

Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 1994 el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, organizó un total de 13 reuniones científicas, a las que asistieron 269 científicos invitados y 335 participantes; seleccionados, éstos últimos, entre 587 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 207 eran españoles y 397 de otras nacionalidades. También se organizaron seis conferencias públicas sobre distintos temas biológicos, dos de ellos en conexión con una de las reuniones celebradas.

Este Centro se encuadra dentro del *Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones* y desarrolla sus actividades en el mismo edificio de la Fundación Juan March, en la calle Castelló, 77, de Madrid. El período inicial de funcionamiento del Centro abarcó el trienio 1992-1994, al que seguirá otro trienio.

El *Consejo Científico del Centro* durante el trienio 1992-1994 se compuso de los siguientes investigadores: *Miguel Beato*, Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Marburg (Alemania); *Sydney Brenner*, Medical Research Council, Cambridge (Reino Unido); *Antonio García Bellido*, Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma (Madrid); *Francisco García Olmedo*, E.T.S. de Ingenieros Agrónomos, Universidad Politécnica (Madrid); *César Milstein*, Medical Research Council, Cambridge (Reino Unido); y *Margarita Salas*, Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma (Madrid).

De este Consejo Científico permanecen en el que se constituyó a partir del 1 de enero de 1995, y para el nuevo trienio 1995-1997, *Miguel Beato*, *César Milstein* y *Margarita Salas*. Cesaron *Sydney Brenner*, *Antonio García Bellido* y *Francisco García Olmedo* y se incorporaron *José Antonio Cam-*

pos-Ortega, Institut für Entwicklungsbiologie, Colonia (Alemania); y *Gregory Gasic*, Neuron Editorial Offices, Cambridge (Estados Unidos).

El Consejo Científico fija las líneas de actividad del Centro y propone iniciativas que puedan llevarse a cabo con la colaboración de laboratorios españoles o extranjeros. También analiza las propuestas de actividades que sean sometidas al Centro. El Consejo Científico asesora al Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología respecto a cualquier materia o circunstancia de carácter científico que pueda suscitarse. El director del Centro es *Andrés González*.

El tipo de reunión con pocos asistentes continúa siendo preferente en las iniciativas del Centro, al comprobarse su idoneidad para favorecer la interacción entre los investigadores participantes. Estos son algunos de los formatos para los encuentros científicos: cursos teóricos, cursos experimentales, «workshops», conferencias impartidas por científicos de relieve internacional, simposios y estancias de científicos extranjeros.

Los trabajos presentados en cada «workshop» se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente; en 1994 aparecieron quince de estos volúmenes, tal como se recoge en otra página de estos *Anales*. Aproximadamente 400 ejemplares de cada una de estas publicaciones se repartieron gratuitamente entre laboratorios.

Varias revistas científicas internacionales (*Cell*, *Nature*, *Neuron*) enviaron en cinco ocasiones a sus representantes para participar en las reuniones durante 1994. La revista *Science* celebró en el Centro un acto el 21 de noviembre, tal como igualmente se informa en otro apartado de estos *Anales*.



Conferencias Juan March sobre Biología: «Dinámica de las proteínas de membrana»



Joseph L. Goldstein nació en 1940 en Sumter, Carolina del Sur (EE.UU.). Estudió en la Universidad Washington Lee y en la de Texas, en Dallas. En 1985 fue nombrado «regental professor» de la Universidad de Texas y obtuvo con **Michael S. Brown** el Premio Nobel de Medicina.



Michael S. Brown nació en 1941 en Nueva York. Trabajó en el Massachusetts General Hospital, de Boston y en el National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, en Bethesda, y desde 1971 trabaja en la Universidad de Texas. Es Premio Nobel de Medicina 1985.

Los Premios Nobel de Medicina 1985, **J.L. Goldstein** y **M. S. Brown**, y **H. R. B. Pelham** y **T.A. Springer** intervinieron en el ciclo *Dynamics of Membrane Proteins*, XIII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca anualmente el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, y que se desarrolló, en sesiones públicas y en inglés (con traducción simultánea), en cuatro lunes sucesivos, entre el 28 de febrero y el 21 de marzo. El 28 de febrero **Joseph L. Goldstein** habló de *Prenylated Proteins: Regulators of Signal Transduction and Membrane Traffic* y fue presentado por **Dionisio Martín Zanca**. El 7 de marzo **Michael S. Brown** habló de *How Cells Control Cholesterol* y fue presentado por **Jorge Moscat**. El 14 de marzo **Hugh R. B. Pelham** habló de *Protein Sorting and Secretion* y fue presentado por **Balbino Alarcón**. El 21 de marzo **Timothy A. Springer** cerró el ciclo hablando de *Sequential Adhesive Steps in Leukocyte Interactions with Endothelium* y fue presentado por **Miguel López-Botet**.

