constante. Aunque algunos microscopistas afirmaron

*Como fue precisado por Maître-Jan en 1722, el huevo examinado por Malpighi puede ser técnicamente denominado “sin incubar”, pero como fue dejado sobre el sol de Bologna en agosto, no estaba sin calentar.



ver miniaturas humanas completamente formadas dentro del espermatozoide o del gameto femenino, los principales impulsores de esta hipótesis –Albrecht von Haller y Charles Bonnet– sabían que los sistemas de órganos se desarrollan a diferentes velocidades, y que las estructuras no necesitan localizarse en el embrión en el mismo lugar que ocupan en el recién nacido.

Los preformacionistas no tenían una teoría celular que proporcionara el límite más bajo de tamaño de sus organismos preformados (la teoría celular se originó a mediados de 1800), ni tenían la opinión de que la permanencia de la especie humana sobre la Tierra fuera potencialmente infinita. En su lugar, decía Bonnet (1764): “La naturaleza trabaja tan pequeño como lo desea”, y la especie humana existió en un tiempo limitado entre la Creación y la Resurrección. Este punto de vista estuvo en concordancia con la ciencia más relevante de esa época, de acuerdo con el principio del filósofo-matemático francés René Descartes sobre el principio de la divisibilidad infinita de una naturaleza mecánica iniciada, pero no interferida, por Dios. Esto

también se ajustó al punto de vista de la iluminación divina. El sacerdote-científico Nicolás Malebranche vio en la preformación la fusión de Dios que da las reglas del Cristianismo con la ciencia cartesiana (Churchill 1991; Pinto-Correia 1997).*

* La preformación era una teoría conservadora que acentuaba la ausencia de cambios entre las generaciones. Su principal falla fue su imposibilidad para explicar las variaciones conocidas por la evidencia genética limitada de su tiempo. Se sabía, por ejemplo, que el apareamiento entre los padres blancos y negros producía niños de piel de color intermedio, algo imposible si la herencia y el desarrollo se producían únicamente a través del espermatozoide o del gameto femenino. En experimentos más controlados, el botánico alemán Joseph Kölreuter (1766) generó plantas híbridas del tabaco que tenían las características de ambas especies. Por otra parte, mediante el apareamiento del híbrido con el padre masculino o femenino, Kölreuter podía “revertir” el híbrido de nuevo a uno u otro tipo parental luego de varias generaciones. Así, la herencia parecía originarse a partir de una mezcla de componentes de los padres.

El argumento embriológico de la epigénesis fue reactivado al mismo tiempo por Kaspar Friedrich Wolff, un embriólogo alemán que trabajaba en San Petersburgo. Mediante observaciones cuidadosas del desarrollo del embrión de pollo, Wolff demostró que las regiones embrionarias se desarrollan a partir de tejidos que no tienen un equivalente en el organismo adulto. El corazón y los vasos sanguíneos (que, de acuerdo con los preformacionistas, tenían que estar presentes desde el comienzo para asegurar el crecimiento embrionario) podían ser vistos desarrollándose nuevamente en cada embrión. Del mismo modo, se observó que el tubo intestinal se originaba mediante el plegamiento de un tejido originalmente plano. Esta última observación fue explícitamente detallada por Wolff, que proclamó (1767): “Cuando se ha considerado debidamente la formación del intestino mediante este modo, casi no puede quedar duda, yo creo, en la verdad de la epigénesis.” Sin embargo, para explicar cómo un organismo es creado nuevamente en cada generación, Wolff tuvo que postular una fuerza desconocida, la *vis essentialis* (“fuerza esencial”), que, actuando de acuerdo con leyes naturales tal como lo hacen la gravedad y el magnetismo, podría organizar el desarrollo embrionario.

Una reconciliación de clases fue intentada por el filósofo alemán Immanuel Kant (1724-1804) y su colega, el biólogo Johann Friedrich Blumenbach (1752-1840). Intentando construir una teoría científica sobre la descendencia racial, Blumenbach postuló una fuerza mecánica, objetivo-dirigida denominada de *Bildungstrieb* (“fuerza del desarrollo”). Semejante fuerza, él decía, no era teórica, sino que podía demostrarse su existencia mediante experimentación. Una *hidra*, cuando es cortada, regenera sus regiones amputadas mediante la reorganización de los elementos existentes (véase cap. 18). Algunos de los propósitos de la fuerza organizadora pueden ser observados en funcionamiento, y esta fuerza era una propiedad del mismo organismo. Esta *Bildungstrieb* debía sin embargo ser heredada a través de las células germinales. Por esta razón, el desarrollo podía continuar a través de una fuerza predeterminada intrínseca que se hallaba en la materia del embrión (Cassirer 1950; Lenoir 1980). Por otra parte, se creía que esta fuerza era susceptible a cambios, como lo demostró la variante de caracol enroscado hacia la izquierda (donde los caracoles enroscados hacia la izquierda pueden producir progenies enroscadas hacia la derecha). En esta hipótesis, en donde el desarrollo epigenético es dirigido por instrucciones preformadas, no estamos lejos de la opinión de los biólogos modernos que sostienen que la mayoría de las instrucciones para formar un organismo está ya presente en la célula huevo.

Poniendo nombre a las partes: las capas germinales primarias y los órganos tempranos

El final del preformacionismo no se produjo hasta el año 1820, cuando una combinación de nuevas técnicas de tinción, de microscopios mejorados y de reformas institucionales en las universidades alemanas creó una revolución en la embriología descriptiva. Las nuevas técnicas permitieron a los microscopistas documentar la epigénesis de las estructuras anatómicas y las reformas institucionales proporcionaron público para estos informes y estudiantes para continuar el trabajo de sus profesores. Entre los más

talentosos de este nuevo grupo orientado hacia el uso del microscopio se encontraban tres amigos, nacido uno un año después del otro, todos ellos eran provenientes de la región Báltica y estudiaron en el norte de Alemania. Los trabajos de Christian Pander, Karl Ernst von Baer y Heinrich Rathke transformaron la embriología en una rama especializada de la ciencia.

Pander estudió el embrión de pollo por menos de dos años (antes de llegar a ser un paleontólogo), pero en aquellos 15 meses, descubrió las capas germinales,* tres regiones distintas del embrión que darán origen a sistemas de órganos específicos (véase fig. 1-1).

- El **ectodermo** genera la capa externa del embrión. Produce la capa superficial (epidermis) de la piel y también da origen al sistema nervioso.
- El **endodermo** que llega a ser la capa más interna del embrión y produce el epitelio del tubo digestivo y de sus órganos asociados (incluidos los pulmones).
- El **mesodermo** se sitúa intercalado entre el ectodermo y el endodermo. Genera la sangre, el corazón, los riñones, las gónadas, los huesos, los músculos y los tejidos conectivos.

Estas tres capas se encuentran en los embriones de todos los organismos **triploblásticos** (tres-capas). Algunos filos, como las poríferas (esponjas), los cnidarios (véase anémonas, *hidra*, medusa) y los ctenóforos (portadores de peines o nueces de mar) carecen de un verdadero mesodermo y se consideran animales **diploblásticos**.

Pander llevó a cabo además observaciones que inclinaron la balanza a favor de la epigénesis. Las capas germinales no formaban sus órganos independientemente (Pander 1817). En realidad, cada capa germinal “no es aún lo suficientemente independiente como para indicar lo que en verdad es, éstas necesitan todavía la ayuda de sus hermanas de viaje, y por lo tanto, aunque en realidad están designadas para diferentes fines, las tres se influyen colectivamente una con otra hasta que cada una de ellas ha alcanzado un nivel apropiado”. Pander había descubierto las interacciones de los tejidos que ahora denominamos **inducción**. Ningún tejido tiene el poder para construir órganos por sí mismo; éste debe interactuar con otros tejidos. (En el capítulo 6 se discutirán minuciosamente los principios de la inducción.) De este modo, Pander sentía que la preformación no podía ser verdadera, debido a que los órganos se originan a través de interacciones entre estructuras más simples.

La fama del libro de Pander se debe curiosamente a sus grabados; el artista, Eduard d’Alton, dibujó detalles para los cuales el vocabulario todavía no había sido inventado. En la actualidad podemos mirar esos dibujos y observar cinco regiones del cerebro embrionario del pollo, aunque estas regiones no habían sido aún definidas separadamente o no se habían dado sus nombres (véase fig. 1-2C; Churchill 1991). La capacidad para realizar observaciones precisas ha estado siempre entre las grandes habilidades de los embriólogos y en la actualidad los

*De la misma raíz que la germinación: del latín *germen*; significa “brote” o “esbozo”. Los nombres de las tres capas germinales son del griego: ectodermos de *ektos* (“afuera”) más *derma* (piel); mesodermo de *mesos* (“medio”) y endodermo de *endon* (“dentro”).



Fig. 1-3. Arcos faríngeos (también llamados arcos branquiales y arcos de las agallas) en el embrión de la salamandra *Ambystoma mexicanum*. El ectodermo superficial ha sido retirado para permitir la visualización fácil de estos arcos (resaltados) mientras se forman. (Fotografía cortesía de P. Falck y L. Olsson.)

biólogos del desarrollo modernos estudiando los patrones de expresión de genes están “descubriendo” regiones del embrión que fueron observadas por los embriólogos un siglo atrás.

Heinrich Rathke observaba el desarrollo de ranas, salamandras, peces, aves y mamíferos, y acentuó las semejanzas en el desarrollo de todos estos grupos vertebrados. Durante sus 40 años de investigación embriológica, describió en su primera época los **arcos faríngeos** de los vertebrados (fig. 1-3), que se convierten en el aparato branquial de los peces pero que en los mamíferos dan origen a la mandíbula y a los oídos (entre otras cosas, como se verá en la figura 1-14). Rathke describió la formación del cráneo de los vertebrados, y el origen de los sistemas reproductor, excretor y respiratorio; también estudió el desarrollo de los invertebrados, especialmente el cangrejo. En la actualidad él es conmemorado en el nombre de la “bolsa de Rathke”, el rudimento embrionario de la porción glandular de la hipófisis. Que él pudiera ver tal estructura usando las técnicas disponibles de aquella época es testimonio de su extraordinario poder de observación y de su mano constante.

Los cuatro principios de Karl Ernst von Baer

Karl Ernst von Baer amplió los estudios de Pander del embrión de pollo. Descubrió la **notocorda**, el cordón de mesodermo más dorsal que separa el embrión en una mitad derecha y otra izquierda y que instruye al ectodermo que se encuentra sobre ella para convertirse en el sistema nervioso (fig. 1-4). También descubrió el gameto femenino de mamíferos (observó el ovocito dentro del ovario), aquella célula buscada durante largo tiempo que cada uno creía que existía pero que nadie había visto aún.*

* Von Baer apenas podía creer que él finalmente lo había encontrado cuando muchos otros –Harvey, de Graaf, von Haller, Prevost, Dumas y aun Purkinje– habían fallado. “Retrocedí como si fuera alcanzado por un rayo... Tuve que intentar relajarme por un momento antes de que pudiera tomar suficiente coraje para mirar otra vez, ya que tenía miedo porque un fantasma me había asustado. ¿No es extraño que una visión que es esperada, y que en efecto se esperaba, puede ser aterradora cuando ésta eventualmente se materializa?”

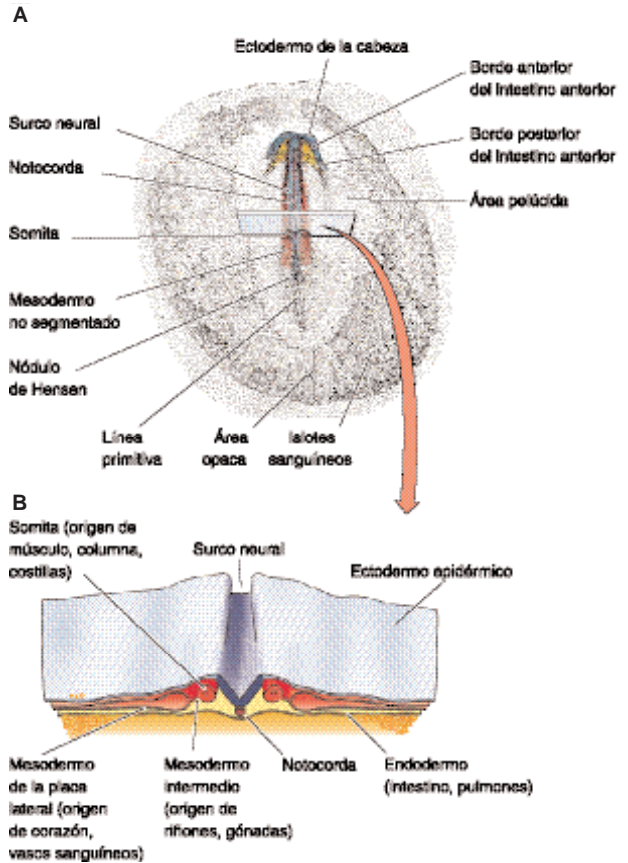


Fig. 1-4. Notocorda en el embrión de pollo. A. Vista dorsal de un embrión de pollo de 24 horas. B. Una sección transversal a través del tronco muestra la notocorda y el tubo neural en desarrollo. Comparando las figuras 1-2 y 1-4 pueden observarse cambios significativos entre los días 1, 2 y 3 del huevo de pollo en incubación. (A, según Patten 1951.)

En 1828, von Baer relató: “Tengo dos embriones pequeños conservados en alcohol, que olvidé de etiquetar. En este momento soy incapaz de determinar el género al que pertenecen. Ellos podrían ser lagartos, aves pequeñas o aún mamíferos.” La figura 1-5 permite apreciar su dilema. Todos los embriones de vertebrados (peces, reptiles, anfibios, aves y mamíferos) comienzan con una estructura básicamente similar. A partir de su detallado estudio del desarrollo del pollo y su comparación del embrión de pollo con los embriones de otros vertebrados, von Baer derivó en cuatro generalizaciones. Actualmente a menudo referidas como “las leyes de von Baer”, ellas se exponen aquí con algunos ejemplos de vertebrados.

