

## La belleza algorítmica de un pequeño pólipo de agua dulce, la *Hidra*

por

Hans Meinhardt

### EL PROBLEMA DE LA FORMACIÓN DE PATRONES BIOLÓGICOS

La generación de la estructura compleja de un organismo evolucionado dentro de cada ciclo vital es uno de los aspectos más fascinantes de la biología. La vida empieza, por regla general, con una única célula, el cigoto fertilizado. Aunque muchos cigotos tienen asimetrías pronunciadas, el patrón final no puede estar presente en el cigoto de forma escondida. Si fuera así, el cigoto debería contener también el patrón de los cigotos de la siguiente generación y así sucesivamente, un proceso que llega pronto a un final, debido a la estructura atómica de la materia.

En una etapa temprana, muchos embriones se pueden fragmentar y cada parte forma un organismo completo. El embrión del erizo de mar es un ejemplo clásico. En algunos vertebrados, esto puede ocurrir también de manera espontánea, dando lugar a gemelos idénticos. Esto indica que debe existir una comunicación entre partes diferentes, de tal forma que la desaparición de algunas partes sea detectada y reemplazada. Pero, ¿cómo ha de organizarse esta comunicación para que pueda ocurrir la formación de patrones? En muchas ramas de la ciencia, el análisis teórico ha jugado un papel esencial para entender procesos complejos. El desarrollo de un organismo evolucionado puede parecer demasiado complejo para encontrar una descripción matemática. Sin embargo, este proceso se puede separar en distintas etapas al alcance de la teoría.

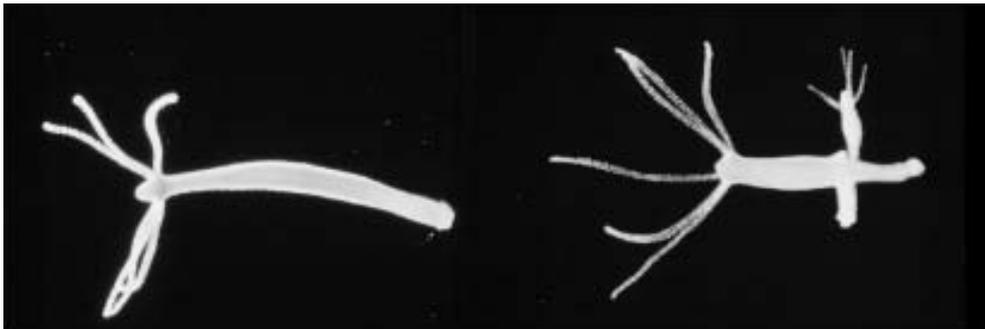


Figura 1: El pólipo *Hidra* de agua dulce. Un extremo de la columna del cuerpo lleva la abertura de la boca, la hipostoma y los tentáculos. El otro extremo contiene el pie, una región pegajosa que usa el animal para agarrarse a una planta. El animal adulto se reproduce asexualmente echando brotes (derecha).

## EL PÓLIPO HIDRA DE AGUA DULCE COMO ORGANISMO MODELO

Igual que en la física, donde el átomo de hidrógeno fue clave para desarrollar el modelo de Bohr y la mecánica cuántica, los organismos simples han sido utilizados en la biología para explorar conocimientos básicos. Uno de tales modelos es el pólipo Hidra de agua dulce. Una Hidra mide aproximadamente entre 1-4 cm (Figura 1), contiene alrededor de 100.000 células entre las que hay solamente siete tipos distintos. Esencialmente es un cilindro que consta de una capa celular ectodérmica y otra endodérmica. Son estructuras características la cabeza con los tentáculos y el hipostoma – la abertura correcta de la boca de la columna gástrica para la ingestión de comida. Los fragmentos de la Hidra tienen una enorme capacidad para regenerar animales completos, una característica descubierta ya en 1744 por Abraham Trembley. El tejido de la abertura de la boca tiene propiedades de un organizador: el trasplante de pequeños trozos en la columna del cuerpo puede inducir una nueva cabeza completa con abertura de boca y tentáculos. Incluso tras disociarse en células individuales y reagruparse, los animales vivos pueden regenerarse (Figura 2). Esto muestra de manera incontestable que la formación de patrones puede tener lugar incluso cuando se empieza de condiciones iniciales más o menos homogéneas.