«Proteínas preniladas: reguladores de la transducción de señales y del tráfico de membranas» fue el tema de la conferencia de **Joseph Goldstein**. «Las células poseen distintos mecanismos para localizar determinadas proteínas en membranas; el más común consiste en la presencia de un péptido señal, que dirige las proteínas que lo poseen a la membrana. Existen otros mecanismos basados en la modificación covalente mediante unión a proteína de ciertos grupos lipídicos, tales como el grupo miristil, palmitoil o prenil. La existencia de proteínas preniladas se descubrió hace quince años. Entonces se pensó que no tenía especial importancia biológica; este punto de vista cambió radicalmente con el descubrimiento de que el producto del oncogen Ras está prenilado. Hoy sabemos que, aproximadamente, una de cada doscientas proteínas de una célula eucariótica sufre este tipo de modificación y que es esencial para la función de algunas proteínas importantes.»

«Las proteínas preniladas poseen un grupo farnesil (de 15 átomos de carbono) o geranil (20 átomos de carbono). Ambas son moléculas altamente hidrofóbicas, lo que permite que las proteínas preniladas se asocien a los lípidos de la membrana plasmática. La unión del grupo prenil a la proteína se realiza mediante un enlace tioéter con el átomo de azufre de una cisteína de la zona carboxi terminal. Geranil y Farnesil son sintetizados a partir de acetyl-CoA, mediante la llamada ruta del Mevalonato. Esta ruta metabólica también conduce a la síntesis del colesterol.»

«El estudio de este proceso metabólico se ha facilitado enormemente gracias al desarrollo de tres técnicas específicas. La primera es el uso de Mevalonato marcado con tritio radiactivo, cuyos productos pueden detectarse después en autorradiografía. La segunda técnica consiste en utilizar inhibidores de la síntesis de mevalonato endógeno y la tercera consiste en añadir un gen a las células en estudio que facilita la incorporación de mevalonato exógeno.»

«Cómo las células controlan el nivel de colesterol» fue el tema de **Michael S. Brown**. «Hace aproximadamente veinte años se puso de relieve que un buen número de personas en los países desarrollados tenían niveles altos de colesterol en sangre y que este hecho podía estar relacionado con distintas enfermedades de tipo cardiovascular. Sabemos que el colesterol se deposita en el interior de las arterias, dando lugar a una placa de color amarillo, denominada placa de ateroma. Esta placa acaba ocluyendo la sección de la arteria, lo que da lugar al infarto.»

«Todas las células animales requieren colesterol como elemento constituyente de la membrana plasmática. Sin embargo, un exceso de colesterol resulta letal. Por eso las células animales han desarrollado un delicado mecanismo de control que permite satisfacer las necesidades y evitar el exceso. El colesterol puede ser sintetizado por la propia célula a partir de acetyl coenzima A, o puede venir del exterior,

siendo transportado por el torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas partículas están formadas por un núcleo que contiene ésteres de colesterol rodeados de una capa de colesterol libre y fosfolípidos asociados a una proteína, denominada apo-proteína B-100.»

«Es importante comprender el metabolismo de las LDL. Inicialmente el hígado produce unas partículas de mayor tamaño: las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas partículas contienen colesterol y triglicéridos. Estos últimos son eliminados por lipasas y las partículas resultantes tienen una densidad intermedia (IDL). Las IDL pueden unirse a receptores en las células hepáticas, lo que conlleva la eliminación de estas partículas de la sangre. Las IDL que no pueden internalizarse en células hepáticas se convierten posteriormente en LDL.»

«Tráfico intracelular y secreción de proteínas» fue el tema de **Hugh R. B. Pelham**. «Una característica de las células eucarióticas, descubierta hace más de cien años por los trabajos pioneros de Golgi y Ramón y Cajal, es que estas células son capaces de enviar algunas proteínas al medio extracelular, esto es, de secretarlas. Este mecanismo requiere el curso de un conjunto de orgánulos membranosos organizados. Este tráfico de proteínas comienza en el retículo endoplásmico.»

«A la cara citoplásmica de este orgánulo se insertan determinados ribosomas, llamados ribosomas ligados a membranas, los cuales sintetizan proteínas que nada más nacer son insertadas en el retículo endoplásmico. De aquí pasarán al aparato de Golgi y de ahí a la membrana plasmática o al medio extracelular, mediante un proceso de gemación y fusión vesicular. Todas las células eucarióticas poseen las estructuras necesarias para realizar este proceso. En una levadura estas estructuras son muy simples, mientras que, por ejemplo, en una célula pancreática, que está especializada en la secreción, ocupan un porcentaje elevado del citoplasma.»

«La función de este entramado de vesículas es suministrar un entorno adecuado para que las proteínas que se van a secretar puedan realizar el plegamiento tridimensional adecuado, con ayuda de otras proteínas denominadas «chaperones». Además, estas proteínas suelen sufrir modificaciones post-traduccionales. El más frecuente es la unión de uno o varios residuos de azúcar a la cadena polipeptídica. Estos procesos requieren una maquinaria enzimática apropiada y tienen lugar en los diferentes compartimientos membranosos.»

