

# Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 1995 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 261 científicos invitados y 365 participantes; seleccionados, estos últimos, entre 602 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 235 eran españoles y 391 de otras nacionalidades. Se organizaron, además, cinco sesiones públicas en conexión con algunas de las reuniones celebradas (los «workshops» tienen carácter cerrado), en las que participaron algunos de los ponentes invitados. También, como es habitual, se celebró, abierto al público y en inglés con traducción simultánea, el XIV Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca anualmente este Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones y en el que, en tres sesiones, cuatro especialistas extranjeros (uno de ellos *Thomas R. Cech*, Premio Nobel de Química 1989), presentados por otros tantos investigadores españoles, se ocuparon de las «Nuevas fronteras entre la química y la biología».

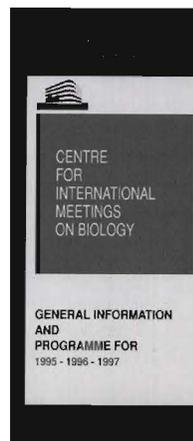
El *Consejo Científico* del Centro durante el trienio 1995-1997 está compuesto por los siguientes investigadores: *Miguel Beato*, Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Marburg (Alemania); *José Antonio Campos-Ortega*, Institut für Entwicklungsbiologie, Colonia (Alemania); *Gregory Gasic*, Neuron Editorial Offices, Cambridge (Estados Unidos); *César Milstein*, Medical Research Council, Cambridge (Reino Unido); y *Margarita Salas*, Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma (Madrid).

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 Centro facilita el intercambio de conocimientos entre científicos españoles y extranjeros, con un equipo de trabajo cuya misión consiste en resolver los problemas organizativos y administrativos que una reunión internacional suscita.

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. Éstos son algunos de los formatos para los encuentros científicos: cursos teóricos; «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 1995 aparecieron trece 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 los laboratorios que trabajan en torno a los problemas biológicos discutidos en la reunión correspondiente.



## Conferencias Juan March sobre Biología: «Nuevas fronteras entre la química y la biología»



Thomas R. Cech (Chicago, EE.UU., 1947) es profesor de Química, Bioquímica y Biología Celular y Molecular de la Universidad de Colorado, en Boulder, así como investigador del Instituto Médico Howard Hughes. Obtuvo el Premio Nobel de Química en 1989.



Peter B. Dervan (Boston, EE.UU., 1945) estudió físico-química en la Universidad de Yale, obtuvo una beca post-doctoral de los National Institutes of Health en la Universidad de Stanford y ocupa la cátedra Bren de Química en el Instituto de Tecnología de California.

Cuatro científicos, **Thomas R. Cech**, Premio Nobel de Química 1989, **Peter B. Dervan**, **Gregory Winter** y **Alan R. Fersht** mostraron sus últimos trabajos en torno a *New Frontiers between Chemistry and Biology* («Nuevas fronteras entre la química y la biología»), tema elegido para el XIV Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, convocado por el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, y que se desarrolló, en sesiones públicas, entre el 6 de marzo y el 3 de abril.

El 6 de marzo, **Thomas R. Cech** habló de *Catalytic RNA: Mechanism and Structure* y fue presentado por **Manuel Rico**. El 13 de marzo, **Peter B. Dervan**, de *Sequence Specific Recognition of Double Helical DNA and RNA* y fue presentado por **Manuel Espinosa**. El 27 de marzo, estaba previsto que interviniera **Gregory Winter**, pero coincidió la fecha con la entrega de un premio científico en Arabia Saudí y pospuso su intervención hasta el 3 de abril, en que compartió la sesión con **Alan R. Fersht**. **Winter** habló de *Mimicking the Immune System: Making Human Antibodies in Bacteria by Phage Display* y fue presentado por **Luis Enjuanes**; y **Alan R. Fersht**, de *Pathway and Stability of Protein Folding* y fue presentado por **Guillermo Giménez**.

«ARN catalítico: mecanismo y estructura» fue el tema de la conferencia de **Thomas R. Cech**. «Hay tres moléculas fundamentales implicadas en el proceso de almacenamiento y transferencia de la información genética: ADN, ARN y proteínas. Las dos primeras están especializadas en el almacenamiento de esta información. Las proteínas, y también el ARN, tienen actividad catalítica. El hecho de que el ARN pueda participar en ambos tipos de tareas constituye un descubrimiento reciente. En genes que codifican para el ARN ribosómico del protozoo ciliado *Tetrahymena thermophila* se descubrió que existían secuencias en el interior del gen que no aparecían en las moléculas funcionales de ARN ribosómico. A estas secuencias 'interruptoras de genes' se las denominó 'intrones'. Los

intrones son eliminados después del proceso de transcripción mediante un mecanismo preciso de 'corte y empalme' o 'splicing'.»

«A principios de los años ochenta, en mi laboratorio estábamos estudiando el mecanismo de este proceso de 'splicing'. Naturalmente, buscábamos alguna proteína responsable de la acción catalítica. Este fenómeno podía estudiarse 'in vitro', mezclando en un tubo de ensayo moléculas de ARN antes de 'splicing', extractos nucleares, magnesio y GTP. Un cambio en la movilidad electroforética del ARN mostraba si se había producido o no el corte y empalme de los intrones. Un resultado sorprendente fue que la eliminación de intrones tenía lugar en ausencia de extractos nucleares: sólo requería la propia molécula de ARN, magnesio y GTP. La implicación inmediata de este resultado es que el ARN tenía capacidad catalítica y estaba catalizando el proceso de corte y empalme de su propia molécula.»