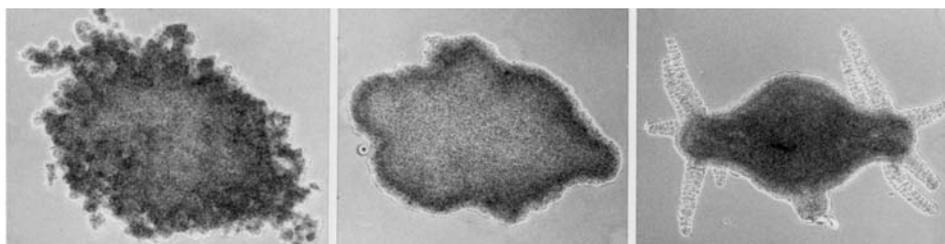


Figura 2: La formación de patrones a partir de una situación inicialmente homogénea. Después de la disociación en células individuales, la reagrupación da lugar a nuevas cabezas, en este caso una en cada final. Un nuevo pie emerge en el centro.

## GENERACIÓN DE UN PATRÓN PRIMARIO POR AUTOCATÁLISIS E INHIBICIÓN LATERAL

La formación de patrones no es un privilegio de la biología. Las dunas de arena altas se forman aunque la arena sea permanentemente redistribuida por el viento. Los ríos sinuosos se forman por la erosión aunque la lluvia se distribuya más o menos homogéneamente sobre una región concreta. La formación de un rayo a partir de nubes difusas es otro ejemplo. Junto con Alfred Gierer, he demostrado que la condición crucial para la formación de patrones es la auto-intensificación local y la inhibición a gran escala. Es fácil ver que los ejemplos de formación de patrones inorgánicos mencionados están basados en el mismo mecanismo. Una pequeña desviación de una distribución homogénea tiene una fuerte retroalimentación de manera que la desviación

crece más. Este incremento es finalmente restringido por un efecto antagónico, resultado, o bien por el agotamiento de un prerrequisito en el entorno, o bien por la inhibición que se expande del centro auto-activador.

#### EL CONCEPTO ACTIVADOR-INHIBIDOR

Dado que se supone que todos los procesos biológicos son realizados por la interacción de moléculas, una teoría de la formación de patrones biológicos tiene que describir el cambio en la concentración de la sustancia en el espacio y el tiempo como una función de la concentración de las otras sustancias implicadas. De acuerdo con nuestra teoría, una simple interacción molecular con capacidad para formar patrones consistiría de un “activador” cuya auto-catálisis es ralentizada por un “inhibidor” a gran escala. Las siguientes ecuaciones diferenciales acopladas nos dan un ejemplo de la interacción entre un activador  $a(x)$  y un inhibidor  $h(x)$  que pueden generar patrones.

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\rho a^2}{h} - \mu_a a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + \sigma_a \quad (1)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \rho a^2 - \mu_h h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + \sigma_h \quad (2)$$

La ecuación (1) afirma que un cambio en la concentración del activador en la unidad de tiempo ( $\frac{\partial a}{\partial t}$ ) es proporcional a un término de producción auto-catalítica ( $a^2$ ), y que la autocatálisis se ralentiza por la acción del inhibidor ( $1/h$ ). Como cualquier otra sustancia biológica, las moléculas del activador se degradan. Es natural suponer que el número de moléculas del activador que desaparecen es proporcional al número de moléculas del activador que hay. Esto viene expresado por el término  $-\mu_a a$ . La auto-catálisis debe ser no lineal dado que debe compensar la desaparición que causaría el decrecimiento lineal. La no linealidad de la reacción se producirá si el componente activo no es el mismo activador sino un dímero de dos moléculas del activador.