«Regulación molecular de la migración de neutrófilos y linfocitos desde el sistema vascular» fue el tema de **Timothy A. Springer**. «El sistema inmunológico permite responder rápida y eficazmente a las infecciones que pueden iniciarse en cualquier lugar del organismo. Para ello es necesario que los leucocitos circulen constantemente por los distintos tejidos, 'patrullando' a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático. Este sistema permite identificar agentes infecciosos donde quiera que se encuentren; y una vez encontrados se desencadena una serie compleja de señales bioquímicas, cuyo síntoma macroscópico es la inflamación.»

«Durante este proceso se produce una migración de ciertos subtipos de leucocitos hacia los sitios de inflamación. Este proceso se encuentra finalmente regulado. Los avances de la electrónica han hecho cambiar radicalmente la forma en que podemos estudiar este tipo de fenómenos. Hoy es posible visualizar el comportamiento de diferentes tipos celulares, haciendo circular plasma sanguíneo a través de una cámara de video acoplada a un microscopio. Este sistema 'in vitro' permite estudiar el efecto que tienen sustancias individuales sobre el comportamiento de los leucocitos, incorporando las moléculas que se quieren probar mediante liposomas. Esto permite realizar una disección bioquímica del proceso de adhesión de neutrófilos y linfocitos al endotelio vascular.»



Hugh R. B. Pelham nació en 1954 y se especializó en Bioquímica en la Universidad de Cambridge (Gran Bretaña). Entre 1979 y 1981 realizó estudios de postgraduado en Estados Unidos y desde ese año trabaja en el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de Cambridge.



Timothy A. Springer nació en 1948, en Fort Benning, Georgia, y estudió en Berkeley y en Harvard. Hizo un año postdoctoral en Cambridge (Gran Bretaña). Entre 1988 y 1992 fue vicepresidente del Center for Blood Research, de Boston, y es profesor de la Harvard Medical School, de Boston.

Biología molecular y ecología de la transferencia génica y propagación promovida por plásmidos

Entre el 14 y el 16 de febrero se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Molecular Biology and Ecology of Gene Transfer and Propagation Promoted by Plasmids*, organizado por los doctores **Christopher M. Thomas** y **Elizabeth Wellington** (Gran Bretaña) y **Manuel Espinosa** y **Ramón Díaz** (España). En total hubo 22 ponentes invitados y 24 participantes. Los plásmidos son elementos genéticos extracromosómicos que aparecen frecuentemente en poblaciones naturales de bacterias y están constituidos por una molécula de DNA de doble cadena covalentemente cerrada, que es independiente del cromosoma bacteriano. La función más importante que tiene que poseer un plásmido es la capacidad de replicarse en el interior de la bacteria. Esta replicación puede llevarse a cabo mediante distintos mecanismos. Por ejemplo, los plásmidos de la familia pLS1 se replican mediante un mecanismo de «círculo rodante», que se caracteriza por la aparición de moléculas intermedias en las cuales

la hebra de DNA recién sintetizado está unida covalentemente a la hebra parental.

Otro aspecto fascinante de la biología molecular de los plásmidos es el estudio de los mecanismos que confieren estabilidad. En general, estos mecanismos se basan en un sistema toxina/antitoxina, ambas codificadas por el plásmido. En condiciones normales predomina el efecto de la antitoxina, pero si aparece un segregante libre de plásmido, la toxina y antitoxina remanentes tienen un efecto letal sobre la bacteria, garantizando así la estabilidad del plásmido correspondiente. Los plásmidos contienen genes que confieren a las bacterias portadoras ciertas características. Por ejemplo, pueden contener genes de resistencia a antibióticos o funciones tan complejas como la fijación biológica de nitrógeno. Ciertos plásmidos tienen además la capacidad de promover el intercambio genético entre bacterias, fenómeno conocido como «conjugación» y que tiene un significado biológico equivalente al sexo en animales o plantas.

Deterioro, estabilidad y regeneración del cerebro durante el envejecimiento natural

Entre el 28 de febrero y el 2 de marzo se desarrolló el *workshop* titulado *Deterioration, Stability and Regeneration of the Brain During Normal Aging*, organizado por los doctores **Paul D. Coleman** (Estados Unidos) y **Manuel Nieto-Sampedro** y **Francisco Mora** (España). En total hubo 18 ponentes invitados y 28 participantes.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso degenerativo del sistema nervioso central que se caracteriza por cambios en la personalidad y una disminución de las funciones cognitivas, incluida la memoria. En los últimos años se ha producido una avalancha de investigaciones sobre ésta y otras enfermedades del sistema nervioso. Paradójicamente, el estudio de las condiciones patológicas está ayudando a esclarecer los mecanismos básicos del deterioro de las funciones mentales que tiene lugar durante el proceso

normal de envejecimiento. En el caso de la EA, se plantea la importante cuestión de si esta enfermedad es una forma acelerada de envejecimiento o si se trata de procesos fundamentalmente distintos, aunque algunos de los síntomas sean similares. Contestar satisfactoriamente a esta pregunta tiene importantes consecuencias a la hora de diseñar estrategias terapéuticas. La desaparición de neuronas es una característica del proceso normal de envejecimiento. Este hecho podría ser debido a la acción de radicales de oxígeno sobre la mitocondria. En este orgánulo tiene lugar el proceso respiratorio, en el curso del cual pueden producirse radicales de oxígeno; al mismo tiempo, el DNA mitocondrial no dispone de mecanismos de reparación tan eficientes como los del DNA nuclear. Este proceso de degeneración neuronal ocurre tanto en cerebros normales como en afectados por la enfermedad de Alzheimer.