«Reconocimiento específico de la secuencia del ADN y ARN de doble hélice» fue el tema de **Peter B. Dervan**. «Los cromosomas poseen una inmensa cantidad de información genética contenida en un código de cuatro letras: los cuatro deoxinucleótidos A, G, T y C (nucleótidos A, G, U y C en el caso del ARN). El ADN es la molécula más importante portadora de información genética y se organiza según el modelo de la doble hélice. Según este modelo, sin duda uno de los logros científicos más importantes del siglo, la información genética se encuentra duplicada en dos cadenas de ADN enrolladas una respecto a otra en forma de doble hélice; la posibilidad de unión entre bases complementarias (AT/GC) garantiza la estabilidad de la hélice y proporciona una base para la replicación fiel de la información genética, así como de otras funciones celulares. Otra consecuencia de la unión de cadenas en forma de doble hélice es la aparición de dos hendiduras o surcos a lo largo de toda la molécula, que se denominan surco mayor y surco menor.»

«La cantidad de información genética contenida en el genoma humano es inmensa, del orden de tres mil millones de pares de bases; sin embargo, un cambio en la secuencia de un único nucleótido puede dar lugar a una enfermedad genética de graves consecuencias para el individuo portador de tal cambio. Para dar una idea de la magnitud, podemos decir que localizar una mutación puntual entre todo el genoma es una tarea equivalente a localizar a un determinado individuo en el conjunto del planeta Tierra. Las enzimas de restricción constituyen herramientas fundamentales para el estudio y manipulación del ADN. Estas proteínas son capaces de reconocer una secuencia específica en la cadena de ADN, normalmente de cuatro o seis nucleótidos, y romper los enlaces fosfodiéster de la cadena en ese punto.»

«Imitando el sistema inmune: obtención de anticuerpos humanos en bacterias por expresión en fagos» fue el tema de **Gregory Winter**. «Los anticuerpos contribuyen de forma esencial a la defensa de los organismos frente a agentes patógenos, como virus o bacterias. Los anticuerpos son capaces de unirse específicamente al antígeno: una molécula (o parte de una molécula) del patógeno. Esta unión es muy específica. Un anticuerpo puede unirse sólo a un antígeno, al igual que una llave puede abrir sólo un tipo de cerradura. Después del reconocimiento antígeno-anticuerpo tiene lugar una serie de interacciones entre células del sistema inmunológico, cuya consecuencia última es la destrucción del organismo invasor.»

«Aunque los anticuerpos son muy eficaces frente a bacterias o virus, resultan inefectivos en otros casos, por ejemplo contra células cancerosas humanas, debido a un mecanismo de auto-tolerancia. Una forma de resolver este problema consiste en utilizar anticuerpos obtenidos en otras especies, por ejemplo, caballo o rata contra células humanas, aunque en este caso pueden surgir problemas de rechazo. La creación de anticuerpos artificiales, capa-

ces de reconocer antígenos humanos, tiene un gran interés e importantes aplicaciones terapéuticas. Para la creación de anticuerpos artificiales es necesaria una estrategia que nos permita obtener una gran cantidad de variantes y seleccionar entre éstas el anticuerpo específico contra el antígeno deseado.»

«Proceso y estabilidad del plegamiento proteico» fue el tema de **Alan R. Fersht**. «El plegamiento de proteínas es un proceso clave para entender cómo funcionan los seres vivos. El 'dogma central' de la Biología Molecular establece la relación entre secuencias de nucleótidos (genes) y secuencias de aminoácidos (proteínas). Sin embargo, las proteínas sólo ejercen su actividad biológica si están correctamente plegadas, en lo que se denomina su conformación nativa. Así pues, es importante entender cómo se pliegan las proteínas. Sin embargo, esto constituye un problema formidable por dos razones: en primer lugar, porque el número de conformaciones accesibles y, por tanto, de posibilidades es astronómico; en segundo lugar, porque no es posible calcular la estabilidad de estas conformaciones.»

«Por tanto, se trata de un problema demasiado complejo como para permitir un abordaje exclusivamente teórico. Esto nos lleva a la conocida Paradoja de Levinthal, la cual puede expresarse así: dada una proteína de cien aminoácidos, el número de conformaciones posibles es del orden de  $10^{30}$ ; si dicha proteína tuviese que encontrar su conformación nativa mediante rotación al azar, necesitaría para ello un tiempo equivalente a la edad del Universo. Sin embargo, sabemos que la mayoría de las proteínas adquieren su plegamiento correcto en cuestión de segundos. Disponemos de un modelo que predice tres posibles vías o mecanismos de plegamiento: la denominada difusión/colisión; la de propagación; y la tercera, cuando una cadena polipeptídica recién sintetizada se expuesta a un medio acuoso, tenderá a 'esconder' en el interior de la cadena sus aminoácidos hidrofóbicos.»



Gregory Winter (Gran Bretaña, 1951) trabaja en el Centre for Protein Engineering, Medical Research Council, Cambridge (Gran Bretaña) y su doctorado e investigación post-doctoral los realizó en el campo de la química de proteínas y ácidos nucleicos.



Alan R. Fersht (Gran Bretaña, 1943) es, desde 1988, Herchel Smith Professor of Organic Chemistry, director de la MRC Unit for Protein Function and Design y director del Cambridge Centre for Protein Engineering, de la Universidad de Cambridge (Gran Bretaña).

## «Desarrollo floral»

Entre el 13 y el 15 de febrero se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología un *workshop* titulado *Flower Development*, organizado por los doctores **E. Coen** (Gran Bretaña), **Zs. Schwarz-Sommer** (Alemania) y **J. P. Beltrán** (España). Hubo 20 ponentes invitados y 28 participantes.

