
Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 1996 el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, organizó un total de trece reuniones científicas, a las que asistieron 248 científicos invitados y 380 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 537 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 195 eran españoles y 433 de otras nacionalidades. Se organizaron, además, dos 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 XV Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca anualmente este Instituto y en el que cuatro especialistas extranjeros (dos de ellos Premios Nobel de Medicina, David Baltimore y François Jacob), presentados por otros tantos investigadores españoles, se ocuparon de «Factores de transcripción».

El Consejo Científico del Centro durante el trienio 1995-1997 está compuesto por los siguientes investigadores: Miguel Beato, Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Marburgo (Alemania); José Antonio Campos-Ortega, Institut für Entwicklungsbiologie, Colonia (Alemania); Gregory Gasic, Neuron Editorial Offices, Cambridge

(EE. UU.); 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 reuniones 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.

Los trabajos presentados en cada «workshop» se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente; en 1996 aparecieron catorce de estos volúmenes, tal como se recoge al final de este apartado sobre el Centro. Aproximadamente 400 ejemplares de cada una de estas publicaciones se reparten gratuitamente entre los laboratorios que trabajan en torno a los problemas biológicos discutidos en la reunión correspondiente.

Durante 1996 algunos «workshops» organizados por el Centro fueron reseñados en distintas publicaciones especializadas.



Conferencias Juan March sobre Biología: «Factores de transcripción»

Transcription Factors («Factores de transcripción») fue el tema elegido para el XV Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca anualmente el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, y que se desarrolló, en sesiones públicas, entre el 19 de febrero y el 11 de marzo. Cuatro científicos (entre ellos, dos Premios Nobel de Medicina: el de 1975, **David Baltimore**, y el de 1965, **François Jacob**; además de **Mark Ptashne** y **Walter J. Gehring**) mostraron sus últimos trabajos en torno al tema general objeto del ciclo.

El 19 de febrero, **David Baltimore** habló de *The NF- κ B Transcription Factor and Lymphoid Cell Activation* y fue presentado por **Manuel Fresno**. El 26 de febrero, **Mark Ptashne**, de *Molecular Mechanisms of Gene Regulation*, y fue presentado por **Ana Aranda**. El 4 de marzo, **Walter J. Gehring**, de *The Role of 'eyeless' as a Master Control Gene in Eye Morphogenesis and Evolution*, y fue presen-

tado por **Ginés Morata**. El 11 de marzo, **François Jacob**, de *Regulatory Circuits in Transcription*, y fue presentado por **Antonio García-Bellido**.

«Activación del factor de transcripción NF- κ B en linfocitos B» fue el tema de la conferencia de **David Baltimore**. «El control de la transcripción génica juega un papel central en prácticamente todos los problemas candentes de la biología moderna; por ejemplo, se sabe que el desarrollo embrionario está dirigido por cambios en la transcripción de ciertos genes, así como el cáncer es el resultado de cambios en el modelo de transcripción celular. En otras palabras, el control de la transcripción es la decisión que tiene que tomar la célula respecto a cuánto y cuándo expresar un determinado gen. La transcripción consiste en la síntesis de una cadena de ARN mensajero a partir de un molde de ADN. Desde el punto de vista enzimático es un proceso muy complejo. La propia enzima responsable, la ARN Polimerasa II, está formada por distintas subunidades; además son necesarias otras proteínas, denominadas factores de transcripción (TF) que actúan como intermediarias entre el ADN y la polimerasa.»



David Baltimore es un científico destacado en virología, inmunología, investigación del cáncer y del SIDA. Ha sido co-director de un estudio a gran escala sobre el SIDA, realizado en 1986. A los 37 años obtuvo el Premio Nobel de Medicina.



Mark Ptashne estudió Química en Portland, Oregón, y Biología Molecular en la Universidad de Harvard, en la que ha transcurrido toda su vida académica e investigadora. Es fundamental su contribución al estudio de los mecanismos de regulación génica.