Recombinación genética y partículas defectivas interferentes en virus de RNA

Entre el 21 y el 23 de marzo se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Genetic Recombination and Defective Interfering Particles in RNA Viruses*, organizado por los doctores **Jozef J. Bujarski** y **Sondra Schlesinger** (Estados Unidos) y **Javier Romero** (España). En total hubo 21 ponentes invitados y 26 participantes. Un cierto número de virus poseen ácido ribonucleico (RNA) como material genético, diferenciándose así del resto de los organismos vivos: bacterias, plantas, animales, cuyos genomas están compuestos de DNA. Los virus de RNA constituyen un grupo heterogéneo de agentes infecciosos, causantes de numerosas enfermedades tanto en animales como en plantas. Es posible agruparlos en cuatro categorías fundamentales, atendiendo a su modo de replicación. En los virus de RNA de cadena positiva, como el virus de la polio y los coronavirus, la molécula de RNA es traducida directamente a proteína por la maquinaria enzimática del huésped. Los virus de cadena negativa, como el virus de la

gripe, requieren la síntesis de una cadena de RNA complementario que es la que actuará como mensajero para la síntesis de las proteínas virales; los virus de RNA de doble cadena también poseen polimerasas que permiten la síntesis de RNA mensajero.

Por último, los retrovirus poseen un genoma compuesto de RNA, el cual tiene que ser replicado como un intermediario de DNA (mediante la enzima transcriptasa reversa), que se integra posteriormente en el genoma del huésped. El virus causante de la inmunodeficiencia humana (SIDA) es un retrovirus. Existe una diferencia importante entre utilizar DNA o RNA como material genético: la replicación en el primer caso es un proceso mucho más exacto que en el segundo. De aquí se deriva que durante el proceso de replicación de los virus de RNA se produce una alta tasa de mutación, hasta el punto de que no constituyen una estructura definida genéticamente, sino una distribución de mutaciones, llamada 'cuasi-especie'.

Interacciones celulares en el desarrollo temprano del sistema nervioso de «*Drosophila*»

Entre el 11 y el 13 de abril se desarrolló el *workshop* titulado *Cellular Interactions in the Early Development of the Nervous System of Drosophila*, que contó con la colaboración de la European Molecular Biology Organization y fue organizado por los doctores **Pat Simpson** (Francia) y **Juan Modolell** (España). En total hubo 22 ponentes invitados y 21 participantes.

La diversidad que se observa entre los seres vivos tiene su origen en las diferencias entre tipos de células y los diferentes comportamientos de un tipo celular dado en distintas condiciones. El estudio de estos cambios en las capacidades de las células, fenómeno conocido como diferenciación celular, constituye uno de los problemas centrales de la Biología. Una vez más, la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, proporciona un excelente sistema modelo para su estudio.

El ectodermo neurogénico de los insectos está compuesto por una población de células, inicialmente indiferenciadas, que a lo largo del desarrollo da lugar a las células progenitoras de los linajes neuronal y epidérmico. Existe un buen número de pruebas experimentales que indican que son las interacciones celulares las que determinan qué células adoptan estas dos rutas de diferenciación alternativas.

Cabe suponer que estas interacciones están mediadas por los productos de una serie de genes, los cuales deben formar una compleja y poco conocida red de interrelaciones. Entre los elementos de esta red se encuentran los productos codificados por los genes *Delta* y *Notch*. Estas proteínas parecen formar un complejo necesario para transmitir señales reguladoras entre células, actuando a la vez como fuente y como receptor de la señal.

«Ras», diferenciación y desarrollo

Entre el 25 y el 27 de abril se celebró en el Instituto Juan March el *workshop* titulado *Ras, Differentiation and Development*, organizado por los doctores **Eugenio Santos** (Estados Unidos), **Julian Downward** (Gran Bretaña) y **Dionisio Martín-Zanca** (España). En total hubo 21 ponentes invitados y 27 participantes.

En la década de los ochenta se descubrió que ciertos genes podían ser activadores de procesos tumorales y se les denominó oncogenes. Los genes de la familia *Ras* pertenecen a este grupo y fueron identificados originalmente en células tumorales y virus causantes de distintos tumores. Se sabía entonces que estos genes –o copias ligeramente alteradas de los mismos– eran capaces de alterar el crecimiento de las células, dando lugar a procesos neoplásicos. Sin embargo, su función en el metabolismo normal de las células era un completo misterio. Una década más tarde nuestro conocimiento sobre el papel de estos genes se ha ampliado considerablemente. Hoy sabemos que estos genes cumplen un papel

importante en numerosos procesos celulares «normales».