1. Las características generales de un grupo más grande de animales aparecen antes en el desarrollo que aquellas características especializadas de un grupo más pequeño. Todos los vertebrados en desarrollo parecen ser muy similares poco tiempo después de la gastrulación. Solo posteriormente en el desarrollo emergen las características especiales de clase, orden y finalmente especie. Todos los embriones de vertebrados tienen arcos branquiales, notocorda, médula espinal y riñones primitivos.

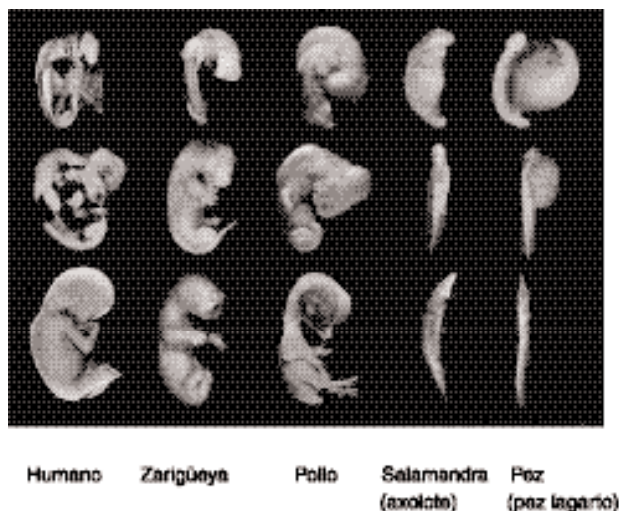


Fig. 1-5. Las similitudes y diferencias entre diversos embriones de vertebrados tal como avanzan a través del desarrollo. Cada uno de ellos comienza con una estructura básicamente similar, aunque adquieren esta estructura a diferentes edades y tamaños. A medida que se desarrollan se parecen menos entre sí. (Adaptado de Richardson y col. 1998; fotografía cortesía de M. Richardson.)

2. **Los caracteres menos generales se desarrollan a partir de los más generales, hasta que finalmente aparecen los más especializados.** Todos los vertebrados tienen inicialmente el mismo tipo de piel. Solo posteriormente la piel desarrolla escamas en los peces, escamas en los reptiles, plumas en las aves, o el pelo, garras y uñas de mamíferos. Del mismo modo, el desarrollo temprano del miembro es esencialmente el mismo en todos los vertebrados. Solo posteriormente se hacen evidentes las diferencias entre patas (piernas), alas y brazos.*
3. **El embrión de una especie dada, en lugar de pasar por los estados adultos de los animales inferiores, se aparta cada vez más de ellos.†** Las hendiduras viscerales de aves y mamíferos embrionarios, en detalles, no tienen semejanzas con las hendiduras branquiales de los peces adultos. En su lugar, ellas se asemejan a las hendiduras viscerales de los *embriones* de peces y de otros *embriones* de vertebrados. Mientras que el pez preserva y transforma estas hendiduras en verdaderas hendiduras branquiales, los mamíferos las convierten en estructuras tales como la trompa de Eustaquio (entre el oído y la nasofaringe).

* *Nota del traductor:* los términos pata (pierna) o brazo responden a una descripción general de lo que podría ser considerado como una expresión similar a la de miembro inferior y superior respectivamente (para el caso del ser humano). En términos anatómicos más precisos el miembro superior se divide en las regiones de la cintura escapular, brazo, antebrazo y mano; el miembro inferior se divide en las regiones de la cintura pelviana, muslo, pierna y pie.

† Von Baer formuló estas generalizaciones antes de la teoría de la evolución de Darwin. “Los animales más inferiores” serían aquellos que aparecieron más temprano en la historia de la vida.

4. **Por lo tanto, el embrión temprano de un animal superior nunca se parece a un animal inferior, tan solo tendrá semejanzas con su embriones tempranos.** Los embriones humanos nunca pasan a través de estados equivalentes a un pez o ave adulto. Más precisamente, los embriones humanos inicialmente comparten características en común con los embriones de peces y aves. Posteriormente, los mamíferos y otros embriones divergen, sin pasar ninguno de ellos a través de los estados de los otros.

Von Baer también reconoció que hay un patrón común en el desarrollo de todos los vertebrados: las tres capas germinales dan origen a los diferentes órganos, y el origen de estos órganos es constante si el organismo es un pez, una rana o un pollo.

SITIO WEB 1.1 La recepción de los principios de von Baer (The reception of von Baer's principles). La aceptación de los principios de von Baer y su interpretación han variado enormemente en los últimos cien años. La evidencia reciente sugiere que un investigador importante de 1800 incluso fabricó datos cuando su propia teoría fue contra estos postulados.

Mapa de destino del embrión

Hacia fines de la década de 1800, la célula había sido demostrada de manera concluyente para ser la base de la anatomía y de la fisiología. Los embriólogos comenzaron también a basar su campo en la célula. Uno de los programas más importantes de la embriología descriptiva llegó a ser el trazado de **linajes celulares**: siguiendo células individuales para observar lo que ellas llegan a ser. En muchos organismos, no es posible una resolución tan fina, pero se pueden marcar grupos de células para ver en qué área del embrión llegarán a formar parte. Reuniendo todos estos estudios es posible construir un **mapa de destino**. Estos diagramas “trazan un mapa” de la estructura larval o adulta sobre la región del embrión a partir de la cual fueron obtenidos los datos. Los mapas de destino constituyen las bases de la embriología experimental, debido a que proporcionan a los investigadores la información sobre qué partes del embrión normalmente llegan a ser un determinado tipo de estructura larval o adulta. Los mapas de destino de algunos embriones en el estado de gástrula temprana se muestran en la figura 1-6. Los mapas de destino han sido generados de varios modos.

OBSERVACIÓN DE EMBRIONES VIVOS. En algunos invertebrados, los embriones son transparentes, tienen relativamente pocas células y las células hijas se mantienen muy cercanas entre sí. En tales casos, es posible en realidad mirar a través del microscopio y trazar los descendientes de una célula específica en los órganos que ella genera. Este tipo de estudios fue realizado cerca de un siglo atrás por Edwin G. Conklin. En uno de estos estudios, él tomó huevos del tunicado *Styela partita*, una ascidia que reside en las aguas de la costa de Massachusetts, y siguió pacientemente el destino de cada célula del embrión hasta que se diferenciaban en

estructuras específicas (fig. 1-7, Conklin 1905). Él fue ayudado en ese esfuerzo por la singularidad del huevo de *Styela*, en el cual las diferentes células contienen distintos pigmentos. Por ejemplo, las células formadoras de músculo siempre tienen un color amarillo. El mapa de destino de Conklin fue confirmado mediante experimentos de extirpación de células. La eliminación de la célula B4.1 (que de acuerdo con el mapa debería producir todos los músculos de la cola), por ejemplo, resultó en la ausencia de los músculos de la cola (Reverberi y Minganti 1946).

SITIO WEB 1.2 Arte y ciencia de Conklin (Conklin's art and science). Las láminas de la destacada publicación de Conklin de 1905 se encuentran en línea. Mirándolas se puede ver la precisión de sus observaciones y de cómo construyó su mapa de destino de los embriones de tunicado.

VADE MECUM² El microscopio compuesto (The compound microscope). El microscopio compuesto ha sido la herramienta crítica de los anatomistas del desarrollo. La maestría de las técnicas de microscopía permite ingresar en el mundo de la forma y del modelado.

[Hacer clic sobre Microscope]

MARCA DE COLORANTE VITAL. La mayoría de los embriones no son demasiado complacientes en tener células de colores diferentes. Tampoco todos los embriones tienen pocas células como los tunicados. En los primeros años del siglo xx, Vogt (1929) rastreó el destino de diferentes áreas del huevo de anfibio al poner colorantes vitales sobre la región de interés. Los colorantes vitales teñirán las células sin matarlas. Mezcló el colorante con agar y esparció el agar sobre un portaobjetos de microscopio para secarlo. Los extremos del agar coloreados serán muy delgados. Cortó finas rodajas a partir de estos extremos y las colocó sobre un embrión de rana. Posteriormente a la tinción de las células por el colorante, las rodajas de agar fueron retiradas y se pudieron seguir los movimientos celulares dentro del embrión (fig. 1-8).

COLORANTES FLUORESCENTES Y MARCA RADIOACTIVA. Una variante de la técnica de marcación con colorante es hacer a un área del embrión radiactiva. Para ello, en general se hace crecer a un embrión donante en una solución con timidina radiactiva. Esta base podría ser incorporada en el DNA de las células del embrión que se hallan en división. A un segundo embrión (el embrión huésped) se lo hace crecer bajo condiciones normales. La región de interés es eliminada en el embrión huésped y reemplazada por un injerto radiactivo obtenido a partir del embrión donante. Luego de un tiempo, el embrión huésped es cortado para microscopía. Las células que son radiactivas serán las descendientes de las células del injerto, y pueden ser distinguidas mediante **radioautografía**. Los portaobjetos de microscopio fijados que contienen la sección son bañados en una emulsión fotográfica. Los electrones de alta energía de la timidina radiactiva reducirán los iones

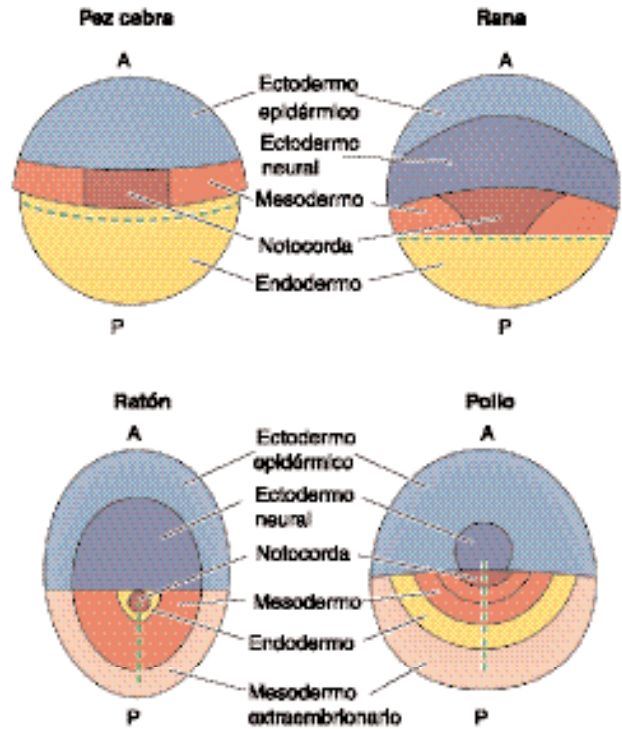


Fig. 1-6. Mapas de destino de diferentes clases de vertebrados en el estado de gástrula temprana. Todas son vistas superficiales dorsales (mirando "hacia abajo" lo que será en el embrión su dorso). A pesar de las diferentes apariencias de estos animales adultos, sus mapas de destinos muestran muchas semejanzas entre los embriones. Las células que formarán la notocorda ocupan una posición dorsal central, mientras que los precursores del sistema neural se encuentran inmediatamente anterior a ésta. El ectodermo neural está rodeado por menos ectodermo dorsal, el cual formará la epidermis de la piel. A indica el extremo anterior del embrión; P, el extremo posterior. La línea de puntos verde indica el sitio de invaginación; el camino que las células seguirán cuando migren desde el exterior al interior del embrión.

de plata en la emulsión (tal como la luz). El resultado es un grupo de granos de plata oscuros directamente sobre la región radiactiva. De este modo, ha sido determinado el destino de las diferentes regiones del embrión de pollo (Rosenquist 1966).

Uno de los problemas con los colorantes vitales y los marcadores radiactivos es que como se diluyen en cada división celular, se vuelve dificultosa su detección. Una opción para resolver este problema es el uso de marcadores fluorescentes que son tan intensos que una vez inyectados en las células individuales pueden ser detectados todavía en la progenie de estas células a lo largo de muchas divisiones posteriores. Dextrán conjugado con fluoresceína, por ejemplo, puede ser inyectado en una sola célula de un embrión temprano, y los descendientes de esta célula pueden ser vistos mediante el examen del embrión bajo luz ultravioleta (fig. 1-9). Más recientemente, *dil*, una poderosa molécula fluorescente que se incorpora en los lípidos de la membrana, también ha sido utilizada para seguir el destino de las células y de su progenie.