«Mecanismos moleculares de la regulación génica» fue el tema de **Mark Ptashne**. «Un activador transcripcional es una proteína capaz de unirse a un segmento específico del ADN y de este modo activar la expresión de un gen. Nuestro interés se ha centrado en estudiar la química de estas interacciones moleculares y en tratar de explicar cómo tienen lugar procesos tan complejos como, por ejemplo, el desarrollo embrionario, y cómo estos procesos han podido evolucionar a partir de elementos simples. En bacterias los genes son transcritos por la ARN Polimerasa a partir de la secuencia promotora y con la mediación de proteínas activadoras y/o represoras. Una proteína activadora tiene, por tanto, dos funciones separadas que dependen a su vez de dominios proteicos separados. Por un lado, está el dominio de unión al ADN, necesario para anclar la molécula activadora en una posición dada, lo cual va a determinar con pre-

cisión qué genes van a ser activados. Este dominio está formado normalmente por varios tramos con estructura secundaria de α hélice, dado que este tipo de estructura encaja muy bien en el surco mayor del ADN.»

«Papel de 'eyeless' en la morfogénesis y evolución del ojo» fue el tema de **Walter J. Gehring**. «La mayoría de los animales tiene ojos, aunque este término alude a estructuras muy diferentes en los distintos tipos animales. Por ejemplo, el ojo de los mamíferos posee una única lente compuesta de proteínas, mientras que el ojo de los insectos está compuesto por la unión de numerosos elementos simples denominados ommatidias. Hasta hace poco prevalecía la idea de que este órgano había surgido en la evolución varias veces de forma independiente; así, se justificaba el notable parecido entre el ojo del calamar y el de los mamíferos como un ejemplo de evolución convergente. Sin embargo, hoy se piensa que los ojos de los animales tienen un origen evolutivo común. En 1915 Hoge identificó una mutación en *Drosophila* que daba lugar a moscas sin ojos, y denominó al locus correspondiente *eyeless* (*ey*). En el ratón se conoce una mutación similar, *Small eye*, que produce animales con ojos reducidos (en heterocigosis) o sin ojos (en homocigosis). También en el hombre existe una enfermedad genética, aniridia, donde se observa la ausencia del desarrollo ocular.»

«Circuitos reguladores en transcripción» fue el tema de **François Jacob**. «Si tratamos de encontrar un símil entre la evolución y alguna actividad humana no podríamos escoger la ingeniería, donde cada pieza está perfectamente diseñada para su función, sino más bien una especie de 'chapuza' o 'remiendo' ('tinkering'), donde diferentes dominios proteicos con funciones definidas acaban siendo 'reciclados' para cumplir funciones completamente distintas. Un buen ejemplo de esto lo constituyen los diferentes tipos de cristalininas de diversas procedencias. Las cristalininas son las proteínas estructurales del cristalino del ojo. Por tanto, deben ser proteínas muy estables, ya que no pueden reemplazarse. Si

observamos la secuencia de aminoácidos de diversas cristalininas, puede observarse que algunas son similares a enzimas, tales como la alcohol-deshidrogenasa o la glutatión S-transferasa. Puede suponerse que proteínas de distinto origen y función, pero presentando todas la característica de ser muy estables, fueron 'reclutadas' para una nueva función de cristalininas.»

«Hay dos procesos subyacentes a este tipo de evolución molecular: la duplicación génica y la recombinación ilegítima. Por el primero se crea una copia adicional de un gen, por lo que se elimina la posible presión selectiva sobre el mismo. El segundo proceso permite la recombinación de distintos dominios, creándose la oportunidad de adquisición de nuevas funciones con elementos viejos. Contrariamente a lo que pueda parecer, los cambios en la estructura de proteínas por acumulación de mutaciones no constituyen el mecanismo más relevante en la evolución de los organismos.»



Walter G. Gehring obtuvo su doctorado en la Universidad de Zurich (Suiza). Realizó una estancia postdoctoral en la Universidad de Yale, siendo profesor asociado en 1969. En 1972 ganó la cátedra de Biología y Genética del Desarrollo de la Universidad de Basilea.



François Jacob (Nancy, 1920) ha desarrollado toda su actividad investigadora en el Instituto Pasteur, de París, y en el Collège de France, en donde ha sido entre 1964 y 1992 profesor de genética celular. Obtuvo en 1965 el Premio Nobel de Medicina.