De hecho, los genes *Ras* están implicados en el control de la proliferación celular y en procesos de diferenciación/desdiferenciación de tejidos, cumplen un papel en la transducción de ciertas señales biológicas, se expresan en tejido neuronal y, finalmente, aunque no menos importante, están muy conservados en todos los organismos eucariotas, desde las levaduras hasta el hombre. Los genes *Ras* codifican una familia de proteínas denominadas p21 (debido a que tienen un peso molecular de 21.000 dalton). La característica más relevante de estas proteínas es que poseen un dominio de unión a nucleótidos de guanina, especialmente GDP y GTP. La unión a GDP/GTP es una característica común a todas las proteínas reguladoras implicadas en la respuesta celular de hormonas que activan la síntesis de AMP cíclico. Un aspecto importante es la regulación de la actividad *Ras* en las células. Se han encontrado diversos reguladores positivos y negativos.

Carcinogénesis de piel en humanos y en sistemas experimentales

Entre el 9 y el 11 de mayo se desarrolló un *workshop* titulado *Human and Experimental Skin Carcinogenesis*, organizado por los doctores **A. Klein-Szanto** (Estados Unidos) y **M. Quintanilla** (España). En total hubo 19 ponentes invitados y 22 participantes.

El cáncer de piel constituye un problema médico de primer orden en todo el mundo. No sólo se trata del tipo de cáncer más frecuente, sino que su incidencia ha aumentado de forma alarmante en los últimos años. De ahí la importancia de conocer mejor el conjunto de mecanismos moleculares que llevan a la aparición de los distintos tipos de tumores epiteliales. Igualmente importante es la identificación de los distintos agentes que pueden iniciar este proceso de tumorigénesis. De ambas líneas de investigación se derivarán, sin duda, nuevos

métodos terapéuticos y diagnósticos, así como nuevas estrategias de prevención.

La imposibilidad de experimentar con seres humanos ha llevado a desarrollar modelos experimentales que permitan estudiar esta enfermedad. La posibilidad de introducir genes estables en la línea germinal del ratón ha hecho que este animal se haya convertido en el modelo más interesante. No sólo es posible introducir distintos oncogenes –solos o en combinación–, sino que además es posible hacer que se expresen específicamente en células epiteliales (queratinocitos); de esta forma es posible estudiar el papel de distintos oncogenes y el papel de sustancias que inhiben su acción. El uso de ratones transgénicos permitirá pronto ensayar tipos de terapia génica para curar este cáncer.

Bioquímica y regulación de la muerte celular programada

Entre el 23 y el 25 de mayo se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *The Biochemistry and Regulation of Programmed Cell Death*, organizado por los doctores **John A. Cidlowski** y **Robert H. Horvitz** (EE.UU.) y **Abelardo López Rivas** y **Carlos Martínez-A.** (España). En total hubo 22 ponentes invitados y 26 participantes. Los *workshops* tienen carácter cerrado; sin embargo, en la tarde del lunes 23 de mayo tuvo lugar una sesión abierta sobre *Programmed Cell Death* («Muerte celular programada») en la que intervinieron **Martin C. Raff** (*Social Control of Cell Survival and Death*) y **Robert Horvitz** (*Cell Death in Development and Disease*).

Los seres pluricelulares tienen que mantener un delicado equilibrio celular. Por un lado, es necesario que algunas células proliferen; al mismo tiempo, otros tipos celulares deben morir. Esta «muerte celular programada» tiene lugar durante el proceso embrionario, durante la metamorfosis y también en tejidos ya diferenciados. El proceso mediante el cual se produce se

denomina «apoptosis» y se caracteriza por la destrucción de la cromatina, la condensación celular y la vesiculación de los componentes internos. Es un proceso clave para el normal desarrollo y funcionamiento del organismo pluricelular. Alteraciones en este proceso traen consigo graves alteraciones para la homeostasis y, por ello, el bienestar de los organismos que las sufren.

Una de las cuestiones claves es identificar qué genes y qué productos intervienen en el proceso de apoptosis. Algunos genes conocidos por jugar un papel importante en la regulación celular están también implicados en el proceso de apoptosis. Este es el caso de *c-myc*, cuyo producto es un componente esencial de la maquinaria proliferativa celular y cuya expresión desregulada ocurre en casi todos los tipos de tumores. *Fas* (también llamado *APO-1*) es un nuevo miembro de la superfamilia de receptores *TNF*; su producto es una proteína transmembranal de 48 KD, capaz de inducir apoptosis en determinadas condiciones.

Resistencia a la infección viral

Entre el 20 y el 22 de junio se desarrolló el *workshop* titulado *Resistance to Viral Infection*, organizado por los doctores **L. Enjuanes** (España) y **M. M. C. Lai** (Estados Unidos). En total hubo 17 ponentes invitados y 31 participantes.