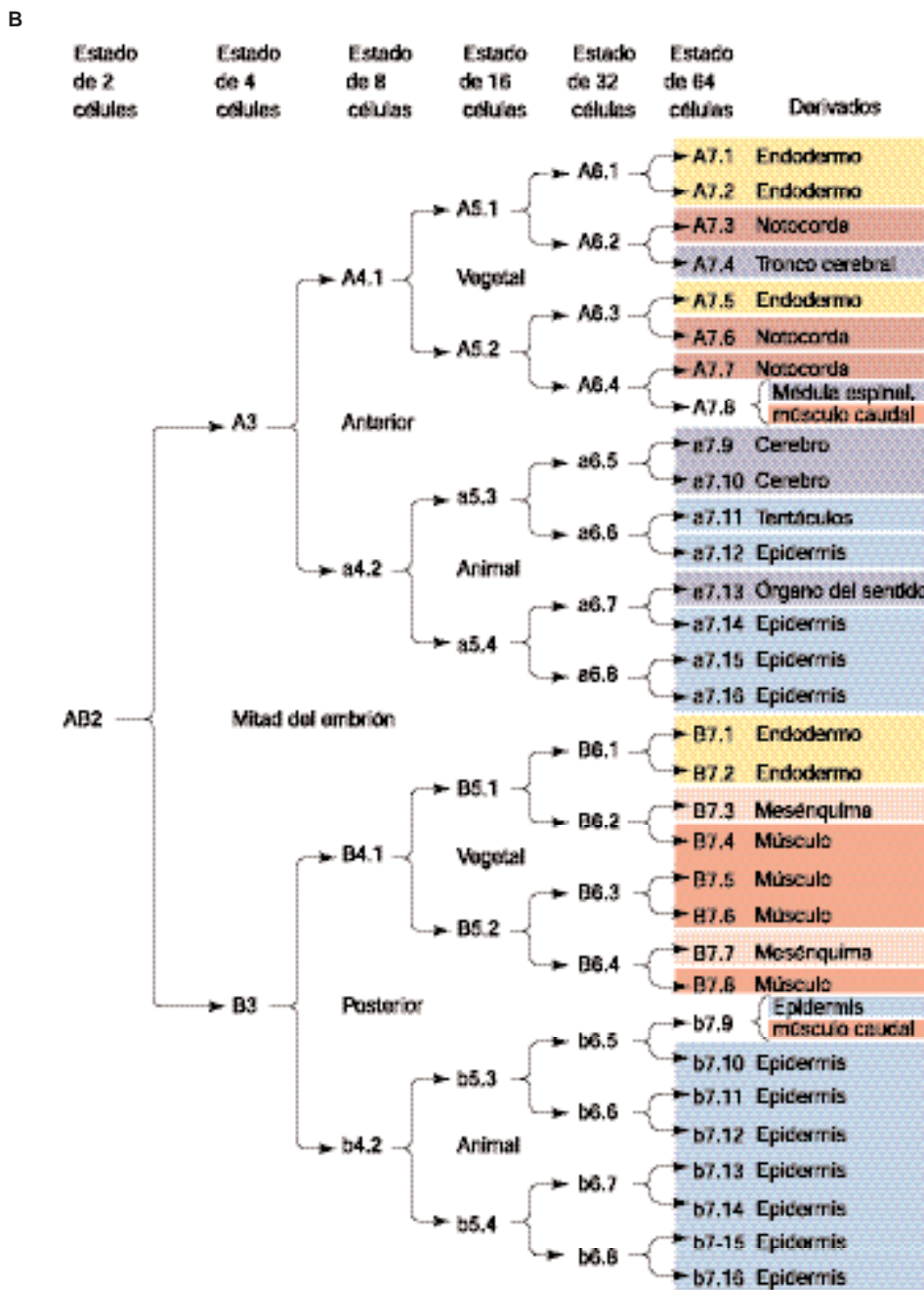
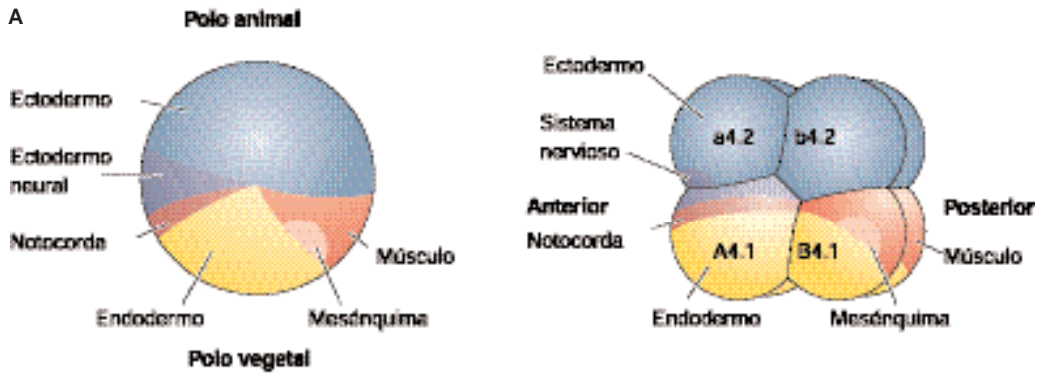
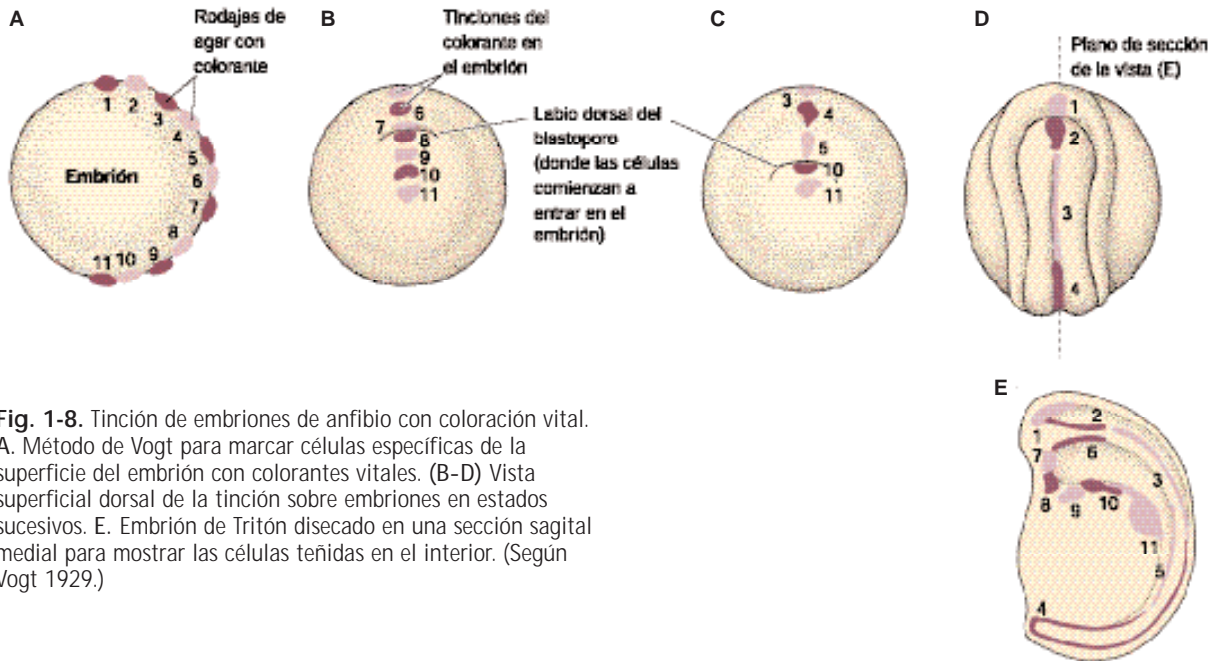


Fig. 1-7. Mapa de destino de un embrión de tunicado. A. El embrión de 1 célula (izquierda), mostrado poco antes de la primera división celular, indicándose el destino de las regiones citoplasmáticas. El embrión de 8 células sobre la derecha muestra estas regiones luego de tres divisiones celulares. B. Una versión lineal del mapa de destino, muestra los destinos de cada una de las células del embrión. Durante todo este libro usaremos la convención de colores de la anatomía del desarrollo: azul para el ectodermo, rojo para el mesodermo y amarillo para el endodermo. (A, según Nishida 1987 y Reverberi y Minganti 1946; B, según Conklin 1905 y Nishida 1987.)



MARCA GENÉTICA. Un método permanente de marcación de células y de seguimiento de sus destinos es la creación de embriones mosaico que tendrán diferentes constituciones genéticas. Uno de los mejores ejemplos de esta técnica es la construcción de **embriones quiméricos** que consiste, por ejemplo, en un injerto de células de codorniz dentro de un embrión de pollo. El pollo y la codorniz se desarrollan de un modo muy similar (especialmente durante el desarrollo embrionario temprano),

y un injerto de células de la codorniz se integrará en un embrión de pollo y participará en la construcción de varios órganos. El reemplazo de las células del pollo por las células de la codorniz puede realizarse en un embrión mientras éste se encuentre todavía en el interior del huevo, y el pollo que nacerá tendrá células de la codorniz en sitios específicos, dependiendo de dónde fue colocado el injerto. Las células de la codorniz difieren de las del pollo en dos aspectos importantes. En primer lugar, la

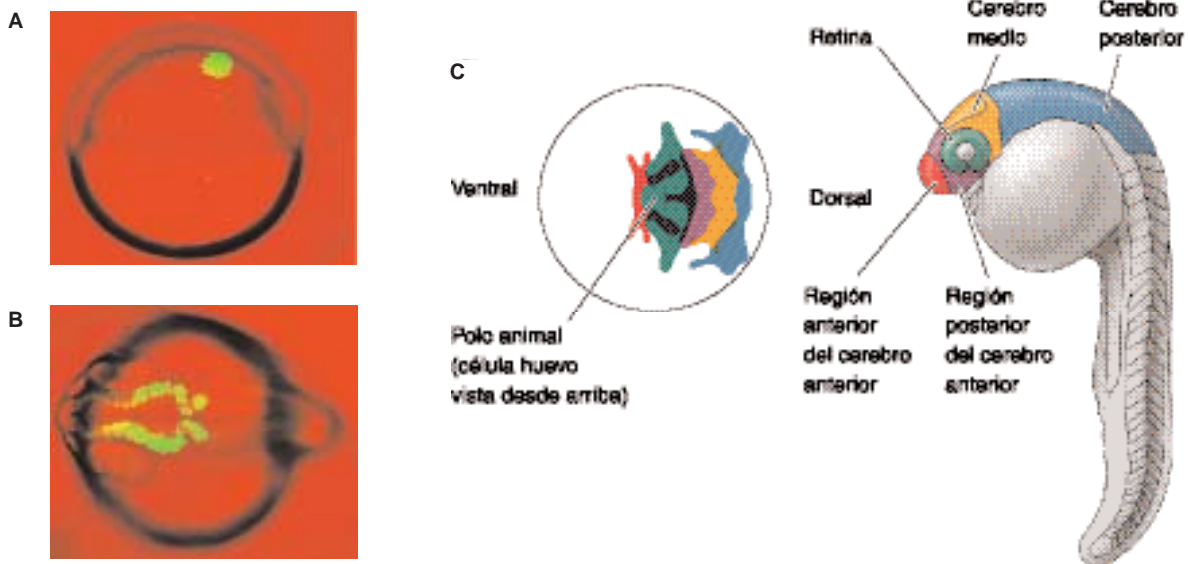


Fig. 1-9. Mapa de destino utilizando una tinción fluorescente. A. Células específicas de un embrión de pez cebra fueron inyectadas con un marcador fluorescente que no podrá difundirse desde las células. El marcador fue activado luego mediante láser en una pequeña región (alrededor de 5 células) del embrión en estado de segmentación tardío. B. Luego del inicio de la formación del sistema nervioso, las células que expresaban activamente el marcador fueron visualizadas mediante luz fluorescente. La tinción fluorescente es observada en células específicas que generan el cerebro anterior y el cerebro medio. C. Mapa de destino del sistema nervioso central del pez cebra. El marcador fue inyectado dentro de las células 6 horas después de la fecundación (izquierda) y el resultado es un código de colores sobre el pez nacido (derecha). Los colores superpuestos indican que las células desde estas regiones del embrión de 6 horas contribuyen a dos o más regiones. (A, B de Kozlowski y col. 1998; fotografía cortesía de E. Weinberg. C, según Woo y Fraser 1995.)

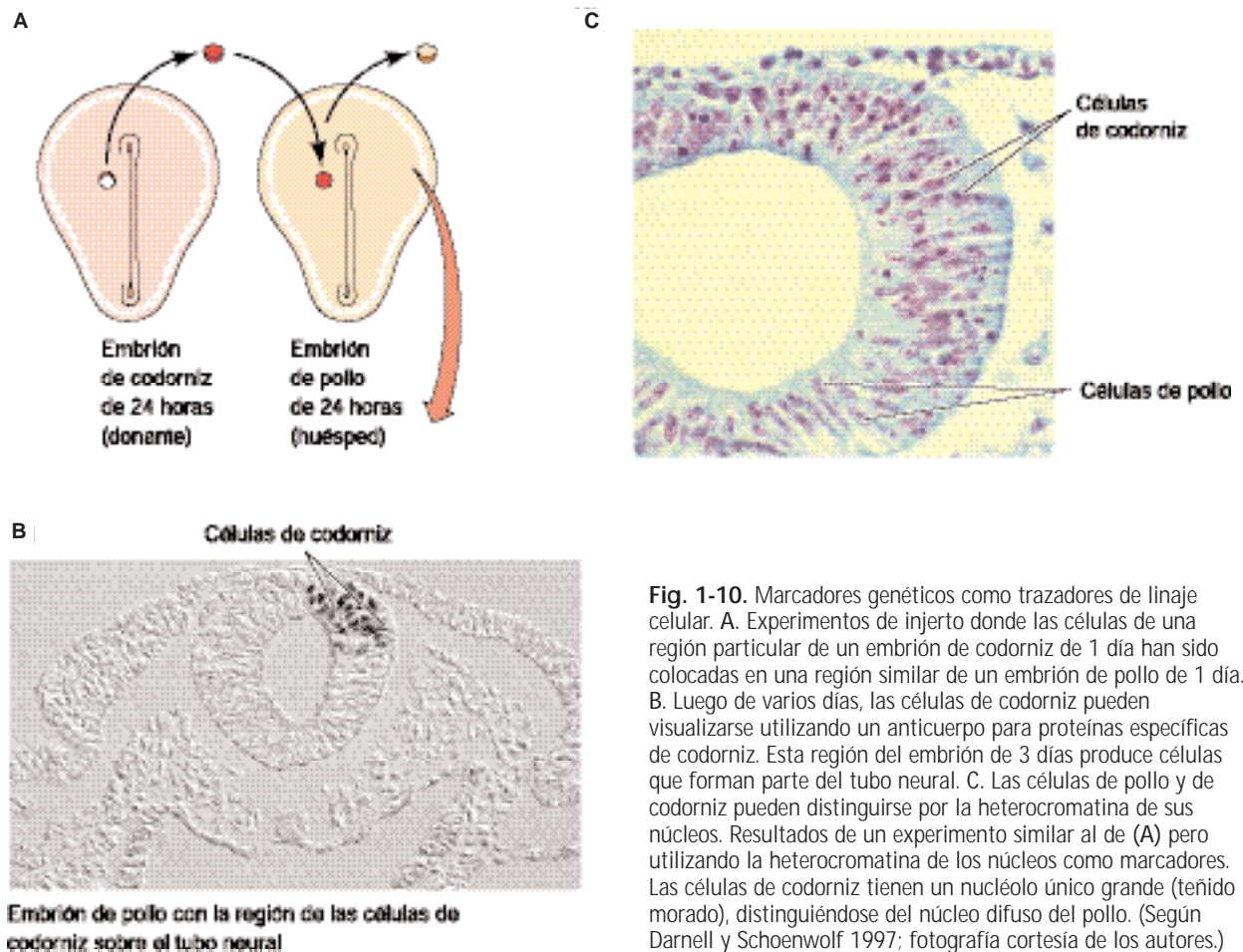


Fig. 1-10. Marcadores genéticos como trazadores de linaje celular. A. Experimentos de injerto donde las células de una región particular de un embrión de codorniz de 1 día han sido colocadas en una región similar de un embrión de pollo de 1 día. B. Luego de varios días, las células de codorniz pueden visualizarse utilizando un anticuerpo para proteínas específicas de codorniz. Esta región del embrión de 3 días produce células que forman parte del tubo neural. C. Las células de pollo y de codorniz pueden distinguirse por la heterocromatina de sus núcleos. Resultados de un experimento similar al de (A) pero utilizando la heterocromatina de los núcleos como marcadores. Las células de codorniz tienen un nucléolo único grande (teñido morado), distinguiéndose del núcleo difuso del pollo. (Según Darnell y Schoenwolf 1997; fotografía cortesía de los autores.)

heterocromatina de la codorniz en el núcleo está concentrada alrededor del nucléolo, haciendo que el núcleo de la codorniz sea fácilmente distinguible del núcleo del pollo. En segundo lugar, hay antígenos específicos de célula que son específicos de codorniz y que pueden utilizarse para encontrar células individuales de la codorniz, aun si ellas están en una población amplia de las células del pollo. De este modo, se han obtenido excelentes mapas de las estructuras del cerebro del pollo y del sistema esquelético (fig. 1-10; Le Douarin 1969; Le Douarin and Teillet 1973).