El estudio del proceso de floración de las plantas no es una disciplina nueva para la ciencia. Durante bastante tiempo la Fisiología Vegetal clásica se ha ocupado de este proceso, y hasta hace muy poco tiempo, los avances han sido escasos y desesperanzadores. En la década de los treinta, Chailakhyan postuló la existencia de una sustancia susceptible de difusión que sería responsable de la inducción floral, a la que denominó «florigeno». Hoy día sabemos que este fenómeno es mucho más complejo y que requiere el concurso de decenas de genes diferentes. En la actualidad, el estudio a nivel genético y molecular del desarrollo floral constituye un campo en plena

efervescencia. Los avances logrados en algunas especies modelo, como tabaco, tomate, boca de dragón y, sobre todo, *Arabidopsis thaliana*, han sido espectaculares pero también plantean nuevos interrogantes.

El paso inicial de este proceso es la inducción floral, esto es, la transición entre el modo de desarrollo vegetativo y reproductivo. Parece claro que esta transición obedece a la acción de diversos genes y factores ambientales, si bien dos de estos factores parecen ser los más importantes: el aporte de nutrientes y la luz. El ápice vegetativo necesita un aporte extra de sacarosa para que se produzca la transición; esta sacarosa no proviene de una mayor actividad fotosintética, sino de una movilización de reservas energéticas, generalmente en forma de almidón. La sacarosa actúa cooperativamente con dosis altas de citoquinas; sin embargo, ambas señales resultan necesarias pero no suficientes para que se produzca la transición floral.

### Elliot Meyerowitz:

#### «Genética molecular del desarrollo floral en *Arabidopsis thaliana*»

Los *workshops* tienen carácter cerrado y restringido, pero en ocasiones se celebra una sesión pública, como la que tuvo lugar el 13 de febrero, y en la que **Elliot Meyerowitz**, de Pasadena, California, habló de *How Flowers Develop. Genetic and Molecular Studies of Floral Pattern Formation in «Arabidopsis thaliana»*. El estudio del desarrollo floral, a nivel molecular, se está llevando a cabo en un número limitado de especies, tales como tomate, tabaco, petunia y muy especialmente en la crucífera *Arabidopsis thaliana*. Los resultados de estos trabajos son, sin embargo, «generales», ya que su validez está siendo demostrada en muchas otras especies. Una flor normal (tipo silvestre) de *A. thaliana* está compuesta por una serie de piezas florales o verticilos que se disponen de forma radial. Estas piezas (de dentro afuera) son: sépalos, pétalos, estambres y carpelos. El estudio del desarrollo floral trata de explicar cuál es el origen de esta disposición radial y cuáles son

los mecanismos que controlan el proceso. En la actualidad disponemos de un modelo, denominado modelo ABC, que permite explicar esta disposición radial de los distintos órganos florales. Según este modelo, existen tres actividades presentes en los primordios florales y que actúan en zonas solapadas; de modo que este solapamiento origina cuatro zonas o dominios diferentes. En la periferia floral (zona 1) sólo está presente la actividad A y esto da lugar a que el primordio se diferencie dando lugar a sépalos. En un anillo interior a esta zona existen células en las que coexisten las actividades A y B (zona 2), siendo ésta la causa del desarrollo de pétalos. Los estambres resultan de la coexistencia de las actividades B y C (zona 3) y, finalmente, los carpelos se desarrollan en el anillo interior (zona 4), en la que sólo existe la actividad C. Más aun, las actividades A y C son mutuamente excluyentes, ya que si eliminamos una aumentamos el radio de acción de la otra.

## «Mecanismos celulares y moleculares de la conducta»

Entre el 27 de febrero y el 1 de marzo se celebró en el Centro de Biología un *workshop* titulado *Cellular and Molecular Mechanisms in Behaviour*, organizado por los doctores **Martín Heisenberg** (Alemania) y **Alberto Ferrús** (España). Hubo 21 ponentes invitados y 25 participantes.

Un viejo sueño de los biólogos consiste en poder explicar la conducta de los animales y el hombre en términos de células y moléculas. Aunque este sueño no ha sido aún realizado, parece más cercano que nunca. La razón estriba en el desarrollo prodigioso de la Biología Celular y Molecular desde la década de los cincuenta. La aplicación de estas técnicas y principios al estudio de los procesos cerebrales está permitiendo, en primer lugar, una disección celular y molecular de los distintos procesos; es decir, la identificación de las neuronas, los mecanismos y las moléculas implicadas en cada paso de los procesos mentales. En segundo lugar, la di-

sección genética de estos mismos procesos está empezando a ser abordada.

En el panorama que comienza a emerger, el cerebro utiliza para su funcionamiento, básicamente, los mismos mecanismos moleculares que se emplean en otros sistemas del organismo. Por ejemplo, los receptores acoplados a proteínas G, las cascadas de segundos mensajeros y la apertura y cierre de canales iónicos participan decisivamente en muchas funciones biológicas tanto cerebrales como no cerebrales. Se han encontrado proteínas que presentan similitud de secuencia y que tienen papeles semejantes en el funcionamiento del cerebro y en otras partes del organismo. Para el establecimiento de la Base Molecular de la Conducta se está empleando un buen número de sistemas y animales de experimentación: animales inferiores, tales como insectos, moluscos, crustáceos y, en especial, el nematodo *Caenorhabditis elegans* y la mosca *Drosophila melanogaster*.