Los virus son agentes infecciosos capaces de replicarse únicamente en el interior de las células infectadas. Por esta razón el desarrollo de la virología ha estado íntimamente unido al de la biología molecular. Ambas disciplinas han avanzado espectacularmente en las últimas décadas. Al disponer de nuevas herramientas moleculares y de un conocimiento mucho más preciso de la biología molecular de los virus, es posible diseñar estrategias completamente nuevas encaminadas a prevenir y combatir las enfermedades víricas. No hay que olvidar que, a pesar de ser conocidas desde

hace largo tiempo, aún existen importantes enfermedades víricas para las cuales no existen tratamiento ni vacuna eficaces.

Una nueva estrategia para combatir a los virus se basa en la utilización de vectores de virus de DNA. Los vectores son virus artificiales construidos mediante ingeniería genética que tienen la propiedad de ser atenuados y se utilizan para introducir material genético en células animales. Estos genes así introducidos producirán efectos deseables en el organismo receptor. Por ejemplo, se han construido virus de la gripe que expresan epítopos de antígenos clínicamente relevantes; de esta forma los virus actúan como vacunas, al permitir que el sistema inmunológico se active. Hay que señalar que estos antígenos pueden pertenecer a patógenos no víricos, tal como el protozoo responsable de la malaria.

Papel de los factores de crecimiento y de supervivencia celular en el desarrollo de vertebrados

Entre el 4 y el 6 de julio se celebró en el Instituto Juan March el *workshop* titulado *Roles of Growth and Cell Survival Factors in Vertebrate Development*, organizado por **M. C. Raff** (Reino Unido) y **F. de Pablo** (España). En total hubo 19 ponentes invitados y 29 participantes.

En el curso de unas cuantas semanas, un huevo fertilizado o *zigoto* da lugar a un ser vivo pluricelular y complejo, dotado de numerosos tipos celulares distintos perfectamente organizados. Para llegar a este punto, las células tienen que multiplicarse y diferenciarse, de modo que puedan cumplir sus tareas específicas en el individuo adulto. Este proceso de crecimiento y diferenciación celular tiene que estar finamente regulado. Para ello el organismo utiliza determinadas moléculas, que actúan como mensajeros químicos, y que determinan de forma muy precisa qué células deben crecer y qué células deben morir, en cada lugar y en cada momento del proceso de desarrollo.

En sentido amplio, los factores de crecimiento son polipéptidos extracelulares que estimulan la proliferación de algún tipo celular determinado. En la mayoría de los casos, estos factores tienen efectos biológicos muy diversos, interviniendo en la proliferación y control de distintos tipos celulares. El estudio del mecanismo de acción de este control celular, y, en particular, la caracterización de los receptores celulares de los distintos factores de crecimiento constituyen uno de los campos más importantes y apasionantes de la Biología Molecular.

Se conocen unas cuantas familias de Factores de Crecimiento que tienen un papel activo durante el desarrollo embrionario. Los Factores Transformantes de Crecimiento de tipo beta (TGF- β) y los Factores de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) son capaces de estimular la proliferación de algunas células y de inhibir otras, durante el proceso embrionario.

Estructura de la cromatina y expresión génica

Entre el 26 y el 28 de septiembre se desarrolló un *workshop* titulado *Chromatin Structure and Gene Expression*, organizado por **A. Wolffe** (EE.UU.), **M. Beato** (Alemania) y **F. Azorín** (España). En total hubo 24 ponentes invitados y 22 participantes.

Hace veinte años, Kornberg descubrió que el ADN en las células se encuentra asociado a un conjunto de proteínas básicas (histonas), formando una estructura denominada nucleosoma. En cada nucleosoma, una región de ADN de aproximadamente 200 nucleótidos de longitud se encuentra enrollado, a modo de solenoide, sobre un núcleo de ocho histonas. El nucleosoma constituye un primer nivel de organización del ADN. Sucesivos enrollamientos dan lugar a estructuras más o menos compactas. El caso extremo lo constituye la heterocromatina, en la que el ADN se encuen-

tra empaquetado a varios niveles, dando una estructura altamente compacta.

El descubrimiento del nucleosoma planteó dos importantes cuestiones. En primer lugar, si el ADN se encuentra empaquetado o íntimamente unido a las histonas, ¿cómo pueden acceder a él las numerosas enzimas que constituyen el aparato de transcripción? En segundo lugar, el hecho de que existan zonas más o menos compactas de la cromatina, ¿no constituye en sí mismo un mecanismo de regulación, que inhibiría la expresión de genes situados en zonas altamente empaquetadas (heterocromatina), permitiendo la expresión de aquellos genes situados en zonas más accesibles? Los avances realizados en los últimos veinte años han permitido resolver algunas de las preguntas y, al mismo tiempo, han creado otras nuevas.