«Regulación a distancia de la transcripción»

Entre el 15 y el 17 de enero se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Transcriptional Regulation at a Distance*, organizado por los doctores **W. Schaffner** (Suiza), **Víctor de Lorenzo** y **José Pérez-Martín** (España). Hubo 20 ponentes invitados y 27 participantes.

El control de la transcripción génica constituye uno de los problemas centrales de la Biología actual. De hecho resulta prácticamente imposible estudiar un problema biológico a nivel molecular sin que aparezca la cuestión de cómo los organismos regulan qué genes van a expresarse en un momento determinado y con qué intensidad van a hacerlo. La regulación de la transcripción se produce como resultado de la interacción entre dos tipos de elementos: ciertas proteínas y ciertas regiones del ADN. Dentro de las proteínas está, en primer lugar, la ARN Polimerasa (encargada de realizar la transcripción propiamente dicha), la cual requiere un conjunto de factores trans-

cripcionales que van a modular su actividad.

Por otra parte, en el ADN existen regiones con secuencias específicas que van a permitir la unión de estas proteínas reguladoras, señalando de esta forma a la maquinaria enzimática cuáles son los genes que deben transcribirse en un contexto determinado. Cuando se iniciaron los estudios sobre regulación génica, se pensó que toda la información necesaria para la regulación de un gen se encontraba en una zona contigua en la región 5' del gen, denominada promotor. Posteriormente se vio, sin embargo, que existen elementos genéticos capaces de activar genes situados a distancia de miles de pares de bases. Estos elementos, denominados «enhancer» (potenciadores), aunque fueron descritos originalmente en virus, hoy se han identificado en todo tipo de organismos, especialmente en mamíferos e insectos, donde juegan un papel crucial en el control de la expresión específica de tejido y en el desarrollo.

«Del transcrito a la proteína: procesamiento de mensajeros, transporte y traducción»

Entre el 11 y el 13 de marzo se desarrolló el *workshop* titulado *From Transcript to Protein: mRNA Processing, Transport and Translation*, organizado por **Ian W. Mattaj** (Alemania), **J. Ortín** (España) y **J. Valcárcel** (Alemania). Hubo 18 ponentes invitados y 32 participantes.

Aunque la mayoría de los biólogos estaría de acuerdo en resaltar la importancia del proceso de transcripción en el control de la expresión génica, no es menos cierto que entre el producto de la ARN Polimerasa (transcrito primario) y la proteína correspondiente media un complejo proceso de modificación y transporte, que sólo en los últimos años comienza a ser desvelado.

El ARN mensajero es sintetizado en el núcleo como hnARN (ARN heterogéneo nuclear). El primer paso del procesamiento consiste en la adición de un nucleótido especial en el extremo 5' (denominado 5' cap). Una proteína he-

terodimérica (CBC) está implicada en la formación del 5' cap; la no formación de esta estructura puede afectar a otras etapas del procesamiento de ARN, como la eliminación de intrones y el transporte al citoplasma. En muchos mensajeros se produce también la adición en el extremo 3' de una cola más o menos larga de residuos de Adenina. La mayoría de los mensajeros eucariotas está formada por zonas codificantes (exones) intercaladas con regiones no codificantes (intrones). La eliminación de estos intrones, proceso conocido como «splicing», es indispensable para la traducción del mensajero, y es un proceso frecuentemente sometido a regulación durante la diferenciación y el desarrollo. Este proceso está catalizado por un complejo, denominado «spliceosoma», que resulta de la unión de varias ribonucleoproteínas nucleares de pequeño tamaño. El esclarecimiento preciso de las etapas por las que transcurre este proceso constituye una meta importante para numerosos laboratorios.

«Mecanismos de expresión y función de las moléculas MHC de Clase II»

Entre el 25 y el 27 de marzo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, el *workshop* titulado *Mechanisms of Expression and Function of MHC Class II Molecules*, organizado por los doctores **Bernard Mach** (Suiza) y **Antonio Celada** (España). Hubo 18 ponentes invitados y 31 participantes.

Las denominadas moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II (MHC Class II) juegan un papel fundamental en la respuesta inmunológica. Al contrario que las MHC de clase I, aquéllas se expresan sólo en un número reducido de tipos celulares, en particular los que interaccionan con linfocitos T de los tipos citotóxico y «helper».