La concentración de  $a$  en una célula dada puede variar también debido a un intercambio de moléculas con las células vecinas. La difusión es la manera más simple de tener en cuenta este intercambio. Aunque la difusión es una buena aproximación, el proceso real es a menudo mucho más complicado y requiere una cadena de varias moléculas: moléculas que están expuestas en la superficie de la célula, moléculas que actúan como receptoras en células vecinas y moléculas que transmiten la señal de la superficie de la célula al núcleo. También se pueden concebir otros modos de redistribución de moléculas. En las plantas, por ejemplo, el transporte activo juega un papel muy importante.

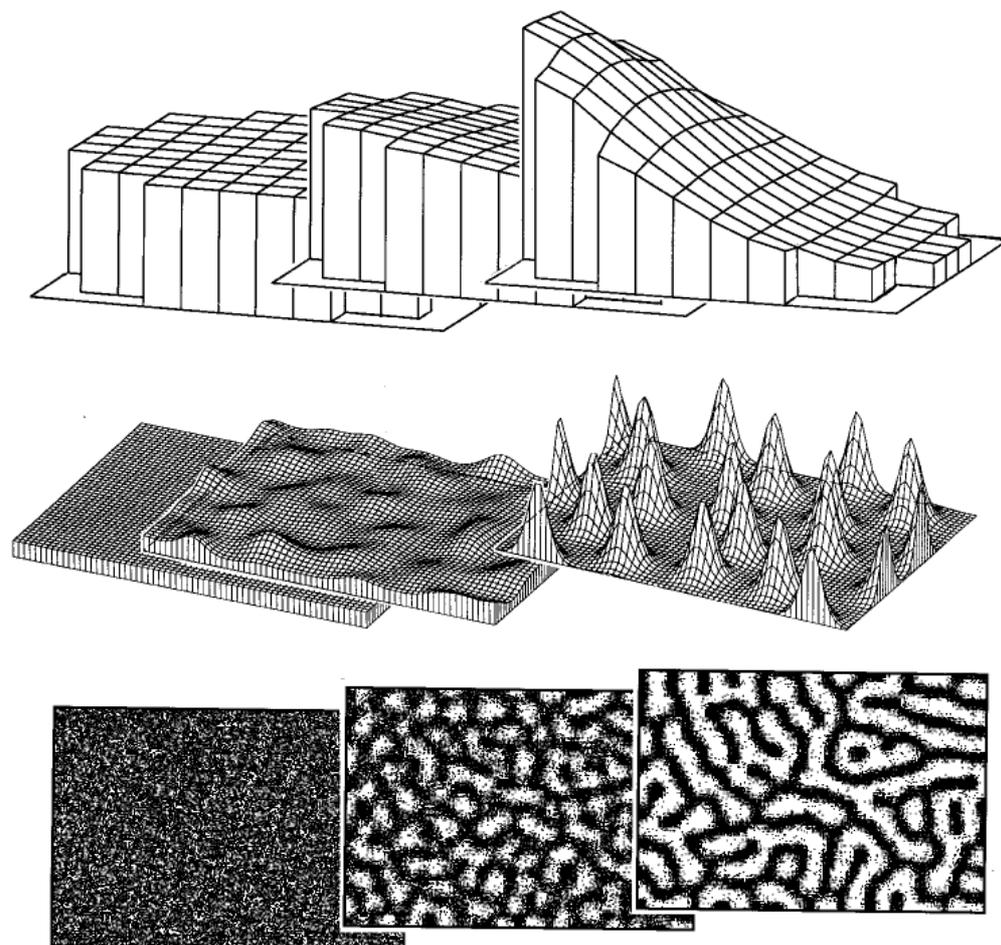


Figura 3: Patrones elementales que pueden ser generados con un mecanismo activador-inhibidor: si el rango del activador es comparable con el tamaño del campo, se producen perfiles de concentración con gradiente (arriba). Si el campo es más grande que el rango del inhibidor, aparecen múltiples máximos (centro). Si la auto-intensificación se satura, pueden aparecer patrones en forma de rayas.