Mecanismos moleculares de la función sináptica

Entre el 17 y el 19 de octubre se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Molecular Mechanisms of Synaptic Function*, organizado por **P. H. Seeburg** (Alemania) y **J. Lerma** (España). En total hubo 20 ponentes invitados y 29 participantes.

El sistema nervioso constituye una red de comunicaciones que permite a los organismos interactuar apropiadamente con su entorno. Para que este mecanismo funcione es necesario que las neuronas puedan transmitir y recibir señales de otras células circundantes. Sin embargo, las neuronas no se encuentran unidas entre sí, sino que establecen puntos de contacto denominados *sinapsis*. La transmisión del impulso nervioso en la sinapsis puede realizarse mediante moléculas apropiadas (neurotransmisores), las cuales son sintetizadas por las neuronas pre-sinápticas y tienen un efecto estimulador sobre las neuronas post-sinápticas. La acetilcolina, algunas aminos biogénicas y neuropéptidos actúan como transmisores sinápticos.

Además de estas moléculas, determinados aminoácidos también ejercen un importante papel estimulador de muchas neuronas cerebrales. En particular, el L-glutamato es uno de los principales neurotransmisores, ya que es capaz de activar receptores ionotrópicos en la membrana post-sináptica. La apertura o cierre de estos canales ionotrópicos modifica transitoriamente la permeabilidad de la membrana post-sináptica, permitiendo la transmisión del impulso nervioso. El glutamato parece jugar un papel fundamental en la regulación de la plasticidad sináptica, lo que afecta a procesos tales como la formación de memoria y determinadas enfermedades neurológicas agudas y crónicas. Se han identificado más de 20 receptores distintos de glutamato. Estos receptores se agrupan en tres familias principales: AMPA/Ka, N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores con alta afinidad por kainato. Los tres tipos de receptores pueden provocar degeneración de neuronas en condiciones patológicas.

Abordajes informáticos para el análisis e ingeniería de proteínas

Entre el 14 y el 16 de noviembre se desarrolló un *workshop* titulado *Computational Approaches in the Analysis and Engineering of Proteins*, organizado por los doctores **Martin Billeter** (Suiza) y **Francesc X. Avilés** y **Enrique Querol** (España). En total hubo 25 ponentes invitados y 23 participantes.

Las proteínas son polímeros lineales de aminoácidos unidos por enlaces covalentes. Sin embargo, las propiedades biológicas de las proteínas dependen de su disposición en el espacio. Se admite que esta estructura tridimensional o terciaria está completamente determinada por la secuencia de aminoácidos (estructura primaria) y que, conocida esta última, es posible predecir la primera. En la práctica, el problema de la predicción de estructura terciaria de proteínas es sumamente difícil, hasta el punto de haberse convertido en una de las

cuestiones centrales de la físico-química y, por extensión, de la biología.

La determinación directa de estructuras tridimensionales de proteínas es posible utilizando técnicas de cristalografía de rayos X o métodos de resonancia magnética nuclear. Sin embargo, estos métodos requieren cantidades relativamente grandes de proteína purificada, no se pueden aplicar a todas las proteínas y requieren un considerable esfuerzo. En contraste, la determinación de la secuencia de aminoácidos es relativamente fácil, y en la actualidad se dispone de bases de datos informatizadas que contienen las secuencias de decenas de miles de proteínas; y este número aumenta rápidamente. No es de extrañar, por tanto, el auge que están teniendo los modelos matemáticos para la predicción de estructuras terciarias.

Rutas de transducción de señales esenciales para la morfogénesis e integridad celular en levaduras

Entre el 28 y el 30 de noviembre se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Signal Transduction Pathways Essential for Yeast Morphogenesis and Cell Integrity*, organizado por los doctores **M. Snyder** (Estados Unidos) y **C. Nombela** (España). En total hubo 21 ponentes invitados y 27 participantes.

Las levaduras constituyen un grupo de hongos que se caracteriza por su hábito de crecimiento unicelular. Tradicionalmente, estos hongos han tenido importancia para el hombre por participar en la producción de algunos alimentos (pan, vino, cerveza...) y también, en menor medida, por provocar enfermedades humanas, como es el caso de la levadura *Candida albicans*.

En los últimos años las levaduras han recibido considerable atención por parte de biólogos moleculares y celulares. Esto no es extraño, dado que estos seres presentan grandes ventajas para su estudio: genoma pequeño,

crecimiento unicelular, facilidad para hacer cruzamientos, etc. Además, muchos de los mecanismos moleculares y celulares básicos están conservados en todos los eucariotas, desde los mamíferos a las levaduras.

Uno de los aspectos más apasionantes de las levaduras es su vida sexual. Normalmente estos organismos son diploides y se reproducen asexualmente. Pero en medios pobres en nutrientes abandonan el ciclo mitótico y se transforman en células haploides pertenecientes a dos «tipos de cruzamiento» o sexos distintos. Estas células indican su presencia secretando feromonas.

El mecanismo de acción de estas sustancias no está completamente establecido; se sabe, sin embargo, que la feromona se une a un receptor de membrana acoplado a una proteína G heterotrimétrica. Esta proteína G desencadena una cascada de fosforilación, de tipo MAP-quinasas, la cual está conservada en levaduras y mamíferos.

