



*Tobías Mojica, Ph.D, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.*

## UN CÓDIGO DE SUPERFICIE PARA ENSAMBLAR EMBRIONES CORRECTAMENTE

La migración celular y el ensamblaje de los tejidos que ocurren durante la embriogénesis presenta una especificidad que usualmente se considera notable. Estas características se explican por varios modelos, uno de los cuales se llama el modelo del código de direcciones o área code hypothesis, en inglés. El modelo del código de direcciones propone que las células (desde hace más de 100 años se sostiene que la célula es la unidad de desarrollo) ensamblan organismos, incluyendo los sistemas nerviosos centrales y los cerebros, con la ayuda de códigos moleculares para encontrar direcciones en manera similar a como funcionan los códigos postales o los códigos telefónicos. El profesor William J. Dreyer de la División of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, California, ha revisado la evidencia reciente que emerge de varios laboratorios y la integra a datos nuevos obtenidos por bioinformática, en particular por análisis de bases de datos genómicos y sugiere que la hipótesis del código de direcciones es un buen modelo heurístico para explicar la especificidad en los movimientos celulares de los embriones.

Dado que la complejidad de la información necesaria para que las células tengan códigos propios que lleven a la construcción de organismos completos es tan grande;

se asume que el código debe hacer combinaciones de familias multigénicas grandes. Tal sistema reutilizaría los mismos receptores como dígitos moleculares en varias regiones del embrión de tal manera que el número necesario de genes se disminuye notablemente. El profesor Dreyer presenta la hipótesis de que miembros de las grandes familias de receptores olfatorios y vomeronasales llenan los criterios propuestos para las moléculas pertenecientes al código de direcciones y adicionalmente que podrían servir en forma de los últimos dígitos de tal código. Los receptores de estas familias se expresan en muchas partes de los embriones y se postula que tales receptores desempeñan un papel funcional en el reconocimiento y direccionamiento celular tanto en el sistema olfatorio como también en el cerebro y en muchos otros órganos. Estamos llegando a establecer la posibilidad de generar una teoría sólida de desarrollo.

P.N.A.S. 1998; 95: 9072-9077.

## LOS FACTORES LIMITANTES EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES

La transcripción de genes eucarióticos que especifican proteínas es catalizada por la enzima RNA polimerasa II y es facilitada por la acción concertada de proteínas auxiliares llamadas factores generales de transcripción, de los cuales se han aislado los siguientes:

TFIIA, -B, -D, -E, -F, y -H. El ciclo de transcripción consiste de pasos múltiples que incluyen: formación del complejo de preiniciación, formación del complejo abierto, escape del promotor, elongación del RNA, terminación y reiniciación. La célula tiene la opción, en cada uno de estos pasos, de ejercitar control regulador mediado por activadores y represores transcripcionales promotor-específicos. Se ha establecido por medio de estudios bioquímicos que el primer paso en la transcripción basal, es decir, no regulada, es la unión de TFIID a las secuencias centrales del promotor y luego se ensamblan la RNA polimerasa II y los otros factores generales de la transcripción sobre el DNA promotor y forman los llamados complejos de preiniciación que se convierten en complejos abiertos debido a la denaturalización local del DNA en la región del sitio de iniciación de la transcripción. Con la adición de nucleosido trifosfatos, la RNA polimerasa II entra en el paso de escape del promotor, y los complejos se transforman en complejos de elongación y luego termina la síntesis de RNA.

Kugel y Goodrich de la Universidad de Colorado han medido las constantes de rata para pasos discretos de eventos singulares de transcripción (formación del complejo de preiniciación, escape del promotor y elongación) por estudios cinéticos en un ensayo de transcripción de genes humanos muy bien caracterizados. Los autores

establecieron que el escape del promotor limita la rata de transcripción a partir de el promotor tardío mayor de adenovirus (AdMLP) contenido en DNA superenrollado negativamente. Los factores auxiliares de transcripción TFIIE y TFIIH aumentaron significativamente el uso fraccional del molde durante un evento singular de transcripción en una reacción dependiente de ATP; pero la constante de rata del escape del promotor no fue afectada por TFIIE o por TFIIH. Los autores proponen el modelo de que la transcripción se ramifica en por lo menos dos caminos: un camino resulta en escape funcional del promotor y en síntesis de RNA completo y otro camino en el cual el complejo de preiniciación aborta durante el escape del promotor y no produce RNA completo.

P.N.A.S. 1998; 95: 9232-9237.

---

### MÁS MORFÓGENOS EN EL HORIZONTE

Ligandos de la familia beta de TGF (factor de crecimiento transformante) regulan varios procesos de diferenciación celular que llevan a la morfogénesis en el desarrollo temprano de los vertebrados. Se piensa que en *Xenopus laevis*, el patrón

dorsoventral del mesodermo en la gastrula temprana está determinado por dos clases de ligandos de la familia beta de TGF. La primera clase corresponde a los ligandos relacionados a activina y Vg1, que inducen la formación del mesodermo dorsal, el cual da lugar a varios tejidos incluyendo músculo y notocorda. La segunda clase incluye la familia BMP (Bone Morphogenetic Proteins) de ligandos, que inhiben la formación del mesodermo dorsal e induce a las células a adoptar destinos ventrales. BMP está también involucrado en la especificación dorsoventral del ectodermo induciendo la epidermis e inhibiendo la diferenciación de las células neurales. Las actividades biológicas de los ligandos mencionados son reguladas negativamente por proteínas específicas de unión. Por ejemplo, la folistatina une activina extracelular y tal unión inhibe la activación de receptores de activina. Por esta razón se considera que folistatina es un componente importante de la regulación de la inducción del mesodermo. La especificidad del reconocimiento del ligando no se entiende muy bien. Por ejemplo, la especificidad de la unión de folistatina es un asunto muy complejo. La folistatina induce un eje corporal secundario cuando está sobreexpresada en blastómeras ventrales y puede inducir tejido neural

a partir de ectodermo. Estas observaciones sugieren que la folistatina podría inducir no solo activina sino también BMP a través de la unión directa pues muchos de los fenotipos causados por la sobreexpresión de folistatina en embriones tempranos de *Xenopus* son similares a los que se observan cuando hay sobreexpresión de receptores BMP dominantes-negativos. No había, hasta ahora, estudios que tiendan a aclarar el mecanismo por medio del cual la folistatina inhibe miembros de la familia BMP.

Un grupo de investigación dirigido por el profesor Naoto Ueno, del Departamento de Biología del Desarrollo de la Universidad de Yokohama, ha demostrado que folistatina inhibe todos los aspectos de la actividad de BMP en embriones tempranos de *Xenopus*. También demostraron, utilizando un biosensor de resonancia, que la folistatina puede interactuar directamente con BMP múltiples con afinidades altamente significativas. Los resultados sugieren que la folistatina actúa como un factor organizante en la embriogénesis temprana del anfibio inhibiendo las actividades de BMP.

P.N.A.S. 1998; 95: 9337-9342.