El último término en la ecuación (1),  $\sigma_a$ , describe una pequeña producción básica de activador (independiente del activador). Este término asegura que la concentración del activador nunca decae hasta cero. Esto es importante para el inicio de la reacción auto-catalítica en concentraciones del activador bajas. El término  $\rho$ , la *densidad fuente*, describe la habilidad general de las células para realizar la reacción auto-catalítica. Ligeras asimetrías en la densidad fuente pueden tener una gran influencia en la *orientación* del patrón emergente. Una condición necesaria para la formación de un patrón estable es que el inhibidor se difunda mucho más rápido que el activador y que tenga una vida media más corta, es decir, se debe satisfacer  $D_a \ll D_h$  y  $\mu_a < \mu_h$ . En otros rangos de

los parámetros pueden producirse oscilaciones y ondas viajeras. Estos modos son esenciales, por ejemplo, para los patrones de pigmentación en las conchas de los moluscos.

La figura 3 muestra integraciones numéricas de este conjunto de ecuaciones. Las simulaciones demuestran que las ecuaciones de interacción (1, 2) tienen propiedades básicas para la explicación de la formación de patrones biológicos. Un patrón emerge siempre que el tamaño del campo exceda el rango del activador. En campos con un tamaño comparable al rango del activador, se forman concentraciones del activador altas en un final del campo. Este es un aspecto muy importante para la comprensión de la formación de patrones en un embrión pequeño. Un lado del embrión se vuelve diferente al otro. La distribución de activador y/o inhibidor con gradiente puede activar diferente información genética en distintas partes del tejido. Si el campo es más grande que el rango del inhibidor, se pueden producir activaciones en forma de rayas o caminos.

Un test crucial para un modelo es saber si puede explicar la regulación de patrones. En un sistema activador-inhibidor, después de suprimir la región activada, el inhibidor remanente decae hasta que se forma un nuevo máximo vía auto-catálisis. Sin embargo, para obtener una descripción correcta de la regeneración de la Hidra, hay que incorporar algunos añadidos.

#### EL PROBLEMA DE LA LONGITUD DE ONDA - ESTABILIZACIÓN DE UN GRADIENTE MONÓTONO POR REALIMENTACIÓN EN LA DENSIDAD FUENTE

Típicamente, el tamaño de un campo morfogenético aumenta durante el crecimiento del embrión. En un sistema usual de reacción-difusión, se puede mantener un perfil de concentración con gradiente sólo durante una escala de un factor aproximadamente dos. Para tamaño de campo mayores, existe una tendencia a cambiar la distribución de monótona a simétrica y finalmente a periódica, bien introduciendo un nuevo máximo, o bien dividiendo uno ya existente. Sin embargo, la Hidra puede crecer una extensión mucho mayor sin la aparición de nuevas cabezas.

Algunas observaciones biológicas básicas dan pistas de cómo este problema de longitud de onda ha sido resuelto por la naturaleza. En un fragmento de una Hidra la regeneración de la cabeza ocurre siempre en el lado que apunta hacia la cabeza original. Esto sugiere que hay diferencias sistemáticas en la habilidad para la regeneración de la cabeza a lo largo del animal desde los pies hasta la cabeza. Obviamente, tiene lugar una competición. El tejido que originalmente estaba más cercano a la cabeza posee una cabeza incipiente y por ello gana la competición. La posición *relativa* es decisiva.

En términos de nuestro modelo, la escala de dominio de la región activada sobre la no activada (el llamado dominio apical) puede aumentarse un orden de magnitud si existe una realimentación del activador o inhibidor sobre la densidad fuente ( $\rho$  en las ecuaciones 1, 2). Debido a esta realimentación, la densidad fuente adquiere también un gradiente. En una región con densidad fuente baja, es improbable que se inicie un máximo secundario. En contrapo-

sición, una densidad fuente creciente en un máximo existente estabiliza a este máximo. Por tanto, la distribución polar se estabiliza. La densidad fuente con gradiente da información duradera sobre la polaridad del sistema. Aunque se supriman máximos secundarios con éxito, la regeneración no se ve perjudicada. Un pequeño fragmento regenera un patrón de acuerdo con la polaridad original ya que la densidad fuente con gradiente provee de manera sistemática a algunas células de una cabeza incipiente para que ganen la competición entre todas las demás. Debido a su constante de tiempo larga, permanece esencialmente inalterada durante la regeneración. La regeneración puede ser rápida ya que no se requiere romper la simetría ni tampoco una comunicación por difusión sobre el campo total. (Figura 4 B, C).