Situación actual y futuro de la ciencia española

En un acto conjunto, que tuvo lugar el 21 de noviembre y que organizaron el Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la American Association for the Advancement of Science, se presentó la edición europea de la revista *Science*, órgano de la citada Asociación, y se pasó revista a la situación actual y al futuro de la ciencia española. En dicho acto intervinieron **Juan March**, presidente del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones; **Francisco J. Ayala**, presidente de la American Association for the Advancement of Science, quien habló de «La ciencia española actual y su expansión durante la última década»; **José María Mato**, presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, quien se ocupó de «El futuro de la ciencia en España»; y **Richard B. Gallagher**, editor en Europa de

la revista *Science*, quien habló de «*Science Magazine, the European initiative*». Se clausuró el acto con un recital de música española (obras de Fernando Sor, Isaac Albéniz y Manuel de Falla) para dos guitarras, que interpretó el dúo formado por **Carmen M^a Ros** y **Miguel García Ferrer**.

El presidente del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones subrayó, en sus palabras de presentación del acto, el interés de la Fundación Juan March desde siempre por el área de investigación médico-biológica, que se plasmaba, entre otras cosas, en la multitud de becas y ayudas concedidas y en la puesta en marcha, en su momento, del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, que «ha obtenido un progresivo reconocimiento de la comunidad española e internacional, que es, seguramente, la razón de que nos reunamos en esta sala».

Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 1994 se publicaron quince títulos de la colección que recoge el contenido de las reuniones científicas promovidas por el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología.

Esta colección se distribuye gratuitamente entre investigadores, bibliotecas y centros especializados. Con la denominación de «Serie Universitaria», la Fundación Juan March publicó de 1976 a 1992 una colección en la que, además de incluir resúmenes amplios de algunos estudios e investigaciones realizados por los becarios de dicha institución, se recogía también el contenido de reuniones científicas promovidas por la misma, inscritas en el anterior Plan de Reuniones Internacionales sobre Biología.

Esta es la relación de los títulos aparecidos a lo largo de 1994:

Número 20: *Genomic Fingerprinting*, «workshop» organizado por **M. McClelland** y **X. Estivill** (25–27 de octubre de 1993).

Número 21: *DNA–Drug Interactions*, organizado por **K. R. Fox** y **J. Portugal** (15–17 de noviembre de 1993).

Número 22: *Molecular Bases of Ion Channel Function*, organizado por **R. W. Aldrich** y **J. López-Barneo** (29 de noviembre–1 de diciembre de 1993).

Número 23: *Molecular Biology and Ecology of Gene Transfer and Propagation Promoted by Plasmids*, organizado por **C. M. Thomas**, **E. M. H. Wellington**, **M. Espinosa** y **R. Díaz Orejas** (14–16 de febrero de 1994).

Número 24: *Deterioration, Stability and Regeneration of the Brain During Normal Aging*, organizado por **P. D. Coleman**, **F. Mora** y **M. Nieto-Sampedro** (28 de febrero–2 de marzo de 1994).

Número 25: *Genetic Recombination and Defective Interfering Particles in RNA*

Viruses, organizado por **J. J. Bujarski**, **S. Schlesinger** y **J. Romero** (21–23 de marzo de 1994).

Número 26: *Cellular Interactions in the Early Development of the Nervous System of Drosophila*, organizado por **J. Modolell** y **P. Simpson** (11–13 de abril de 1994).

Número 27: *Ras, Differentiation and Development*, organizado por **J. Downward**, **E. Santos** y **D. Martín-Zanca** (25–27 de abril de 1994).

Número 28: *Human and Experimental Skin Carcinogenesis*, organizado por **A. J. P. Klein-Szanto** y **M. Quintanilla** (9–11 de mayo de 1994).

Número 29: *The Biochemistry and Regulation of Programmed Cell Death*, organizado por **J. A. Cidlowski**, **H. R. Horvitz**, **A. López-Rivas** y **C. Martínez-A.** (23–25 de mayo de 1994).

Número 30: *Resistance to Viral Infection*, organizado por **L. Enjuanes** y **M. M. C. Lai** (20–22 de junio de 1994).

Número 31: *Roles of Growth and Cell Survival Factors in Vertebrate Development*, organizado por **M. C. Raff** y **F. de Pablo** (4–6 de julio de 1994).

Número 32: *Chromatin Structure and Gene Expression*, organizado por **F. Azorín**, **M. Beato** y **A. P. Wolffe** (26–28 de septiembre de 1994).

Número 33: *Molecular Mechanisms of Synaptic Function*, organizado por **J. Lerma** y **P. H. Seeburg** (17–19 de octubre de 1994).

Número 34: *Computational Approaches in the Analysis and Engineering of Proteins*, organizado por **F. X. Avilés**, **M. Billeter** y **E. Querol** (14–16 de noviembre de 1994).