SITIO WEB 1.3 La Dra. Nicole Le Douarin y las quimeras pollo-codorniz (Dr. Nicole Le Douarin and chick-quail chimeras). Somos afortunados en presentar aquí una película realizada por la Dra. Le Douarin sobre sus injertos pollo-codorniz. Usted podrá ver cómo en realidad se hacen estos injertos.

VADE MECUM² Histotécnicas (Histotechniques). La mayoría de las células debe ser teñida con la finalidad de poder verla; diversos colorantes tiñen diferentes tipos de moléculas. Aquí se dan las instrucciones sobre tinción de células para observar estructuras específicas (tales como el núcleo). [Hacer clic sobre Histotechniques]

Migración celular

Una de las contribuciones más importantes de los mapas de destino ha sido la demostración de una extensa migración celular durante el desarrollo. Mary Rawles (1940) demostró que las células pigmentadas (**melanocitos**) del pollo se originaban en la **cresta neural**, una banda transitoria de células que une el tubo neural con la epidermis. Cuando trasplantó pequeñas regiones de tejido que contenían cresta neural a partir de una estirpe pigmentada de pollos, a una posición semejante en embriones de una estirpe no pigmentada de pollos, las células pigmentadas en migración entraban en la epidermis y posteriormente lo hacían en las plumas (fig. 1-11A). Ris (1941) utilizó una técnica similar para mostrar que mientras casi todo el pigmento externo del embrión de pollo provenía de la migración de las células de la cresta neural, el pigmento de la retina era formado en la retina misma y no era dependiente de la migración de células de la cresta neural. Mediante la utilización de técnicas de marcación radiactiva, Weston (1963) demostró que la migración de las células de la cresta neural da origen a los melanocitos, así como a las neuronas periféricas y a la médula suprarrenal secretora de epinefrina (adrenalina) (fig. 1-11B,C). Este patrón fue confirmado en híbridos pollo-codorniz, en el que las células de la cresta neural de la codorniz produjeron su propio pigmento y patrón en las plumas del pollo. Más recientemente, la

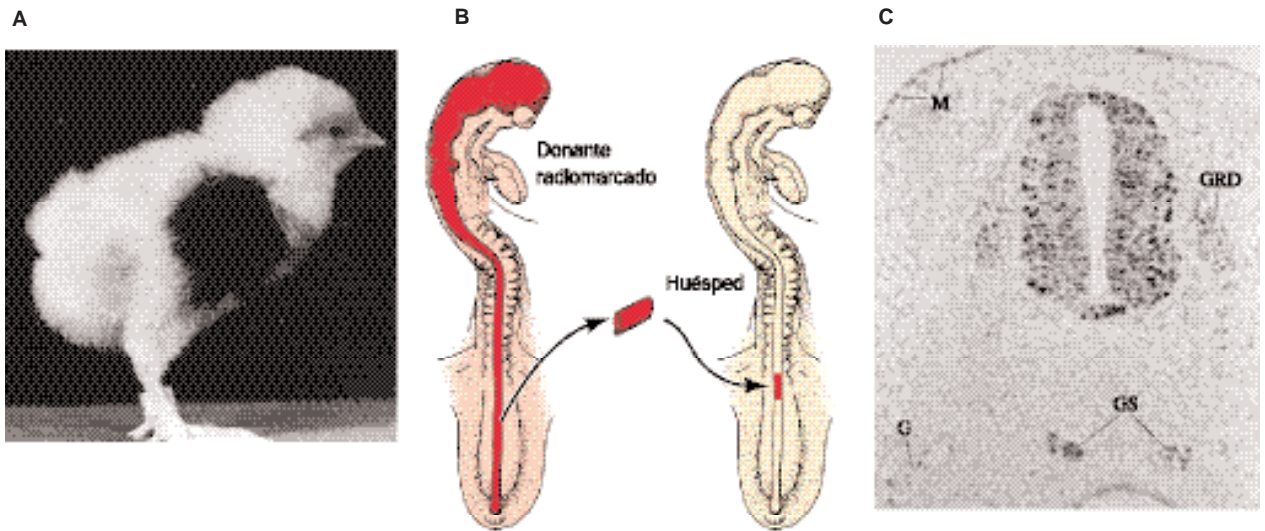


Fig. 1-11. Migración de las células de la cresta neural. A. Pollo obtenido como resultado del trasplante de la cresta neural de la región del tronco desde un embrión de una estirpe pigmentada de pollos hacia una región semejante de un embrión de una estirpe no pigmentada. Las células de la cresta neural que dan origen al pigmento han migrado hacia la epidermis del ala y de las plumas. B. Técnica para seguir a las células de la cresta neural utilizando tejido radiactivo. C. Radioautografía que muestra las localizaciones de las células de la cresta neural que han migrado desde las células donantes radiactivas. Estas células forman melanocitos formadores de pigmento (M), células de los ganglios neurales simpáticos (GS), células de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) y células gliales (G). (A, fotografía original de los archivos de B. H. Willier; B, según Weston 1963; C cortesía de J. Weston.)

marca con colorantes fluorescentes ha permitido seguir el movimiento individual de las células de la cresta neural cuando ellas forman los linajes pigmentario, surprenal y neuronal (véase cap. 13).

Además del desplazamiento de las células pigmentadas, otra migración a gran escala incluye la que realizan las células germinales primordiales (que migran a partir de células del saco vitelino hacia las gónadas y forman el espermatozoide o el gameto femenino) y la de los precursores celulares sanguíneos (que en los vertebrados pasan por varias migraciones para colonizar el hígado y la médula ósea).

Embriología evolutiva

La teoría de la evolución de Charles Darwin reestructuró la embriología comparada y le dio un nuevo enfoque. Luego de la lectura del resumen de Johannes Müller acerca de las leyes de von Baer en 1842, Darwin vio que las semejanzas embrionarias podrían constituir un argumento muy fuerte a favor de las relaciones genéticas de los diferentes grupos de animales. “La comunidad de estructura embrionaria revela la comunidad de origen,” él concluiría en su obra *Sobre el origen de las especies* en 1859.

No obstante antes de Darwin, las formas larvales habían sido usadas para la clasificación taxonómica. J. V. Thompson, por ejemplo, había demostrado que las larvas de percebes eran casi idénticas a las larvas de cangrejos, y por esta razón consideró a los percebes como artrópodos, no como moluscos (fig. 1-12; Winsor 1969). Darwin, un experto sobre la taxonomía de los percebes, celebró este hallazgo: “Incluso el ilustre Cuvier no había percibido que el percebe es un crustá-

ceo, pero una mirada a esta larva nos muestra a ésta de una manera inequívoca”. La interpretación evolutiva de las leyes de von Baer por Darwin estableció un paradigma que fue seguido durante muchas décadas, concretamente, las relaciones entre los grupos pueden ser descubiertas mediante el hallazgo de formas embrionarias o larvales comunes. Kowalevsky (1871) haría un descubrimiento similar (publicado en el libro de Darwin *El ascendiente del hombre*, 1874) en el que las larvas de tunicados tienen notocorda y bolsas faríngeas, y que ellas forman su tubo neural y otros órganos de un modo muy similar al del primitivo cordado *Anfioxo*. Los tunicados, otro enigma en los esquemas de clasificación (anteriormente colocados, junto con los percebes, entre los moluscos), encontraron de este modo un lugar entre los cordados.

Darwin además observó que los organismos embrionarios a veces generan estructuras que son inapropiadas para su forma adulta, pero que muestra sus relaciones con otros animales. Él indicó la existencia de ojos en los embriones de topo, rudimentos pélvicos en los embriones de víboras y dientes en los embriones de ballenas barbadas.

Darwin también sostuvo que las adaptaciones que se alejan “del tipo” y permiten a un organismo sobrevivir en su ambiente específico se desarrollan posteriormente en el embrión.* Observó que las diferencias

* Sin embargo, como fue observado en primer lugar por Weismann (1875), las larvas deben tener sus propias adaptaciones que les ayuden a sobrevivir. La mariposa de virrey adulta imita a la mariposa de monarca, pero la oruga de virrey no imita a la bella larva de monarca. En su lugar, la larva de virrey evita ser descubierta al parecerse a los excrementos de las aves (Begon y col. 1986).

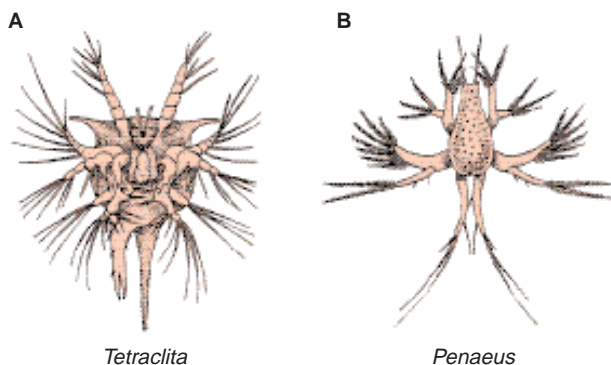


Fig. 1-12. Larvas nauplius de A. un percebe (*Tetraclita*, visto en su lado ventral) y B. de un camarón (*Penaeus*, visto en su lado dorsal). El camarón y el percebe comparten un estado larval similar a pesar de su radical divergencia en el desarrollo tardío. (Según Müller 1864.)

entre especies dentro de un género se hacen mayores cuando persisten en el desarrollo, tal como fue predicho por las leyes de von Baer. Debido a esto, Darwin reconoció dos modos de ver el “origen con modificación”. Uno podría hacer énfasis sobre el origen común al señalar las semejanzas embrionarias entre dos o más grupos de animales, o uno podría resaltar las modificaciones por las que se muestra cómo el desarrollo fue alterado para producir estructuras que permitían a los animales adaptarse a una condición en particular.

Homologías embrionarias

Una de las distinciones más importantes hecha por los embriólogos evolutivos era la diferencia entre analogía y homología. Ambos términos se refieren a estructuras que parecen ser similares. Las estructuras **homólogas** son aquellos órganos cuyas semejanzas subyacentes son el resultado de haber sido derivados a partir de una estructura ancestral común. Por ejemplo, el ala de un ave y la extremidad anterior de un ser humano son homólogas. Además, sus respectivas regiones son homólogas (fig. 1-13). Las estructuras **análogas** son aquellas cuyas semejanzas se deben a que llevan a cabo una función similar, en lugar de ser derivadas a partir de un ancestro común. Por ejemplo, el ala de una mariposa y el ala de un ave son análogas; los dos tipos de alas comparten una función común (y por esta razón se denominan alas), pero el ala del ave y el ala del insecto no se originaron a partir de una estructura ancestral original común que se convirtió, modificada por la evolución, en las alas del ave y en las de la mariposa.*

* *Nota del traductor:* los tetrápodos se caracterizan por poseer cuatro extremidades, dos anteriores y dos posteriores. La denominación que reciben las extremidades con respecto a su posición espacial se refiere a la posición que ocupan con relación al eje longitudinal de estos organismos. En el caso del ser humano suelen recibir la denominación de extremidades superiores e inferiores respectivamente (anatomistas) basado en la bipedestación característica y en la posición erecta que éstos adoptan. Para el caso de este texto se utilizará el concepto de extremidad anterior y posterior ya que resulta de mayor utilidad para la comprensión de los conceptos que serán abordados.

Las homologías deben ser hechas cuidadosamente y deben referirse siempre al nivel de organización comparado. Por ejemplo, el ala de un ave y el ala de un murciélago son homólogas como extremidades anteriores, pero no como alas. En otras palabras, comparten una estructura subyacente común de huesos de la extremidad anterior, debido a que las aves y los mamíferos comparten un ancestro común. Sin embargo, el ala del ave se desarrolló de manera independiente del ala del murciélago. Los murciélagos descienden de una larga línea de mamíferos sin alas, y la estructura del ala del murciélago es marcadamente diferente de la del ave.