## Sesión pública de los doctores Kandel, Singer y Alkon

Una sesión abierta se celebró el lunes 27 de febrero, en la que intervinieron tres ponentes del *workshop*: **Eric R. Kandel**, del Howard Hughes Medical Institute, de Nueva York; **Wolf Singer**, del Max-Planck Institut für Hirnforschung, de Frankfurt; y **Daniel L. Alkon**, de los National Institutes of Health, de Bethesda. La intervención de **Eric R. Kandel** llevaba por título *Genes, Synapses and Long Term Memory*: «La psicología clásica demuestra que existen dos tipos básicos de memoria: explícita o declarativa e implícita o no declarativa. La primera consiste en recordar datos sobre personas, cosas o lugares y está localizada en el lóbulo temporal de la corteza cerebral y particularmente en el hipocampo. La segunda consiste en aprender habilidades motoras o estrategias perceptuales y requiere sistemas motores o sensoriales específicos para cada caso». **Wolf Singer** se ocupó de *Neuronal Mechanisms of Perception*: «Una de las cuestiones fundamentales de la

neurobiología consiste en averiguar cómo el cerebro establece representaciones mentales del mundo que nos rodea. En la antigua concepción de los procesos mentales se postulaba la existencia en el cerebro de un 'centro de procesamiento' para cada actividad concreta. Hoy sabemos que no existe tal centro; por el contrario, lo que hay es una enorme distribución de actividad». Por último, **Daniel Alkon** se ocupó de *A non-Hebbian Synaptic Transformation for Memory Storage in the Hippocampus*: «La memoria humana es característicamente asociativa o relacional; en otras palabras, no podemos recordar fragmentos aislados de información. En cambio, recordamos las relaciones de determinada información con el tiempo o el espacio, por ejemplo, la secuencia temporal de las notas de una melodía. Interesa averiguar cómo estas relaciones son aprendidas y almacenadas en la memoria, durante décadas, por mecanismos celulares y subcelulares».

## «Inmunodeficiencias de origen genético»

Entre el 6 y el 7 de marzo se celebró en el Centro un *workshop* titulado *Immunodeficiencies of Genetic Origin*, organizado por los doctores **A. Arnaiz-Villena** (España) y **A. Fischer** (Francia). Hubo 19 ponentes invitados y 27 participantes.

Los animales están constantemente expuestos a la acción de microorganismos capaces de causar enfermedades; sólo la vigilancia constante del sistema inmunológico permite mantener a raya a los distintos patógenos. El sistema inmunológico es enormemente complejo. Su funcionamiento normal requiere el concurso de numerosos tipos celulares distintos, los cuales tienen que madurar y comunicarse entre ellos a través de una red de interacciones celulares muy precisas.

Las inmunodeficiencias primarias o de origen genético constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por infecciones frecuentes y

recurrentes, a veces causadas por microorganismos que no son normalmente patógenos. La causa última, claro está, se debe a mutaciones en algún gen clave para el desarrollo del sistema inmunológico. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se ha identificado el gen implicado, ni se conoce la función de este gen, ni por qué causa enfermedad. Sólo muy recientemente se ha empezado a conocer la base molecular de algunas de estas patologías.

Las inmunodeficiencias de origen genético suelen clasificarse en: 1) las que afectan a linfocitos T; 2) las que afectan a linfocitos B; 3) a ambos tipos de linfocitos; y 4) a otras células del sistema inmunológico. Dentro del primer grupo hay que destacar la denominada «inmunodeficiencia severa combinada» (X-SCID, ligada al cromosoma X). Esta enfermedad hereditaria recesiva se caracteriza por una ausencia completa de células «killer» maduras e inmaduras, mientras que los niveles de linfocitos B son normales.

## «Base molecular de la biodegradación de contaminantes»

Entre el 27 y el 29 de marzo se desarrolló el *workshop* titulado *Molecular Basis for Biodegradation of Pollutants*, organizado por los doctores **J. L. Ramos** (España) y **K. N. Timmis** (Alemania). Hubo 22 ponentes invitados y 26 participantes.

Numerosas actividades económicas provocan la liberación al medio ambiente de un sinnúmero de residuos tóxicos o peligrosos: plaguicidas, subproductos industriales, residuos de papeleras, etc. Dentro del problema general de la contaminación ambiental, sin duda uno de los más relevantes del mundo actual, tiene un papel destacado la polución causada por compuestos orgánicos. Se trata de una mezcla heterogénea de sustancias, tales como hidrocarburos derivados del petróleo, compuestos aromáticos (benceno, tolueno, xileno) y compuestos organoclorados, entre otros. Algunos microorganismos tienen la

capacidad de degradar compuestos orgánicos tóxicos mediante rutas metabólicas específicas. Esta capacidad de degradar compuestos tóxicos abre la puerta al uso de microorganismos como agentes descontaminantes en ecosistemas naturales.

En general, las actividades catalíticas naturales no están optimizadas para su uso biotecnológico y, en algunos casos, las actividades catalíticas necesarias para degradar ciertos compuestos no han sido encontradas aún. Un uso efectivo de los microorganismos requiere un mejor conocimiento del metabolismo degradativo y de su regulación. Uno de los organismos mejor conocidos por su versatilidad metabólica y su posible aplicación práctica son bacterias del género *Pseudomonas*. Estas bacterias son capaces de degradar diversos compuestos orgánicos, particularmente hidrocarburos aromáticos.