La densidad fuente debe tener una distribución mucho más llana que la del activador. Puede parecer poco razonable postular que dos sustancias con aproximadamente la misma distribución pero con funciones opuestas, tengan una influencia activadora por un lado e inhibidora por otro. Ambas funciones deben tener constantes temporales y propiedades de expansión muy distintas... El inhibidor debe tener una tasa de difusión alta y una constante temporal pequeña para posibilitar una formación de patrones estable. En contraposición, la densidad fuente no debe presentar difusión y debe tener una constante temporal grande. Esto da lugar a una asimetría del tejido durante la regeneración y permanece prácticamente inalterada durante este proceso. Este papel dual puede clarificarse mediante una analogía. Un presidente (u otro héroe local) tiene normalmente una gran tendencia a evitar que otros lleguen a ser presidentes también - una inhibición a gran escala. Por otro lado, él mismo promociona a individuos de su entorno que obtienen distintos niveles en una jerarquía, son ministros etc... De esta manera el centro de poder genera una jerarquía. Si el centro del poder quedara vacío, debido a esta no-uniformidad, normalmente queda claro quién ganará la siguiente competición. Más aún, la figura central no tiene que inhibir a todo el mundo en su país sino a unos pocos que están arriba en la jerarquía y que son, por tanto, competentes para asumir el relevo.

#### COMO GENERAR ESTRUCTURAS CERCANAS UNAS A OTRAS Y A QUÉ DISTANCIA: FORMACIÓN DE CABEZA, PIE Y TENTÁCULOS EN LA HIDRA

La complejidad de los patrones en organismos evolucionados requiere un enlace jerárquico de muchas reacciones que forman patrones. Uno o más patrones generan la precondition para propiciar el siguiente patrón. La Hidra está bajo control de dos regiones organizadoras localizadas en extremos opuestos del tejido, la cabeza y el pie. Esto es común a muchos campos morfogenéticos. ¿Cómo puede conseguirse que dos centros organizadores aparezcan con garantías en posiciones opuestas de un campo extendido? Para la Hidra, una inhibición cruzada simple no es apropiada ya que en animales pequeños (jóvenes) la cabeza y el pie deben aparecer muy juntos. Si a tales distancias cortas se diese una inhibición mutua entre la cabeza y el sistema del pie, esto conduciría a una supresión del pie por la cabeza cercana o viceversa. Este problema desa-

parece cuando el espaciamiento entre la cabeza y el sistema del pie se consigue a través de una interacción vía la densidad fuente. Como se menciona arriba, la activación de la cabeza aparece en la posición de mayor densidad fuente. Si el sistema del pie tiene el comportamiento opuesto, es decir, si aparece en la densidad fuente más baja, el pie se forma a la distancia máxima de la cabeza (Figura 4, el activador del pie se muestra en negro). Sin embargo,