Uno de los casos más celebrados de las homologías embrionarias es la del cartílago branquial del pez, la mandíbula (maxilar) del reptil y el oído medio del mamífero (revisión en Gould 1990). En todos los vertebrados mandibulados, incluidos los peces, el primer arco faríngeo genera el aparato mandibular (maxilar). Las células de la cresta neural de este arco migran para formar el cartílago de Meckel, el precursor de la mandíbula (véase fig. 1-3). En los anfibios, reptiles y aves, la porción posterior de este cartílago forma el hueso cuadrado del maxilar superior y el hueso articular del maxilar inferior. Estos huesos se conectan entre sí y están involucrados en articular los maxilares superior e inferior. Sin embargo, en los mamíferos, esta articulación se produce en otra región (huesos escamoso y dentario), “liberando” así a estos elementos óseos para adquirir nuevas funciones.

El hueso cuadrado del maxilar superior de los reptiles evolucionó hasta el hueso del yunque del oído medio y el hueso articular del maxilar inferior de los reptiles llegó a ser nuestro martillo (Goodrich 1930; Wang y col. 2001). Este último proceso fue descrito inicialmente por Reichert en 1837, cuando observó en el embrión de cerdo que la mandíbula (hueso mandibular) se osificaba sobre el lado del cartílago de Meckel, mientras que la región posterior del cartílago de Meckel se osificaba, separándose del resto del cartílago, y entrando en la región del oído medio para llegar a ser el martillo (fig. 1-14).

Pero la historia no termina aquí. La porción superior del segundo arco embrionario en el que se apoyaba la branquia llegó a ser el hueso hiomandibular de los peces mandibulados. Este elemento sostiene el cráneo y une la mandíbula al cráneo (fig. 1-14A). Como los vertebrados se mueven sobre la tierra, tienen un nuevo problema: cómo oír en un medio tan delgado como el aire. El hueso hiomandibular casualmente está cerca de la cápsula ótica (oído) y el material óseo es excelente para transmitir sonidos. Debido a esto, mientras todavía funciona como una estructura de soporte del cráneo, el hueso hiomandibular de los primeros anfibios también comenzó funcionando como un transductor de sonidos (Clack 1989). Como los vertebrados terrestres alteraron su locomoción, estructura mandibular y postura, el cráneo llegó a estar firmemente unido al resto de la cabeza y no necesitó el soporte hiomandibular. El hueso hiomandibular pareció luego haberse especializado en el hueso del estribo del oído medio. La que había sido una función secundaria del hueso llegó a ser una función primaria.

Por esta razón, los huesos del oído medio de los mamíferos son homólogos al maxilar inferior posterior de los reptiles y a los arcos branquiales de los peces agnatos. En el capítulo 22 se detallará la información más reciente con respecto a la relación entre el desarrollo y la evolución.

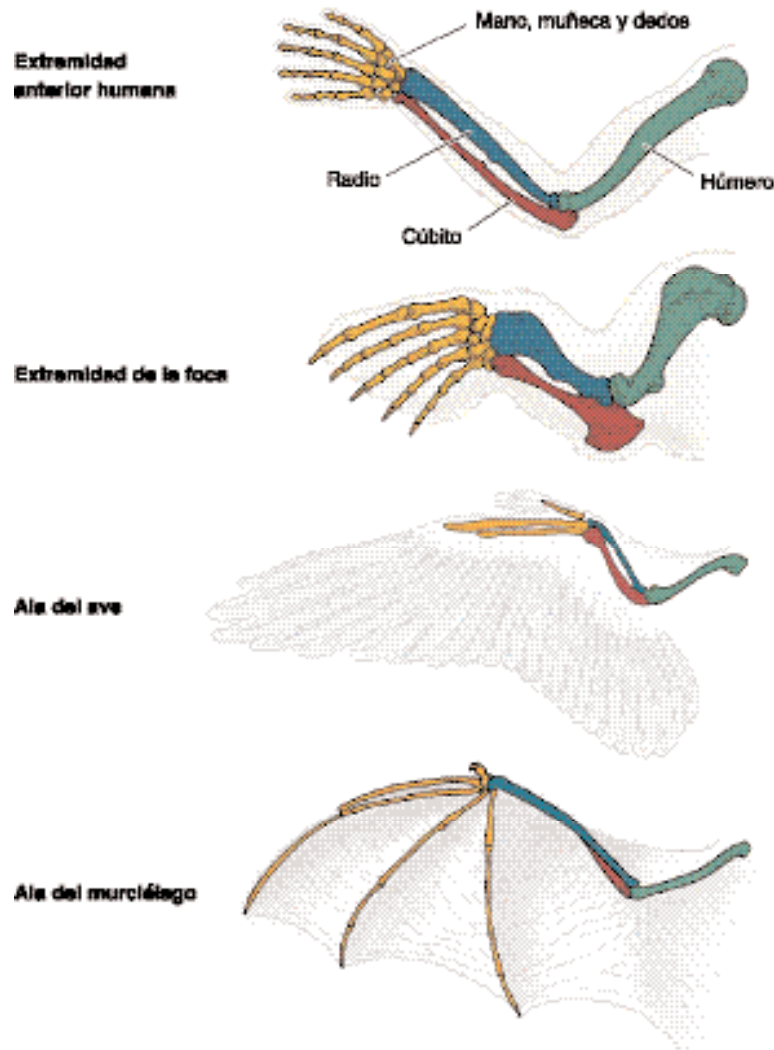


Fig. 1-13. Homologías de estructura entre un brazo humano, un extremo anterior de foca, un ala de ave y un ala de murciélago; las estructuras homólogas de soporte se muestran en el mismo color. Los cuatro son homólogos como extremidades anteriores y fueron derivados de un ancestro tetrápodo común. Las adaptaciones de las extremidades anteriores del ave y del murciélago para volar, sin embargo, evolucionaron independientemente una de otra, después que dos linajes divergieron de su ancestro común. Por lo tanto, como alas no son homólogas, pero sí análogas.

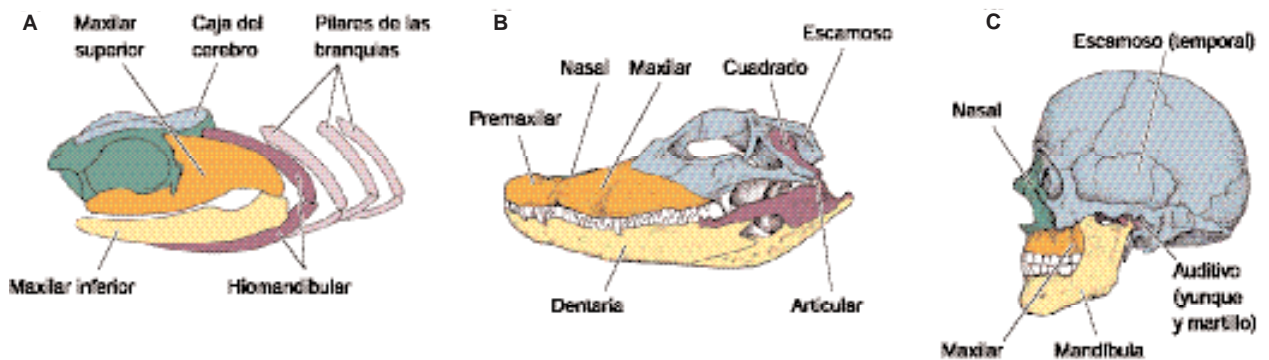


Fig. 1-14. Estructura de la mandíbula en el pez, reptil y mamífero. A. Homologías de mandíbulas y arcos branquiales tal como se ven en el cráneo de tiburón paleozoico *Cobedelus aculeatus*. B. Vista lateral de un cráneo de caimán. La porción articular de la mandíbula inferior articula con el hueso cuadrado del cráneo. C. Vista lateral del cráneo humano, que muestra la unión de la mandíbula inferior con la región escamosa (temporal) del cráneo. En los mamíferos, el hueso cuadrado se vuelve interno para formar el yunque del oído medio. El hueso articular retiene su contacto con el cuadrado, transformándose en el martillo del oído medio. (A, según Zangerl y Williams 1975.)

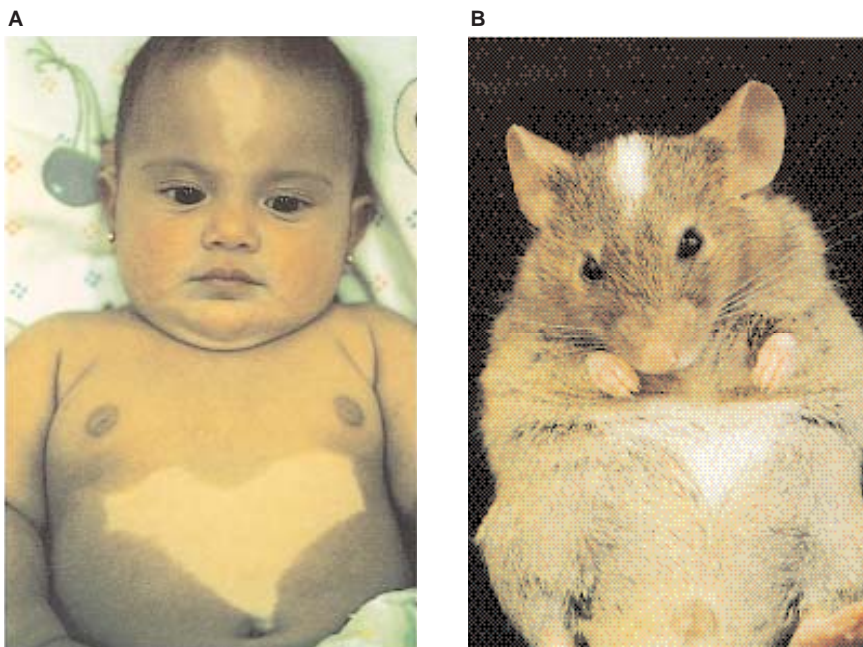


Fig. 1-15. Anomalías del desarrollo provocadas por mutación genética. A. Piebaldismo en un niño. Esta condición producida genéticamente genera esterilidad, anemia y regiones poco pigmentadas de la piel y el pelo, junto con un defectuoso desarrollo de las neuronas del intestino y el oído. El piebaldismo es causado por una mutación en el gen *KIT*. La proteína Kit es esencial para la proliferación y migración de las células de la cresta neural, precursores de la célula germinal y precursores de las células sanguíneas. B. Ratón piebaldico con una mutación en el gen *Kit*. Los ratones proporcionan importantes modelos para estudiar las enfermedades del desarrollo de los seres humanos. (Fotografía cortesía de R. A. Fleischman.)

Embriología médica y teratología

Mientras que los embriólogos podrían examinar embriones para describir la evolución de la vida y cómo los diferentes animales forman sus órganos, los médicos se llegaron a interesar en los embriones por razones más prácticas. Entre un 2 y un 5% de los niños humanos nace con una anomalía anatómica fácilmente observable (Thorogood 1997). Estas anomalías pueden incluir ausencia de miembros, dígitos extras o ausentes, hendidura del paladar, ojos que carecen de ciertas partes, corazón sin válvulas, etc. Los médicos necesitan conocer las causas de estas anomalías del desarrollo para, de este modo, poder aconsejar a los padres sobre el riesgo de tener otro niño malformado. Además, el estudio de las anomalías del desarrollo (alteraciones congénitas) puede decirnos cómo se forma normalmente el cuerpo humano. Ante la ausencia de datos experimentales sobre embriones humanos, a menudo debemos confiar en los “experimentos” de la naturaleza para aprender cómo el cuerpo humano se organiza.* Algunas anomalías del desarrollo son producidas por genes o cromosomas mutantes, y algunas son producidas por factores ambientales que dificultan el desarrollo.

Las anomalías provocadas por acontecimientos genéticos (mutaciones de genes, traslocaciones o aneuploidías cromosómicas) se denominan **malformaciones**. Las malformaciones aparecen frecuentemente como **síndromes** (del griego, “aparecer juntos”), en los que varias anomalías se presentan simultáneamente. Por ejemplo, una malformación humana llamada piebaldismo (albinismo

localizado), mostrada en la figura 1-15A, es debida a una mutación dominante en un gen (*KIT*) sobre el brazo largo del cromosoma 4 (Spritz y col. 1992). El síndrome piebaldico incluye anemia, esterilidad, regiones de la piel y del pelo sin pigmentar, sordera y ausencia de neuronas que provoquen peristalsis en el intestino. La característica común subyacente a estas condiciones es que el gen *KIT* codifica una proteína que es expresada en las células de la cresta neural y en los precursores de las células sanguíneas y en las células germinales. La proteína Kit le permite a estas células proliferar. Sin esta proteína, las células de la cresta neural —que generan las células pigmentadas, algunas células del oído y las neuronas del intestino— no se multiplican tan ampliamente como lo deberían hacer (resultando en una disminución de la pigmentación, sordera y malformación intestinal), tampoco producen precursores de las células sanguíneas (resultando en anemia) o de las células germinales (resultando en esterilidad).

Los biólogos del desarrollo y los genetistas clínicos estudian a menudo los síndromes humanos (y determinan sus causas) a través del estudio de animales que presentan el mismo síndrome. Éstos son denominados **modelos animales** de las enfermedades; el modelo de ratón para el piebaldismo se muestra en la figura 1-15B. Éste tiene un fenotipo muy similar al de la condición humana, y es causado por una mutación en el gen *Kit* del ratón.*

* La palabra “monstruo”, frecuentemente utilizada en los libros de texto previos a la mitad del siglo XX para describir a los niños malformados, proviene del latín *monstrare*, “mostrar o señalar”. Ésta es también la raíz de la palabra inglesa *demonstrate* (mostrar). Fue Meckel (el del famoso cartílago de la mandíbula) quien se dio cuenta de que los síndromes de anomalías congénitas mostraban algunos principios sobre el desarrollo normal. Las regiones del cuerpo que estaban afectadas conjuntamente debían tener un origen o mecanismos de desarrollo común que estaban siendo afectados.

* Los genes *Kit* de ratón y *KIT* del ser humano son considerados homólogos por sus semejanzas estructurales y su supuesto ancestro común. Los genes humanos están escritos usualmente en itálica y con todas sus letras en mayúscula. Los genes de ratón están escritos en itálica, pero generalmente tienen solo la primera letra en mayúscula. Los productos de genes —proteínas— no llevan itálica. Si la proteína no tiene un criterio bioquímico o nombre fisiológico, generalmente se la representa con el nombre del gen en tipo romano, con la primera letra en mayúscula. Sin embargo, estas reglas frecuentemente no son respetadas. Uno recuerda la sentencia de Cohen (1982) que “los académicos son más proclives a compartir sus cepillos de dientes que la nomenclatura”.