## «Oncogenes nucleares y factores de transcripción en hematopoyesis»

Entre el 24 y el 26 de abril se celebró en el Centro un *workshop* titulado *Nuclear Oncogenes and Transcription Factors in Hematopoietic Cells*, organizado por los doctores **Robert N. Eisenman** (EE.UU.) y **Javier León** (España). Hubo 18 ponentes invitados y 30 participantes.

La sangre contiene numerosos tipos de células diferentes: glóbulos rojos, linfocitos, granulocitos, macrófagos, etc., los cuales realizan funciones tan variadas como el transporte de oxígeno o la producción de anticuerpos. A pesar de esta aparente variedad, todas las células sanguíneas derivan última-mente del mismo tipo celular: las células madre de la médula ósea. Las células sanguíneas tienen que ser producidas de forma continua en un organismo adulto.

Este proceso —hematopoyesis— conlleva un constante crecimiento y diferenciación de tipos celulares. La regulación de este proceso

es enormemente compleja, ya que el organismo tiene que satisfacer las demandas cambiantes de cada tipo celular. Se trata de un proceso extraordinariamente importante, ya que alteraciones en el mismo pueden tener consecuencias catastróficas para el individuo, cosa que ocurre en distintos tipos de leucemias. El estado actual de los conocimientos permite tan sólo explicar este proceso de diferenciación de forma esquemática e incompleta.

Las células madre de la médula ósea se dividen para generar bien nuevas células madre o bien células progenitoras «comprometidas», las cuales están determinadas irreversiblemente a producir determinados tipos celulares. Estas células progenitoras son estimuladas por factores específicos de crecimiento y van perdiendo progresivamente su capacidad de división y desarrollo para dar lugar a células sanguíneas completamente diferenciadas.

## «Estructura, función y control de la división microbiana»

Entre el 22 y el 24 de mayo se desarrolló el *workshop* titulado *Structure, Function and Controls in Microbial Division*, organizado por los doctores **M. Vicente** (España), **L. Rothfield** (EE.UU.) y **J. A. Ayala** (España). Hubo 20 ponentes invitados y 27 participantes.

El ciclo vital de una célula bacteriana se define como el intervalo entre dos divisiones celulares (un intervalo de tiempo que puede ser de veinte minutos, en condiciones favorables). El proceso de división requiere un sistema de regulación complejo, que afecta tanto al metabolismo como a la morfología de la bacteria. Para llegar al resultado final, la aparición de células hijas, han tenido que producirse coordinadamente una serie de acontecimientos bioquímicos: el material genético ha tenido que dividirse y separarse en dos cromosomas idénticos y, al mismo tiempo, la membrana y la pared de la bacteria tienen que

ser localmente destruidas y re-sintetizadas, para dar lugar a la formación del tabique o *septo* que separa las dos células hijas.

Inmediatamente antes de que tenga lugar la división celular, se forma una estructura anular en el punto exacto de la división. En el interior de esta estructura se acumula la proteína esencial de la división, denominada Ftsz. Esta proteína puede unirse e hidrolizar GTP y tiene homología de secuencia con la tubulina de eucariotas, que es el componente estructural de los microtúbulos. Ftsz también puede polimerizarse dando lugar a protofilamentos, por lo que la homología con tubulina podría ser de tipo funcional. Ftsz es una proteína esencial para la replicación en *Escherichia coli* y un componente del complejo de septación. Este complejo incluye enzimas con actividad mureín-hidrolasa (beta 1,4 glicosidasas) y enzimas con actividad mureín-sintasa.

## «Estructura tridimensional de macromoléculas biológicas»

Entre el 8 y el 10 de mayo se celebró en el Centro un *workshop* titulado *Three-Dimensional Structure of Biological Macromolecules*, organizado por los doctores **T. L. Blundell** (Reino Unido), **M. Martínez-Ripoll**, **M. Rico** y **J. M. Mato** (España). Aunque estas reuniones tienen carácter cerrado, en alguna ocasión se celebra una sesión pública, como la del 8 de mayo, en la que **T. L. Blundell** habló de *From Genes to Proteins to Drugs*. En este *workshop* hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

Uno de los problemas más importantes en la Biología actual es la determinación y predicción de la estructura tridimensional de macromoléculas, especialmente de proteínas. Ello es debido a que la actividad biológica de las macromoléculas depende estrictamente de su conformación en el espacio, por lo que el conocimiento de su estructura tridimensional es un requisito para conocer su modo de acción. Sin embargo, los avances del conocimiento en este campo han sido relativamente lentos, lo cual no es extraño teniendo en cuenta la enorme complejidad del problema, que marca la frontera entre la Biología, la Física y la Química.

El método más empleado tradicionalmente para determinar estructuras tridimensionales

es la cristalografía de rayos X. Esta técnica consiste en bombardear un cristal molecular con un haz de rayos X para obtener así un modelo de difracción. Del estudio de este modelo de difracción es posible deducir la posición de los átomos que constituyen la molécula estudiada. Aunque esta técnica ha proporcionado casi todas las estructuras tridimensionales que tenemos hoy día, tiene el inconveniente de ser muy laboriosa, ya que no es fácil obtener cristales moleculares de muchas sustancias interesantes.

En los últimos años ha adquirido gran relevancia la técnica denominada espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Este método de análisis se basa en el momento magnético que poseen ciertos núcleos atómicos. Si mantenemos una muestra en solución bajo el influjo de un fuerte campo magnético, y al mismo tiempo aplicamos una fuerte variable de radiofrecuencias, es posible observar las transiciones energéticas (resonancias) que se dan en estos núcleos con momento magnético. Del análisis del espectro de absorción obtenido es posible deducir la estructura tridimensional de la molécula en estudio. Aunque menos exacta que la cristalografía de rayos X, esta técnica resulta más sencilla de aplicar en la práctica.