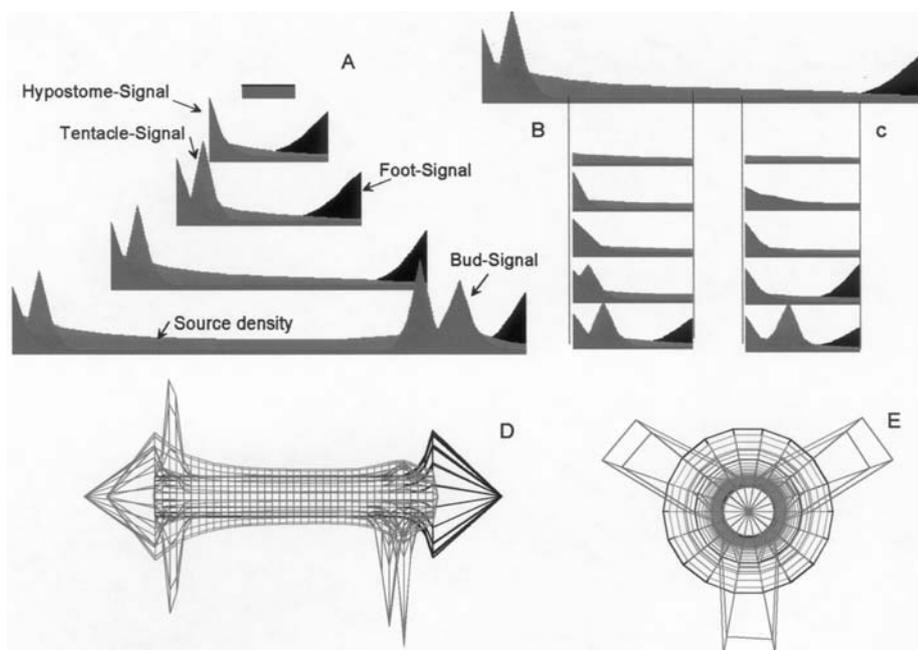


Figura 4: Generación de patrones complejos por enlaces de varias reacciones: simulación de la formación de la hipostoma, tentáculo, gema y pie en la Hidra. (A) La activación de la cabeza principal y del pie (negro) aparece en extremos opuestos del campo debido a un acoplamiento a través de la densidad fuente. La activación del tentáculo aparece cercana a la hipostoma ya que requiere una densidad fuente alta pero se suprime localmente por la activación de la cabeza. La gemación resulta de la activación de una segunda cabeza en una región de densidad fuente baja. Debido al inhibidor de la cabeza a gran escala, esto puede ocurrir sólo a una distancia grande de la cabeza. (B) En la regeneración de fragmentos cercanos a la cabeza, la activación del tentáculo precede a la activación de la cabeza. Ocurre primero en la punta y después se desplaza, de acuerdo con observaciones experimentales. (C) En fragmentos más cercanos a la base, la activación de la cabeza aparece en primer lugar. La activación del tentáculo tiene lugar más tarde, en la posición final después de que la densidad fuente ha alcanzado un cierto valor umbral. (D, E) Vistas laterales y de la parte de arriba de la Hidra simulada como un cilindro: el ordenamiento periódico de los tentáculos alrededor del hipostoma y la localización lateral de la yema están correctamente descritos. (Las simulaciones describen solo un patrón de las moléculas indicantes en un cilindro, pero no los cambios sucesivos de forma del tejido).

los sistemas de la cabeza y del pie pueden coexistir en un entorno cercano en animales pequeños ya que no hay involucrada una inhibición directa. La densidad fuente con gradiente sólo genera una preferencia. Evidencias experimentales indican que el pie también baja la densidad fuente, contribuyendo de esta manera al mantenimiento del gradiente de la densidad fuente. En la simulación, para la señal de pie, se ha supuesto una interacción activador-inhibidor similar, solo que acrecentada por una densidad fuente baja (en este caso,  $1/\rho$  en lugar de  $\rho$ ).

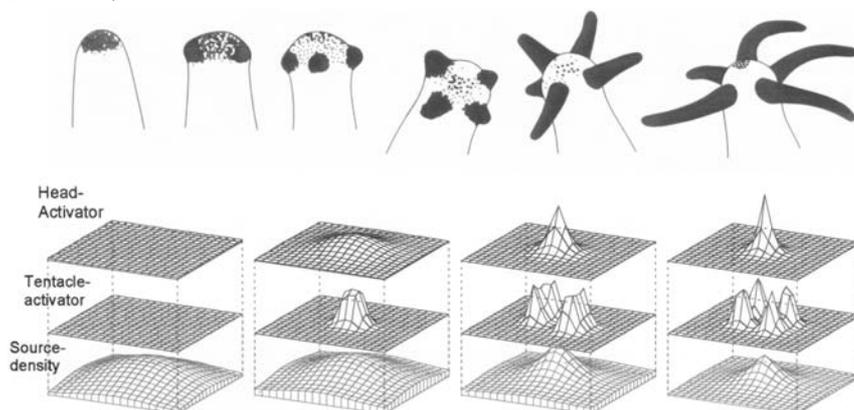


Figura 5: Regeneración apical de la señal del tentáculo y su cambio posterior. Como probaron Hans Rode y sus colaboradores, después de la extirpación de la cabeza, la señal para formar tentáculos aparece primero en la misma punta y se desplaza sucesivamente a su posición final. La primera activación a trozos se convierte en un anillo que decae en manchas individuales dando lugar a la formación del tentáculo final. Simulación en un campo dos dimensional: en la posición de densidad fuente más alta, primero aparece una única señal de tentáculo. Después de la formación de la señal de cabeza, la señal de tentáculo se ve desplazada y se segrega en varios máximos.