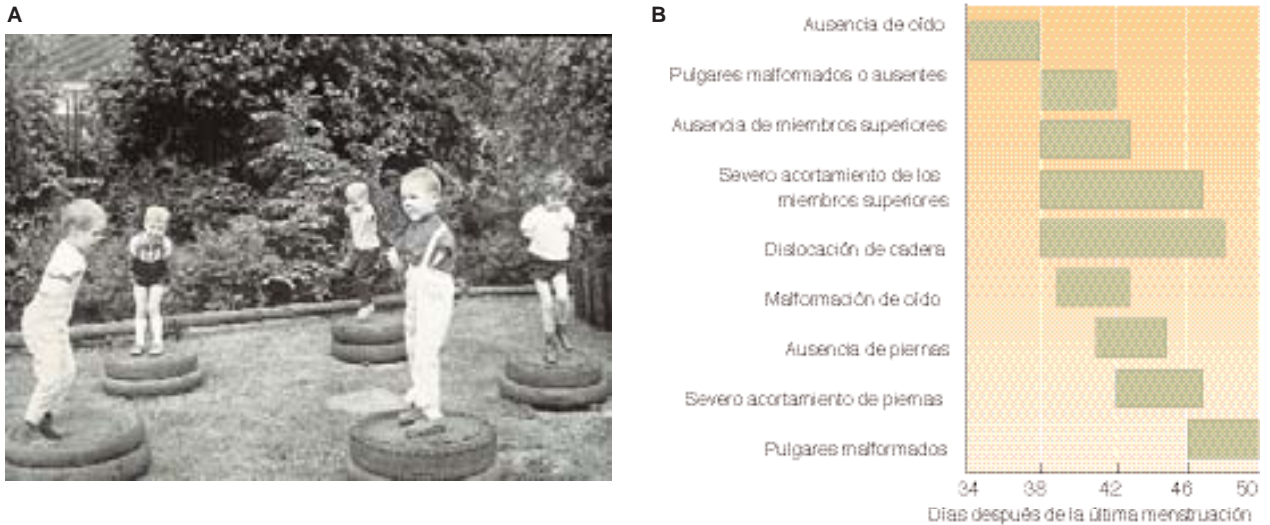


Fig. 1-16. Anomalías del desarrollo causadas por un agente ambiental. A. Focomelia, la falta de un desarrollo apropiado del miembro, fue el defecto al nacimiento más visible que ocurría en muchos niños de madres que tomaron la droga talidomida durante el embarazo. B. La talidomida interrumpe diferentes estructuras a diferentes tiempos del desarrollo humano. (Fotografía © Deutsche Presse/Archive Photos; B, según Nowack 1965.)

Las anomalías causadas por agentes exógenos (algunos agentes químicos o virus, radiación o hipertermia) son denominadas **disrupciones**. Los agentes responsables de estas alteraciones químicas son denominados **teratógenos** (griego, “monstruo-formadores”), y el estudio de cómo los agentes ambientales alteran el desarrollo normal se denomina **teratología**. Los teratógenos atrajeron la atención del público a comienzos de la década de 1960. En 1961, Lenz y McBride de manera independiente acumularon evidencia de que la droga talidomida, recetada como un sedante suave a numerosas mujeres embarazadas, provocó un gran aumento de un síndrome de anomalías congénitas que previamente era muy poco frecuente. La focomelia fue la anomalía más evidente, una condición en la que la longitud ósea de los miembros es deficiente o en casos extremos estos están ausentes (fig. 1-16A). Nacieron cerca de 7.000 niños afectados de mujeres que tomaron talidomida, y para producir niños con los cuatro miembros deformados una mujer necesitaba tan solo haber tomado una tableta (Lenz 1962, 1966; Toms 1962). Otras anomalías inducidas por la ingestión de esta droga incluyeron defectos cardíacos, ausencia de oídos externos e intestinos malformados.

Nowack (1965) documentó el período de susceptibilidad durante el cual la talidomida provocaba estas malformaciones. La droga fue hallada teratogénica solo durante los días 34-50 luego de la última menstruación (20-36 días posconcepción). La especificidad de la acción de la talidomida se muestra en la figura 1-16B. A partir del día 34 hasta el día 38, no se observan anomalías de los miembros. Durante este período, la talidomida puede provocar la ausencia o deficiencia de los componentes del oído. Las malformaciones de los miembros superiores se observan antes que las de los miembros inferiores, debido a que durante el desarrollo los brazos se forman un poco antes que las piernas. Los únicos modelos animales para la talidomida, sin embargo, son los primates, y todavía no sabemos para algunos de los mecanismos por qué

esta droga provoca alteraciones en el desarrollo humano (aunque ésta parece trabajar mediante el bloqueo de algunas moléculas del mesodermo en desarrollo). La talidomida fue retirada del mercado en noviembre de 1961, pero se ha comenzado a recetar nuevamente (aunque no para las mujeres embarazadas), como una droga potencialmente antitumoral y anti-autoinmunitaria (véase cap. 21; Rajé y Anderson 1999).

La integración de la información anatómica sobre las malformaciones congénitas con nuestro nuevo conocimiento acerca de los genes responsables del desarrollo ha tenido efectos revolucionarios y está reestructurando actualmente la medicina. Esta integración está permitiendo descubrir los genes responsables de las malformaciones heredadas, y esto posibilita identificar las etapas en el desarrollo que están siendo alteradas por teratógenos. Veremos ejemplos de esta integración a lo largo de este texto, y en el capítulo 21 se detallarán algunos de los nuevos descubrimientos destacables en teratología humana.

Modelado matemático del desarrollo

La biología del desarrollo ha sido descrita como el último refugio de los científicos matemáticamente incompetentes. Este fenómeno, sin embargo, no va a durar. Mientras que la mayoría de los embriólogos han estado satisfechos tratando de analizar instancias específicas del desarrollo o hasta formulando principios generales de embriología, algunos investigadores buscan ahora leyes cuantificables del desarrollo. El objetivo de estos investigadores es basar su embriología sobre matemática formal o principios físicos (véase Held 1992; Webster y Goodwin 1996; Salazar-Ciudad y col. 2000, 2001). La formación de patrones y el crecimiento son dos áreas en las que tales modelados matemáticos han ayudado a los biólogos a comprender algunas leyes subyacentes del desarrollo animal.

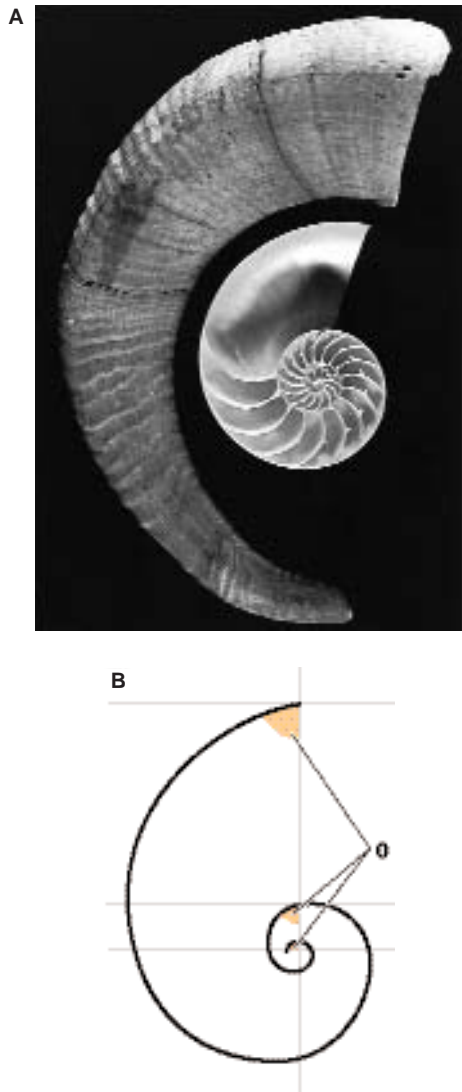


Fig. 1-17. Patrón de crecimiento espiral equiangular. A. El cuerno de un carnero y la concha de un *Nautilus pompilius* (acorazado o perlado) muestran crecimiento espiral equiangular. La concha del nautilus está cortada en una sección transversal. B. Análisis de René Descartes de un espiral equiangular, mostrando que si la curva corta cada vector de radio a un ángulo constante (simbolizado por θ), luego la curva crece continuamente sin cambiar alguna vez su forma. (A, del autor de la colección; B, según Thompson 1942.)

Las matemáticas del crecimiento del organismo

La mayoría de los animales crece aumentando su volumen mientras que conserva sus proporciones. Teóricamente, un animal que aumenta su peso (volumen) duplicándolo, incrementará su longitud solo 1,26 veces (es decir, $1,26^3 = 2$). W. K. Brooks (1886) observó que esta proporción era hallada con frecuencia en la naturaleza, y destacó que los artrópodos recogidos de alta mar por la expedición del *Challenger* aumentaban alrededor de 1,25 veces entre una muda y la otra. En 1904, Przibram y col. llevaron a cabo un estudio detallado sobre la mantis y encontraron que el incremento del

Cuadro 1-1 Ángulo constante de una espiral equiangular y el ancho del radio entre las vueltas

Ángulo constante	Ancho del radio ^a
90°	1,0
89°8'	1,1
86°18'	1,5
83°42'	2,0
80°5'	3,0
75°38'	5,0
69°53'	10,0
64°31'	20,0
58°5'	50,0
53°46'	10 ²
42°17'	10 ³
34°19'	10 ⁴
28°37'	10 ⁵
24°28'	10 ⁶

Fuente: De Thompson 1942.
^a El ancho del radio se calcula mediante la división del ancho de una vuelta por el ancho de la siguiente vuelta más grande.

tamaño entre dos mudas fue casi exactamente de 1,26 (véase Przibram 1931). Incluso las facetas hexagonales del ojo del artrópodo (que crece por expansión celular, no por división celular) se incrementan por este radio. D'Arcy Thompson (1942) mostró de forma semejante que el crecimiento en espiral de las conchas (y de las uñas) puede ser expresado matemáticamente como $r = a^\theta$, y que el ancho del radio entre dos vueltas de una concha (caparazón) puede ser calculado mediante la fórmula $r = e^{2\pi \cot \theta}$ (fig. 1-17; cuadro 1-1). Así, si la vuelta fuera de 2,5 cm de ancho en un punto sobre el radio y el ángulo de la espiral fuera de 80°, la siguiente vuelta tendría una anchura de 7,5 cm en el mismo radio. La mayoría de los gasterópodos (caracol) y de los moluscos nautiloides tienen un ángulo de curvatura entre 80° y 85°. * Ángulos de curvaturas más bajos son vistos en algunas conchas (principalmente bivalvos) y son comunes en dientes y garras (o pinzas).

Este tipo de crecimiento, en el que la forma es conservada debido a que todos los componentes crecen al mismo ritmo, se denomina **crecimiento isométrico**. En muchos organismos, sin embargo, el crecimiento no es un fenómeno uniforme. Es obvio que hay algunos períodos en la vida de un organismo durante los cuales el crecimiento es más rápido que en otros. El crecimiento físico durante los 10 primeros años de vida de una persona es mucho más intenso que en los 10 años siguientes a la graduación de alguien en el colegio. Por otra

* Si el ángulo fuera 90°, la concha formará un círculo más que un espiral y el crecimiento se detendría. Sin embargo, si el ángulo fuera de 60° la siguiente vuelta sería de 1,2 metros en ese radio, y si el ángulo fuera de 17°, la siguiente vuelta ocuparía una distancia de unas 24.000 kilómetros. Curiosamente, el técnico de laboratorio en los estudios de la mantis de Przibram era Alma Mahler, la musa académica de la Viena de fin de siècle.

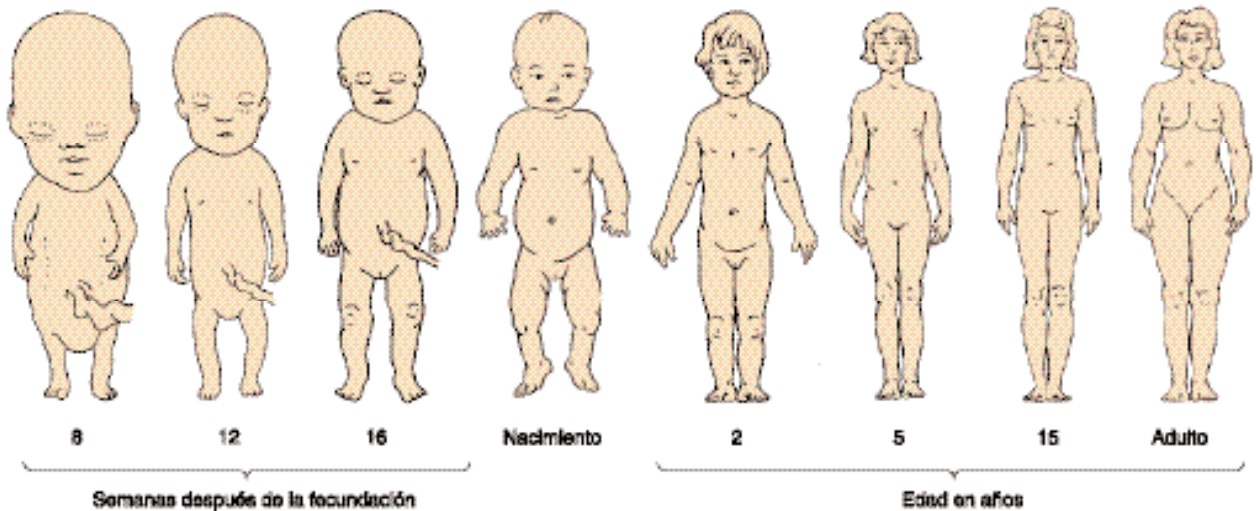


Fig. 1-18. Alometría en seres humanos. La cabeza del embrión es excesivamente larga en proporción al resto del cuerpo. Después del período embrionario, la cabeza crece más lentamente que el torso, manos y piernas. La alometría humana ha sido representada en el arte occidental y solo a partir del Renacimiento. Anteriormente, los niños se parecían a pequeños adultos. (Según Moore 1983.)

parte, todas las regiones del cuerpo no crecen a la misma velocidad. Este fenómeno de diferente velocidad de crecimiento de las partes dentro de un mismo organismo se denomina **crecimiento alométrico** (o **alometría**). La alometría humana es representada en la figura 1-18. Nuestros brazos y piernas crecen a mayor velocidad que nuestra cabeza y torso, de modo tal que las proporciones del adulto difieren significativamente de las de los niños. Julian Huxley (1932) comparó la alometría con depositar dinero en un banco en dos tasas de intereses continuas diferentes.