### **Thomas L. Blundell:** «Nuevos fármacos»

La información biológica fluye desde los ácidos nucleicos a las proteínas, siendo estas últimas las moléculas encargadas de realizar las distintas funciones biológicas. La relación entre la estructura primaria (secuencia) y la función de las proteínas ha sido objeto de importantes investigaciones; sin embargo, se sabe que para una misma función, por ejemplo una actividad enzimática, pueden encontrarse en la naturaleza distintas proteínas con notables diferencias en sus secuencias de aminoácidos.

Esto permite plantear un nuevo enfoque de la cuestión: ¿cuántos cambios (y qué cambios) en la secuencia de aminoácidos son admisibles

para que una proteína mantenga su función? O expresado de otra forma: ¿cuáles son los requisitos estructurales básicos para el mantenimiento de una función biológica? Hoy día es evidente que proteínas que pertenecen a una misma superfamilia y realizan una función similar pueden parecer no relacionadas en comparaciones de secuencia. La investigación en aspectos básicos de la estructura de proteínas puede ayudar a reconocer relaciones filogenéticas distantes entre proteínas y, de esta forma, ayudarnos a entender la diversidad del genoma. Por otra parte, este tipo de investigación permitirá identificar nuevos miembros de superfamilias de proteínas.

## «Biología molecular y fisiopatología del óxido nítrico»

Entre el 5 y el 7 de junio se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología un *workshop* titulado *Molecular Biology and Pathophysiology of Nitric Oxide*, organizado por los doctores **S. Lamas** (España) y **T. Michel** (Estados Unidos). Hubo 19 ponentes invitados y 26 participantes.

El óxido nítrico (NO) es sintetizado en el interior de la célula mediante la oxidación de un átomo de N de una L-arginina, formándose una molécula de NO y otra de L-citrulina. Esta reacción está catalizada por una familia de enzimas denominadas NO sintetasas (NOS). Estas enzimas exhiben una considerable complejidad en sus requerimientos de cofactores y presentan homología de secuencia con la citocromo 450 reductasa. Se han identificado tres isoformas distintas, cada una de las cuales es el producto de un gen separado; estas isoformas difieren en su especificidad de tejido y sistema de regulación.

Las isoformas neuronal y endotelial se expresan constitutivamente en estos tejidos (y en otros) y su actividad está regulada por la concentración de calcio, mientras que la NO sintetasa inflamatoria es inducible, independiente del calcio, y su expresión es regulada, al menos en parte, a nivel transcripcional. Las tres isoformas pueden ser reguladas por un mecanismo de retroalimentación mediado por el propio NO. Existen numerosas pruebas de que el óxido nítrico actúa como un transmisor de señales biológicas en numerosos procesos fisiológicos en diferentes tejidos. Por ejemplo, la inducción de isoformas de NOS en el músculo cardíaco puede ser reflejo de ciertas alteraciones ocasionadas por citoquinas, en la función contráctil del miocardio. Cuando estas enzimas son inducidas y activadas, son capaces de generar cantidades sustanciales de NO, lo que a su vez provoca la activación de guanilil-ciclasas.

## «Activación génica selectiva mediante factores de transcripción específicos de tipo celular»

Entre el 19 y el 21 de junio se desarrolló el *workshop* titulado *Selective Gene Activation by Cell Type Specific Transcription Factors*, organizado por los doctores **M. Karin** (EE. UU.), **R. Di Lauro** (Italia) y **P. Santisteban** y **J. L. Castrillo** (España). Hubo 21 ponentes invitados y 28 participantes.

Todas las células de un organismo, incluso aquellas que tienen una morfología y una función totalmente diferentes, contienen la misma información genética. Las diferencias observadas entre tipos celulares se deben a que cada célula utiliza en cada momento una parte muy específica de la información genética que contiene. Este proceso de activación génica selectiva constituye el nudo gordiano de la Biología Celular.

Aunque muchos aspectos de este proceso continúan siendo un misterio, hoy sabemos que el proceso mediante el cual una célula

dada selecciona los genes que va a utilizar tiene dos componentes principales. Por un lado, existen tramos cortos en la secuencia del ADN que actúan a modo de señales o secuencias reguladoras; por otra parte, hay proteínas específicas capaces de reconocer dichas secuencias y unirse específicamente a ellas. De la unión de estos factores a la secuencia de ADN de un gen se deriva cuánto, dónde y cuándo va a expresarse dicho gen. En la investigación de la transcripción específica de tejido suelen cubrirse las siguientes etapas: en primer lugar, es necesario identificar genes cuya expresión sea específica del tejido en estudio; esto puede hacerse por escrutinio diferencial en genotecas de cADN. La siguiente etapa es el estudio de los promotores de dichos genes y la identificación de los elementos de secuencia en «cis» responsables de esta expresión. Posteriormente deben identificarse los factores proteicos en «trans» que se unen a dichas secuencias.

## «Receptores de células NK y reconocimiento de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad»

Entre el 25 y el 27 de septiembre se celebró en el Centro un *workshop* titulado *NK Cell Receptors and Recognition of the Major Histocompatibility Complex Antigens*, organizado por los doctores **J. Strominger** (EE. UU.), **L. Moretta** (Italia) y **M. López-Botet** (España). Hubo 21 ponentes invitados y 30 participantes.