Durante el desarrollo, muchas estructuras aparecen cercanas unas a otras en un ordenamiento preciso. Hemos probado que un entorno controlado de estructuras se refuerza si una estructura activa las otras en gran escala, pero la excluye localmente. En la Hidra, los tentáculos aparecen alrededor de la abertura de la columna gástrica. Muchos experimentos justifican la hipótesis de que los tentáculos están bajo control de un sistema separado inhibidor-activador que también depende de la densidad fuente. Ya que la densidad fuente aumenta bajo la influencia del sistema de la cabeza principal, este último genera la precondition para la formación de tentáculos. Localmente, sin embargo, la señal de cabeza suprime la formación de tentáculos. Por tanto, la formación de tentáculos es posible sólo en una posición sub-hipostoma (Figura 4 B, D). La ecuación para la formación del sistema de tentáculo es similar al sistema de hipostoma excepto que el activador de cabeza tiene una influencia inhibitoria adicional.

El modelo da cuenta de una observación extraña. Con anticuerpos específicos para tentáculos, Hans Bode y sus colaboradores han probado que

después de la extirpación de la cabeza, primero reaparece la activación del tentáculo en la misma punta de la columna gástrica. Es después, cuando esta activación se desplaza a la posición, donde finalmente aparecen los tentáculos (Figura 5). Ya que los tentáculos se forman muy juntos, el inhibidor de tentáculo puede tener una vida media corta. Por tanto, después de la extirpación de tentáculos y cabeza, el inhibidor de tentáculo desaparece más rápidamente que el inhibidor de cabeza. Así, el activador de tentáculo puede reaparecer más pronto que el activador de cabeza. Ya que no está presente un activador supresor de cabeza, esto ocurre con la densidad fuente más alta posible, en el extremo frontal de la columna gástrica que queda (Figura 4 A). Después del desencadenante de la activación de la cabeza principal en la misma posición, la activación del tentáculo se desplaza a la posición final. Mientras tanto, la predicción de que la secuencia de eventos es la contraria en fragmentos que provienen de la base (Figura 4 C) o en fragmentos provenientes de gemas (Figura 4 A), ha encontrado soporte experimental directo.

**Conclusión:** nuestra teoría prueba que los mecanismos relativamente simples explican las características esenciales de la formación de patrones durante el desarrollo siempre que se satisfaga nuestra condición de intensificación local e inhibición a gran escala. En situaciones inicialmente homogéneas se pueden dar patrones auto-reguladores. Se describe la regeneración. Mediante el acoplamiento de varios de estos mecanismos, se pueden lograr patrones más complejos. Las señales para generar varias estructuras aparecen en un ordenamiento espacial preciso. Los patrones son auto-reguladores y se pueden reparar los defectos. Estos patrones espaciales ocurren aunque la información genética sea idéntica en todas las células.

#### LECTURAS ADICIONALES Y AGRADECIMIENTO

Se puede encontrar un estudio detallado sobre reacciones que forman patrones incluyendo programas para simulaciones en el siguiente libro: “*The Algorithmic Beauty of Sea Shells*” (Springer Verlag, Heidelberg). Referencias, discusión de otros modelos y simulaciones animadas pueden hallarse en la siguiente página web,

[www.eb.tuebingen.mpg.de/abt.4/meinhardt/theory.html](http://www.eb.tuebingen.mpg.de/abt.4/meinhardt/theory.html)

Deseo expresar mi sincera gratitud al Profesor Alfred Gierer. Mucho del trabajo básico descrito en este artículo surgió de una colaboración fructífera a lo largo de muchos años.

Hans Meinhardt  
Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie  
Spemannstrasse 35  
D-72076 Tübingen

Traducido por Jorge Cortés y Sonia Martínez