La fórmula para el crecimiento alométrico (o para comparar monedas invertidas a dos tasas de intereses diferentes) es $y = bx^{a/c}$, donde a y c representan las velocidades de crecimiento de las dos regiones del cuerpo, y b es el valor de y cuando $x = 1$. Si $a/c > 1$, consecuentemente aquella parte del cuerpo representada por a está creciendo más rápido que aquella parte del cuerpo representada por c . En términos logarítmicos (que son más fáciles de graficar), $\log y = \log b + (a/c)\log x$.

Uno de los ejemplos más gráficos de crecimiento alométrico se observa en el cangrejo violinista macho, *Uca pugnax*. En los machos pequeños, las dos pinzas son de igual peso, constituyendo cada una de ellas cerca del 8% del peso total del cangrejo. Cuando el cangrejo crece, su tenaza (la pinza prensadora más grande) crece aún más rápidamente, constituyendo finalmente cerca del 38% del peso del cangrejo (fig. 1-19). Cuando estos datos son trazados sobre gráficos doble logarítmicos (con la masa corporal sobre el eje x y la masa de la pinza más grande sobre el eje y), se obtiene una línea recta cuya pendiente es el radio a/c . En el macho *Uca pugnax* (cuyo nombre es derivado de su enorme pinza), la proporción a/c es 6:1. Esto significa que la masa de la pinza más grande aumenta 6 veces más rápido que la masa del resto del cuerpo. En hembras de esta especie, las pinzas conservan a lo largo del desarrollo cerca del 8% del peso corporal. Esta alometría se produce únicamente en los machos (quienes usan esta pinza para defenderse y exhibirse).

Los recientes modelos sobre crecimiento isométrico y alométrico han tenido en cuenta los ritmos metabólicos, cambios en la historia de vida y proporción de muerte celular (véase West y col. 2001). Las relaciones entre los parámetros de crecimiento físico y genético y la coordinación de ritmos de crecimiento en todo el organismo sigue siendo un área fascinante que unifica el desarrollo con la fisiología y la medicina.

La matemática de los patrones

Uno de los modelos más importantes en biología del desarrollo fue formulado por Alan Turing (1952), uno de los fundadores de la ciencia informática (y el matemático que descifró el código alemán "Enigma" durante la Segunda Guerra Mundial). Él propuso un modelo en el cual dos soluciones distribuidas homogéneamente interactúan para producir patrones estables durante la morfogénesis. Estos patrones representan diferencias regionales en la concentración de dos sustancias. Sus interacciones producirían una estructura ordenada fuera del caos arbitrario.

El modelo de **reacción-difusión** de Turing involucra dos sustancias. La sustancia P promueve la producción de más sustancia P así como de sustancia S . La sustancia S , sin embargo, inhibe la producción de sustancia P . Las matemáticas de Turing muestran que si S se difunde más fácilmente que P , serán generadas ondas (elevaciones) agudas de diferencias de concentración para la sustancia P (fig. 1-20). Estas ondas han sido observadas en algunas reacciones químicas (Prigogine y Nicolis 1967; Winfree 1974).

El modelo de reacción-difusión predice áreas alternadas de alta y baja concentración de alguna sustancia. Cuando la concentración de una de estas sustancias se encuentra por encima de un cierto nivel umbral, una célula (o grupo de células) puede ser instruida a diferenciarse en alguna dirección. Una característica importante del modelo de Turing es que longitudes de onda química



Fig. 1-19. Espécimen macho de cangrejo violinista, *Uca pugnax*. El crecimiento alométrico se produce únicamente en las pinzas de los machos. En las hembras (no mostrado), ambas pinzas conservan su crecimiento isométrico. (Fotografía cortesía del laboratorio Swarthmore College Marine Biology.)

específicas serán amplificadas, mientras que todas las otras serán suprimidas. Como las concentraciones locales de P aumentan, los valores de S generan un pico centrado sobre el pico de P, pero se vuelve más amplio y

más bajo debido a que S tiene difusión más rápida. Este pico de S inhibe la formación de otro pico de P. ¿Pero cuáles picos de P sobrevivirán? Esto depende del tamaño y la forma de los tejidos en los que se produce la oscilación de la reacción. (Este patrón es análogo al de los armónicos de la vibración de las cuerdas, como en una guitarra. Solo algunas vibraciones de resonancia son permitidas, basadas en los límites de la cuerda.)

Las matemáticas, compuestas de complejas ecuaciones polinómicas, describen qué longitudes de onda específicas son seleccionadas. Tales funciones fueron utilizadas para modelar el patrón en espiral del moho mucilaginoso (del fango o del limo), la organización polar de los miembros y los patrones de los pigmentos en los mamíferos, peces y caracoles (figs. 1-21 y 1-22; Kondo y Asai 1995; Meinhardt 1998). Una simulación por computadora basada en el sistema de reacción-difusión de Turing, considerando las formas de partida y los tamaños de los elementos implicados, puede reproducir con éxito tales modelos.

Un camino para investigar las predicciones químicas mediante el modelo de Turing es encontrar las mutaciones genéticas en las que la estructura ordenada de un patrón se ha visto alterada. Los alelos tipo salvaje de estos genes pueden ser responsables de la generación del patrón normal. Uno de estos candidatos es el gen *leopard* (leopardo) del pez cebra (Asai y col. 1999). El pez cebra en general, tiene cinco bandas paralelas a lo largo de sus flancos. Sin embargo, en las diferentes mutaciones, las bandas están entrecortadas transformándose en manchas (o lunares) de diferentes tamaños y densidades. La figura 1-22 muestra un pez homocigota para cuatro alelos diferentes del gen *leopard*. Si el gen *leopard* codifica una enzima que cataliza una de las reacciones del sistema de

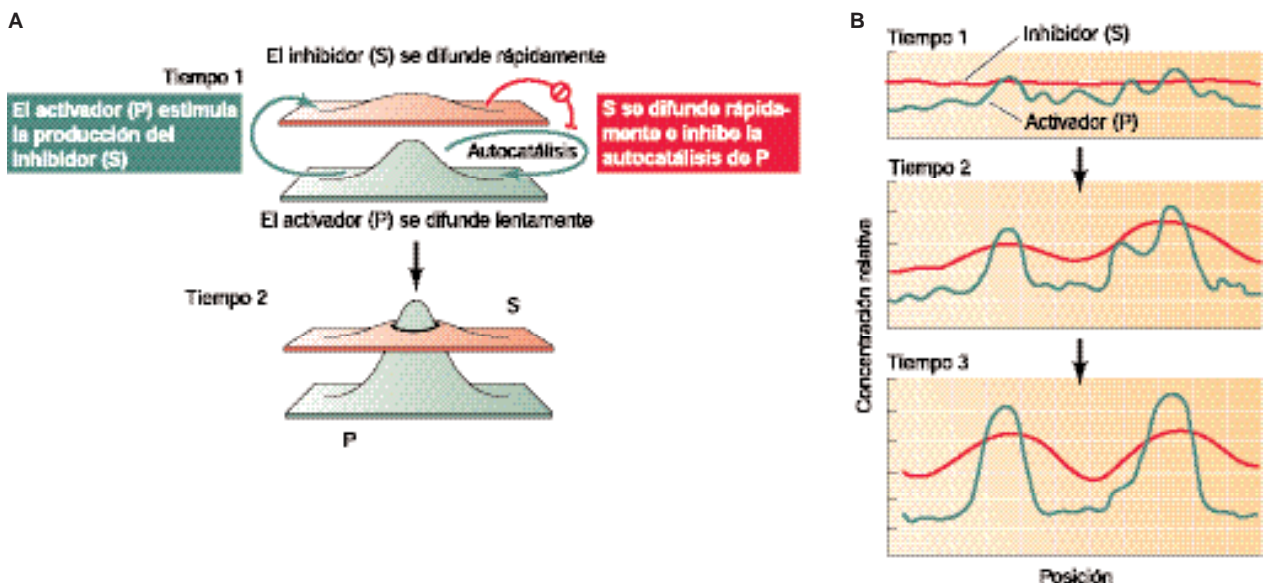


Fig. 1-20. Generación de patrón en el sistema reacción-difusión (modelo de Turing). La generación de heterogeneidades espaciales periódicas puede producirse espontáneamente cuando dos reactantes, S y P, se mezclan juntos en condiciones tales que S inhibe a P, P cataliza la producción de S y P, y S se difunde más rápido que P. A. Las condiciones del sistema de reacción-difusión producen en el mismo lugar un pico de P y un pico más bajo de S. B. La distribución de los reactantes es inicialmente al azar y sus concentraciones fluctúan en un determinado rango. Como P se incrementa localmente, éste produce más S, que se difunde para inhibir más picos de P que se forman en la vecindad de su producción. El resultado es una serie de picos de P ("olas sostenidas") a intervalos regulares.

reacción-difusión, las diferentes mutaciones de este gen pueden cambiar la cinética de la síntesis o degradación. En efecto, todos los patrones mutantes (y aquellos de sus heterocigotas) pueden ser generados por computadora mediante el cambio de un único parámetro en la ecuación de reacción-difusión. La clonación de estos genes debería permitir la cooperación adicional entre la biología teórica y la anatomía del desarrollo.

SITIO WEB 1.4 Los antecedentes matemáticos de la formación de patrones (The mathematical background of pattern formation). Las ecuaciones que modelan la formación del patrón son una serie de derivados parciales que representan índices de la síntesis, de la degradación y de la difusión de las moléculas del activador y del inhibidor.

SITIO WEB 1.5 ¿Cómo hace el pez cebra (y el pez ángel) para obtener sus bandas? (How do zebras (and angelfish) get their stripes?) Nadie lo sabe con certeza, pero la adición de las ecuaciones de Turing que se conocen sobre la embriología del equino permite modelar cómo cada una de las tres especies conocidas de cebra adquieren su patrón único de bandas. Del mismo modo, cambiando alguno de los parámetros de la ecuación de Turing se pueden predecir los diferentes patrones de pigmentación del pez ángel.



Fig. 1-21. Fotografía de un caracol *Oliva porphyria* (izquierda), y un modelo por computadora del mismo caracol (derecha) en el que los parámetros de crecimiento de la concha y de su patrón de pigmentación fueron generados matemáticamente. (De Meinhardt 1998; imagen de computadora cortesía de D. Fowler, P. Prusinkiewicz y H. Meinhardt.)

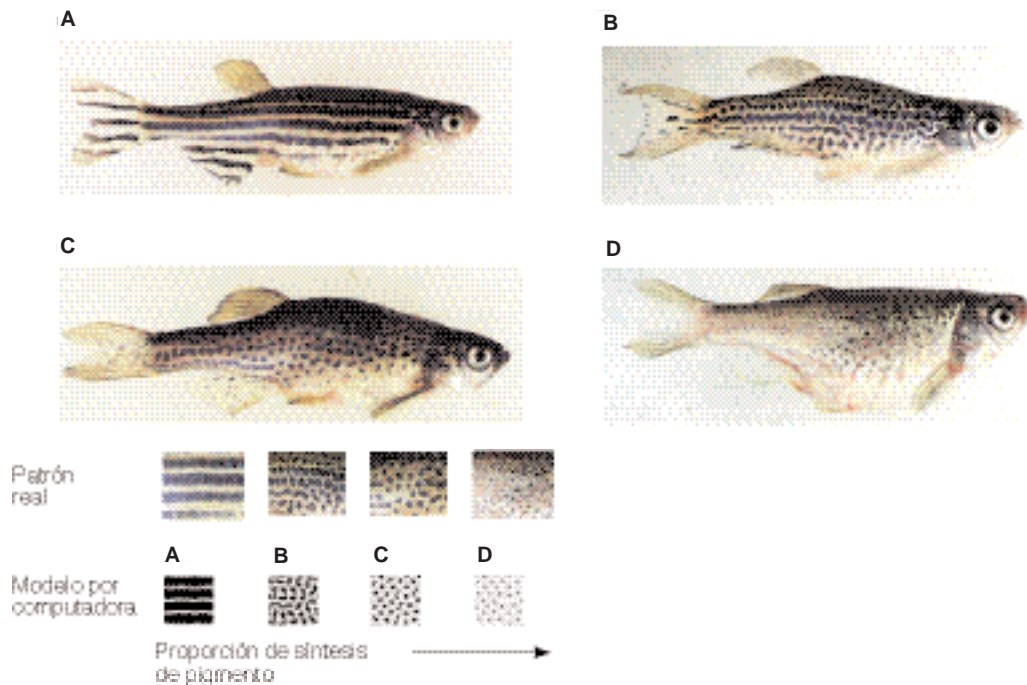


Fig. 1-22. Patrones de pigmentos del pez cebra homocigota para el alelo tipo salvaje (A) y para tres alelos mutantes diferentes (B-D) del gen *leopard*. Debajo se muestran simulaciones por computadora de los patrones de pigmento. Las letras corresponden a los fenotipos del pez en los paneles superiores. Cambiando un único parámetro de la ecuación de reacción-difusión se produce un cambio en el patrón. Cuando los valores de estos parámetros llegan a ser más grandes, las bandas se rompen en manchas, las cuales se vuelven más pequeñas y menos densas. (De Asai y col. 1999; fotografía cortesía de S. Kondo.)