El objetivo final de la respuesta inmunológica es la destrucción y eliminación de microorganismos invasores. Debido a esta naturaleza destructiva, es crucial que el sistema sea capaz de discriminar entre las células propias del organismo y los elementos «extraños» correspondientes a microorganismos invasores. Uno de los tipos de células inmunológicas que están directamente implicados en la destrucción de organismos extraños son las células asesinas naturales (NK) presentes en la sangre. Aunque el mecanismo citotóxico mediante el cual actúan estas células asesinas no es

bien conocido, se sabe que las funciones citotóxicas se encuentran estrechamente reguladas por los efectos opuestos de moléculas activadoras y moléculas inhibitoras de la función lítica. Entre las moléculas activadoras de las células NK se encuentra NKR P-1. Se trata de una familia multigénica de glicoproteínas de tipo II. Están relacionadas con la denominada superfamilia de lectinas, identificadas en ratas y ratones. Una de las cuestiones clave es averiguar a qué ligandos se une específicamente esta proteína receptora. Las funciones inhibitoras de la función lítica se encuentran mediadas por otras proteínas receptoras de las células NK, tales como Ly-49 y NKG2. Se sabe que variantes de estos receptores se encuentran distribuidos clonalmente en la población de células asesinas. La expresión de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (MHC I) protege a las potenciales células diana de ser destruidas por células NK.

## «Mecanismos moleculares implicados en la diferenciación de células epiteliales»

Entre el 9 y el 11 de octubre se desarrolló el *workshop* titulado *Molecular Mechanisms Involved in Epithelial Cell Differentiation*, organizado por **H. Beug** (Austria), **F. X. Real** (España) y **A. Zweibaum** (Francia) y que contó con una sesión pública, el 9 de octubre, en la que intervinieron dos de los ponentes invitados: **Mina Bissell** y **Mary C. Weiss**. En total hubo 21 ponentes invitados y 26 participantes.

El tejido epitelial está formado por células fuertemente unidas, dispuestas en una o más capas, y que pueden o no estar adheridas a una capa subyacente denominada membrana basal. Este tejido cubre todas las superficies externas del organismo, tapiza las cavidades internas y forma la parte secretora de las glándulas.

Juega, por tanto, numerosos e importantes papeles fisiológicos, incluyendo los de pro-

tección, absorción de nutrientes y secreción. A diferencia de otros tejidos, las células epiteliales deben reproducirse constantemente, por lo que el proceso de diferenciación celular se produce de forma constante en el individuo adulto. Las células epiteliales derivan de la proliferación y diferenciación de otro tipo de células denominado células madre. En algunos epitelios es difícil conocer la localización exacta y el funcionamiento de estas células madre. En el intestino delgado, la proliferación tiene lugar en unidades discretas y cerradas, llamadas criptas.

La localización de células madre en el colon se halla probablemente en la base de estas formaciones. Las células diferenciadas son transportadas hasta el lumen intestinal por el deslizamiento de células en el plano epitelial. La diferenciación de las células epiteliales del intestino conlleva la interacción con células mesenquimales de la membrana basal.

## «Cambios en la transcripción durante el desarrollo»

Entre el 13 y el 15 de noviembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología una *workshop* titulado *Switching Transcription in Development*, organizado por los doctores **M. Beato** (Alemania), **B. Lewin** (EE.UU.) y **J. Modolell** (España). Hubo 21 ponentes invitados y 29 participantes. El día 13 de noviembre se celebró una sesión abierta en la que intervinieron los ponentes **Richard Axel** e **Ira Herskowitz**.

La base molecular del control de la expresión génica en células eucariotas constituye uno de los campos más activos en la biología actual. Los mecanismos que controlan el nivel de transcripción génica hacen que cada célula fabrique el tipo y la cantidad de proteína adecuados; esto permite que las células puedan responder a ciertos estímulos, como la invasión de microorganismos patógenos y –más importante aún– permite la ejecución del programa de desarrollo en eucariotas pluricelulares. NF- $\kappa$ B es una familia de proteí-

nas capaz de interactuar con ADN y modular la expresión de varios genes esenciales para el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria, tales como citoquinas y quimioquinas. Esta familia de activadores transcripcionales constituye un interruptor genético clave para la respuesta temprana a patógenos. Normalmente estas proteínas se encuentran asociadas a inhibidores específicos y secuestradas en el citoplasma. La llegada del estímulo a la célula provoca la fosforilación y posterior degradación del inhibidor, lo cual permite la migración de NF- $\kappa$ B al núcleo donde actúa sobre la transcripción de sus genes diana.

La SREBP (Proteína de Unión al Elemento Regulador de Esteroles) constituye otro ejemplo de la importancia de la regulación de la transcripción en procesos biológicos. Este eficiente mecanismo regulador mantiene constante el nivel de colesterol no esterificado, pese a las fluctuaciones en el aporte externo.

## Sesión pública de Richard Axel e Ira Herskowitz

«Para los humanos de hoy en día –señaló **Richard Axel** en su conferencia sobre la lógica molecular del olfato– el sentido del olfato es un mecanismo fisiológico evocador, que nos trae memorias y recuerdos, pero de escasa importancia práctica. Sin embargo, se trata de un sentido ancestral, que representa una capacidad básica de identificar estímulos, presente en los animales más primitivos. Los mamíferos son capaces de identificar decenas de miles de olores distintos. El primer paso para conseguir esta diversidad de la percepción requiere la interacción entre un ligando oloroso y un receptor presente en la neurona olfatoria; esta unión provoca una variación en los niveles de AMP cíclico y esto, a su vez, afecta a la apertura de los canales de sodio, lo que produce una alteración del potencial de membrana, que viaja hasta el cerebro, donde la señal es procesada e identificada como una sensación olfativa.»