Principios de desarrollo: anatomía del desarrollo

1. Los organismos deben funcionar mientras forman sus órganos. Tienen que utilizar un conjunto de estructuras mientras construyen otras.
2. La pregunta principal del desarrollo es ¿cómo se convierte la célula huevo en un adulto? Esta pregunta puede separarse en los problemas que forman parte de la diferenciación (¿cómo las células llegan a ser diferentes una de la otra y a partir de sus precursores?), morfogénesis (¿cómo se genera una forma ordenada?), crecimiento (¿cómo se regula el tamaño?), reproducción (¿cómo una generación da origen a otra generación?), evolución (¿cómo pueden los cambios en el proceso de desarrollo dar origen a nuevas estructuras anatómicas?) y ambiental (¿cómo afectan las condiciones físicas y químicas del ambiente el desarrollo de un organismo?).
3. Se produce la epigénesis. Nuevos organismos son creados de *novo* en cada generación a partir del citoplasma relativamente desordenado de la célula huevo.
4. La preformación no se encuentra en la estructura anatómica, sino en las instrucciones para formarlas. La herencia de la célula huevo incluye los potenciales genéticos del organismo.
5. Las instrucciones nucleares preformadas incluyen la habilidad para responder a estímulos ambientales en direcciones específicas.
6. El ectodermo da origen a la epidermis, al sistema nervioso y a las células pigmentadas.
7. El mesodermo genera el riñón, las gónadas, el músculo, los huesos, el corazón y las células sanguíneas.
8. El endodermo forma el revestimiento del tubo digestivo y del sistema respiratorio.
9. Los principios de Karl von Baer sostienen que las características generales de un grupo más grande de animales aparecen más temprano en el embrión que las características especializadas de un grupo pequeño. Cuando cada embrión de una especie dada se desarrolla, esta especie diverge de la forma adulta de otras especies. El embrión temprano de una especie animal “superior” no es como el adulto de un animal “inferior”.
10. Células marcadas con colorantes muestran que algunas células se diferencian en el lugar en el que se forman, mientras que otras migran a partir de su sitio original y se diferencian en sus nuevas localizaciones. Las células que migran incluyen las células de la cresta neural y los precursores de las células germinales y de las células sanguíneas.
11. “La comunidad de estructura embrionaria revela la comunidad de origen” (Charles Darwin, *Sobre el origen de las especies*).
12. Las estructuras homólogas en diferentes especies son aquellos órganos cuya similitud es debida a que comparten una estructura ancestral común. Las estructuras análogas son aquellos órganos cuya similitud viene del hecho de servir a una función similar (pero que no deriva a partir de una estructura ancestral común).
13. Las anomalías congénitas pueden ser causadas por factores genéticos (mutaciones, aneuploidías, traslocaciones) o por agentes ambientales (algunos químicos, algunos virus, radiación).
14. Los síndromes consisten en un grupo de anomalías del desarrollo que “aparecen juntas”.
15. Los órganos que están relacionados en los síndromes de desarrollo comparten además un origen común o un mecanismo común de formación.
16. Si el crecimiento es isométrico, una duplicación en el peso causará una expansión de 1,26 en la longitud.
17. El crecimiento alométrico puede generar cambios significativos en la estructura de los organismos.
18. Los patrones complejos pueden ser autogenerados por los eventos de reacción-difusión, donde el activador de un fenómeno local estimula la producción de más de sí mismo así como la producción de un factor inhibidor más difusible.

Bibliografía citada

Aristotle. ca. 350 B.C.E. *Metaphysics*. Book 1, Part 2. Darwin, C. 1874. T. 2. D. Ross (trans.). Oxford University Press, New Selection in Relation York, 1979.

Aristotle. ca. 350 B.C.E. *The Generation of Goodrich*, E. S. 1930. *Animals*. A. L. Peck (trans.); G. P. Goold (ed.). and Development of Harvard University Press, Cambridge, MA, London. 1990.

Asai, R., E. Taguchi, Y. Kume, M. Saito and S. Kondo. 1999. Zebrafish Leopard gene as a component of the putative reaction-diffusion system. *Mech. Dev.* 89: 87-92.

Begon, M., T. L. Harper and C. R. Townsend. 1986. *Ecology: Individuals, Populations, and Communities*. Blackwell Scientific, Oxford.

Bonnet, C. 1764. *Contemplation de la Nature*. Marc-Michel Ray, Amsterdam.

Brooks, W. K. 1886. Report in the Stomatopoda collected by H M S Challenger. *Challenger Reports* 16: 1-114.

Carlson, B. M. 1981. *Patten's Foundations of Embryology* McGraw-Hill, New York.

- Cassirer, E. 1950. Developmental mechanics and the problem of cause in biology. In E. Cassirer (ed.), *The Problem of Knowledge*. Yale University Press, New Haven.
- Churchill, A. 1991. The rise of classical descriptive embryology. In S. F. Gilbert (ed.), *A Conceptual History of Modern Embryology*, Plenum Press, New York, pp. 1-29.
- Clack, J. A. 1989. Discovery of the earliest known tetrapod stapes. *Nature* 342: 425-427.
- Cohen, M. M Jr. 1982. *The Child with Multiple Birth Defects*. Raven, New York.
- Conklin, E. G. 1905. The organization and cell lineage of the ascidian egg. *J. Acad. Nat. Sci. Phila.* 13: 1-119.
- Darnell, D. K. and G. C. Schoenwolf. 1997. Modern techniques for labeling in avian and murine embryos. In G. P. Daston (ed.), *Molecular and Cellular Methods in Developmental Toxicology*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 231-272.
- Darwin, C. 1859. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. John Murray, London.
- Darwin, C. 1874. *The Descent of Man, and to Sex*. 2nd Ed. John Murray, London.
- Goodrich, E. S. 1930. *Studies on the Structure and Development of Vertebrates*. Macmillan, London.
- Gould, S. J. 1977. *Ontogeny and Phylogeny*. Belknap Press, Cambridge, MA.
- Gould, S. J. 1990. An earful of jaw. *Nat. Hist.* 1990(3): 12-23.
- Harvey, W. 1651. *Exercitationes de generatione animalium: quibus accedunt quaedam de partu, de membranis ac humoribus uteri et de conceptione*. London.
- Held, L. I., Jr. 1992. *Models for Embryonic Periodicity*. Karger, New York.
- Huxley, J. S. 1932. *Problems of Relative Growth*. Dial Press New York.
- Kolreuter, J. G. 1766. *Vorläufige Nachricht von einigen das feschlecht der Planzen betreffenden Versuchen und Beobachtung, nebst Fortsetzungen*, 1, 2, 3.
- Kondo, S. and R. Asai. 1995. A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomaranthus*. *Nature* 376: 765-768.
- Kowalevsky, A. 1871. Weitere Studien II. Die Entwicklung der einfachen Ascidien. *Arch. Micr. Anat.* 7: 101-130.
- Kozlowski, D. J., T. Muramaki, R. K. Ho and E. S. Weinberg. 1998. Regional cell movement and tissue patterning in the zebrafish embryo revealed by fate mapping with caged fluorescein. *Biochem. Cell Biol.* 75: 551-562.
- Le Douarin, N. M. 1969. Particularités du noyau interphasique chez la Caille japonaise (*Coturnix coturnix japonica*). Utilisation de ces particularités comme "marquage biologique" dans les recherches sur les interactions tissulaires et les migrations cellulaires au cours de l'ontogenèse. *Bull. Biol. Fr. Belg.* 103: 435-452.
- Le Douarin, N. M. and M.-A. Teillet. 1973. The migration of neural crest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 30: 31-48.
- Lenoir, T. 1980. Kant, Blumenbach, and vital materialism in German biology. *Isis* 71:77-108.
- Lenz, W. 1962. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1: 45 (reported in a symposium in 1961.)
- Lenz, W. 1966. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am. J. Dis. Child.* 112: 99-106.
- Lillie, F. R. 1908. *The Embryology of the Chick*. Henry Holt, New York.
- Maitre-Jan, A. 1722. *Observations sur la formation du poluet*. L. d'Houdry, Paris.
- Malpighi, M. 1672. *De Formatione Pulli in Ovo* (London). Reprinted in H. B. Adelmanm, Marcello Malpighi and the Evolution of Embryology. Cornell University Press, Ithaca; NY, 1966.
- McBride, W. G. 1961. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2: 1358.
- Meinhardt, M. 1998. *The Algorhythmic Beauty of Sea Shells*. Springer, Berlin.
- Moore, K. L. 1983. *The Developing Human*. 3rd Ed. Saunders, Philadelphia.
- Muller, F. 1864. *Für Darwin*. Engelmann, Leipzig.
- Nishida, H. 1987. Cell lineage analysis in ascidian embryos by intracellular injection of a tracer enzyme. III. Up to the tissue-restricted stage. *Dev. Biol.* 121: 526-541.
- Nowack, E. 1965. Die sensible Phase bei der Thalidomide-Embryopathie. *Human-genetik* 1: 516-536.
- Pander, C. 1817. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Hünchens im Eye. Bronner, Würzburg.
- Patten, B. M. 1951. *The Early Embryo of the Chick*. 4th Ed. McGraw-Hill, New York.
- Pinto-Correia, C. 1997. *The Ovary of Eve*. University of Chicago Press, Chicago.
- Prigogine, I. and G. Nicolis. 1967. On symmetry-breaking instabilities in dissipative systems. *J. Chem. Phys.* 46: 3542-3550.
- Przibram, H. 1931. *Connecting Laws in Animal Morphology*. University of London Press, London.
- Raje, N. and K. Anderson. 1999. Thalidomide: A revival story. *New Engl. J. Med.* 341: 1606-1609.
- Rawles, M. E. 1940. The pigment forming potency of early chick blastoderm. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 26: 86-94.
- Reichert, C. B. 1837. Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen der sogenannte Meckelsche Forsatz des Hammers. *Muller's Arch. Anat. Phys. Wissensch. Med.* 177-188.
- Reverberi, G. and A. Minganti. 1946. Fenomeni di evocazione nello sviluppo dell'uovo di Ascidie. Risultati dell'indagine spermentale sul-l'ouvo di Ascidiaella aspersa e di Ascidia malaca allo stadio di 8 blastomeri. *Pubbl. Staz. Zool. Napoli* 20: 199-252.
- Richardson, M. K., J. Hanken, L. Selwood, G. M. Wright, R. J. Richards, C. Pieau and A. Raynaud. 1998. Haeckel, embryos, and evolution. *Science* 280: 983-984.
- Ris, H. 1941. An experimental study of the origins of melanophores in birds. *Physiol. Zool.* 14: 48-66.
- Roe, S. 1981. Matter, Life, and Generation: Eighteenth-Century Embryology and the Haller-Wolff Debate. Cambridge University Press, Cambridge.
- Rosenquist, G. C. 1966. A radioautographic study of labeled grafts in the chick blastoderm. Development from primitive streak stages to stage 12. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst.* 38: 71-110.
- Salazar-Ciudad, I., J. Garcia-Fernandez and R. V. Sole. 2000. Gene networks

capable of pattern formation: from induction to reaction-diffusion. *J. Theor. Biol.* 205: 587-603.

Salazar-Ciudad, I., S. A. Newman and R. V. Sole. 2001. Phenotypic and dynamical transitions in model genetic networks. I. Emergence of patterns and genotype-phenotype relationships. *Evol. Dev.* 3: 84-94.

Spritz, R.A., S. A. Holmes, R. Ramesar, J. Greenberg, D. Curtis and P. Beighton. 1992. Mutations of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene account for a continuous range of phenotypes in human piebaldism. *Am. J. Hum. Genet.* 51: 1058-1065.

Thompson, D. W. 1942. *On Growth and Form*. Cambridge University Press, Cambridge.

Thorogood, P. 1997. The relationship between genotype and phenotype: Some basic concepts. In P. Thorogood (ed.), *Embryos, Genes, and Birth Defects*. Wiley, New York, pp. 1-16.

Toms, D. A. 1962. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2: 400.

Turing, A. M. 1952. The chemical basis of morphogenesis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. [B]* 237: 37-72.

Vogt, W. 1929. *Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitalfärbung. II. Teil Gastrulation und Mesodermbildung bei Urodelen und Anuren*. Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Org 120: 384-706.

von Baer, K. E. 1828. *Entwicklungsgeschichte der Thiere: Beobachtung und Reflexion*. Bornträger, Königsberg.

Wang, Y., Y. Hu, J. Meng and C. Li. 2001. An ossified Meckel's cartilage in two Cretaceous mammals and origin of the mammalian middle ear. *Science* 294: 357-361.

Webster, G. and B. Goodwin. 1996. *Form and Transformation: Generative and Relational Principles in Biology*. Cambridge University Press, Cambridge.

Weismann, A. 1875. *Über den Saison Dimorphismus der Schmetterlinge*. In *Studien zur Descendenz-Theorie*. Engelmann, Leipzig.

West, G. B., J. H. Brown and B. J. Enquist. 2001. A general model for ontogenetic growth. *Nature* 413: 628-630.

Weston, J. 1963. A radiographic analysis of the migration and localization of trunk neural crest cells in the chick. *Dev. Biol.* 6: 274-310.

Winfree, A. T. 1974. Rotating chemical reactions. *Sci. Am.* 230(6): 82-95.

Winsor, M. P. 1969. Barnacle larvae in the nine-teenth century: A case study in taxonomic theory. *J. Hist. Med. Allied Sci.* 24: 294-309.

Wolff, K. F. 1767. *De formatione intestinorum praecipue*. *Novi Commentarii Academiæ Scientiarum Imperialis Petropolitanae* 12:403-507.

Woo, K. and S. E. Fraser. 1995. Order and coherence in the fate map of the zebrafish embryo. *Development* 121: 2595-2609.

Zangerl, R. and M. E. Williams. 1975. New evidence on the nature of the jaw suspension in Paleozoic anacanthus sharks. *Paleontology* 18: 333-341.