**Ira Herskowitz** se ocupó de los «Tipos celulares en levaduras: la interfase entre regulación génica, biología celular y desarrollo»: «Dentro de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* existen dos 'sexos' o grupos de apareamiento denominados *a* y  $\alpha$ . La reproducción sexual requiere la unión de dos células haploides pertenecientes a distinto tipo sexual, las cuales pueden conjugarse (unirse) para formar células diploides. Esto da lugar a un cierto grado de diferenciación celular, ya que los tipos *a* y  $\alpha$  están especializados en el proceso de apareamiento, mientras que el tipo celular diploide resultante *a/a* se encarga de la esporulación y de la meiosis, para volver al estado haploide. Existen varios aspectos de la especialización celular de las levaduras que tienen relevancia general para la biología celular y desarrollo de organismos pluricelulares. Ciertas proteínas con capacidad de regular la transcripción de determinados genes juegan un papel crucial en todos estos procesos.»

## «Proteínas G: características estructurales y papel en la regulación del crecimiento celular»

Entre el 27 y el 29 de noviembre se celebró en el Centro un *workshop* titulado *G-Proteins: Structural Features and their Involvement in the Regulation of Cell Growth*, organizado por **B. F. C. Clark** (Dinamarca) y **J. C. Lacal** (España). Hubo 17 ponentes invitados y 33 participantes.

Las proteínas G constituyen una amplia familia de proteínas reguladoras, que actúan a modo de interruptores celulares, pudiendo variar entre dos estados conformacionales distintos: uno activo, en el que la proteína se encuentra unida a GTP, y otro inactivo, en el que la proteína está unida a GDP. Estos cambios requieren la ayuda de factores proteicos, denominados GEF para la activación y GAP para la desactivación. El modo de acción de la mayoría de las proteínas G está ligado a receptores específicos de membrana. Cuando un ligando extracelular se une a uno de estos receptores, éste actúa a su vez sobre la conformación de una proteína G, activándola. Esta activación provoca normal-

mente un cambio en la concentración de un segundo mensajero, tal como cAMP o  $\text{Ca}^{2+}$ , y este cambio va a modificar determinadas proteínas celulares. De este modo las proteínas G cumplen un importante papel en la regulación de numerosos procesos.

Este *workshop* se centró en los aspectos estructurales y en los mecanismos de acción de las proteínas G; en otras palabras, qué es lo que sabemos sobre la estructura tridimensional de estas proteínas y cómo este conocimiento puede ayudar a explicar algunas de sus funciones biológicas y modo de acción; por ejemplo, cuál es el mecanismo preciso de hidrólisis de GTP. Una de las proteínas G que ha recibido más atención es EF-Tu, factor de elongación en el proceso de síntesis proteica. Esta proteína forma un complejo ternario con el aminoacil-tRNA, transportándolo hasta el sitio A del ribosoma; la hidrólisis concomitante de GTP proporciona la energía necesaria para la síntesis de proteínas.

## Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 1995 se publicaron 13 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.

Ésta es la relación de los títulos aparecidos a lo largo de 1995:

Número 35: *Signal Transduction Pathways Essential for Yeast Morphogenesis and Cell Integrity*, «workshop» organizado por **M. Snyder** y **C. Nombela** (28-30 de noviembre de 1994).

Número 36: *Flower Development*, organizado por **E. Coen**, **Zs. Schwarz-Sommer** y **J. P. Beltrán** (13-15 de febrero de 1995).

Número 37: *Cellular and Molecular Mechanisms in Behaviour*, organizado por **M. Heisenberg** y **A. Ferrús** (27 de febrero-1 de marzo de 1995).

Número 38: *Immunodeficiencies of Genetic Origin*, organizado por **A. Fischer** y **A. Arnaiz-Villena** (6-7 de marzo de 1995).

Número 39: *Molecular Basis for Biodegradation of Pollutants*, organizado por **K. N.**

**Timmis** y **J. L. Ramos** (27-29 de marzo de 1995).

Número 40: *Nuclear Oncogenes and Transcription Factors in Hematopoietic Cells*, organizado por **J. León** y **R. Eisenman** (24-26 de abril de 1995).

Número 41: *Three-Dimensional Structure of Biological Macromolecules*, organizado por **T. L. Blundell**, **M. Martínez-Ripoll**, **M. Rico** y **J. M. Mato** (8-10 de mayo de 1995).

Número 42: *Structure, Function and Controls in Microbial Division*, organizado por **M. Vicente**, **L. Rothfield** y **J. A. Ayala** (22-24 de mayo de 1995).

Número 43: *Molecular Biology and Pathophysiology of Nitric Oxide*, organizado por **S. Lamas** y **T. Michel** (5-7 de junio de 1995).

Número 44: *Selective Gene Activation by Cell Type Specific Transcription Factors*, organizado por **M. Karin**, **R. Di Lauro**, **P. Santisteban** y **J. L. Castrillo** (19-21 de junio de 1995).

Número 45: *NK Cell Receptors and Recognition of the Major Histocompatibility Complex Antigens*, organizado por **J. Strominger**, **L. Moretta** y **M. López-Botet** (25-27 de septiembre de 1995).

Número 46: *Molecular Mechanisms Involved in Epithelial Cell Differentiation*, organizado por **H. Beug**, **A. Zweibaum** y **F. X. Real** (9-11 de octubre de 1995).

Número 47: *Switching Transcription in Development*, organizado por **B. Lewin**, **M. Beato** y **J. Modolell** (13-15 de noviembre de 1995).