Los antígenos exógenos están constituidos por fragmentos de proteínas pertenecientes a un virus u otro organismo invasor, que han

sido digeridos y transportados a la membrana celular. Allí se produce la unión entre antígenos y MHC Class II, y dicho complejo es reconocido por los receptores de las células T, lo cual desencadena un nuevo paso de la respuesta inmune. Este fenómeno se conoce como «presentación de antígenos». Dada la importante función de aquellas moléculas, el estudio de la regulación precisa de sus genes constituye un área de intensa investigación. Esta expresión puede producirse de forma constitutiva e inducible, esta última mediada por γ -interferón. Se han identificado dos reguladores fundamentales: CIITA y RFX5. Ambos activadores comparten dos propiedades poco usuales: la primera es que ambos son esenciales para la expresión de los MHC Class II; la segunda es que su efecto se encuentra restringido a estos genes. Esta circunstancia abre la posibilidad de utilizar estos reguladores para la inmunomodulación de los genes de MHC Class II.

«Enzimología de los mecanismos de transferencia de ADN»

Entre el 15 y el 17 de abril se desarrolló el *workshop* titulado *Enzymology of DNA-Strand Transfer Mechanisms*, organizado por los doctores **Erich Lanka** (Alemania) y **Fernando de la Cruz** (España). Hubo 23 ponentes invitados y 25 participantes.

Los procesos de intercambio genético en bacterias (conjugación), los «saltos» de elementos genéticos transponibles de un sitio a otro del genoma bacteriano, la replicación de determinados plásmidos, son algunos ejemplos de procesos que implican la transferencia de ADN. No es extraño que el estudio de todos estos procesos aparentemente diversos tenga numerosos elementos en común.

En todos los casos se requieren enzimas capaces de romper una o ambas cadenas del ADN en puntos específicos y enzimas capaces de religar extremos, como las topoisomeras y helicasas. En cada caso se producen interacciones

específicas entre ADN monocatenario y determinadas proteínas, lo cual determina el transporte de este ADN a través de las membranas interna y externa de la bacteria.

Muchos plásmidos de bacterias Gram positivas, así como numerosos fagos bacterianos, replican su ADN por el denominado mecanismo del «círculo rodante» (RC). La replicación se inicia por la acción de una proteína que introduce una mella en una de las cadenas, dentro del origen de replicación bicatenario (DSO), lo cual genera un extremo 3'-OH que sirve de cebador para la síntesis de ADN. La replicación de una de las cadenas procede de forma concomitante al desplazamiento de la otra. La terminación resulta de la rotura en el origen recién sintetizado y unión de los extremos, lo cual produce una molécula circular monocatenaria. Esta molécula pasa a la forma bicatenaria por replicación iniciada en el origen de replicación monocatenario (SSO).

«Endotelio vascular y regulación del tráfico de leucocitos»

Entre el 20 y el 22 de mayo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, el *workshop* titulado *Vascular Endothelium and Regulation of Leukocyte Traffic*, organizado por los doctores **Timothy A. Springer** (EE. UU.) y **Manuel O. de Landázuri** (España). Hubo 18 ponentes y 30 participantes.

Uno de los grandes retos de la Biología actual consiste en esclarecer las interacciones célula-célula que tienen lugar en organismos pluricelulares. Dentro de este marco, las interacciones entre las células del endotelio vascular y los leucocitos resultan interesantes. El endotelio vascular es un tejido epitelial que tapiza la superficie interior de arterias, venas y capilares, y sus células se conectan por diferentes tipos de uniones. Los leucocitos y otras células inmunológicas son transportadas por la circulación sanguínea, pero ejercen su función defensiva en cualquier lugar del cuerpo

donde se produzca un ataque por patógeno.

El endotelio vascular tiene la importante misión de «reclutar» a los leucocitos en el punto de infección y permitir el paso selectivo de éstos, de manera que puedan alcanzar su objetivo. El «reclutamiento» de los leucocitos en los puntos de infección, inflamación o alergia se produce a través de múltiples pasos de activación y adhesión. Dos familias de proteínas, las selectinas y las integrinas, juegan un papel relevante. Las selectinas tienen capacidad de adherirse a carbohidratos. Las selectinas de tipo E y P se expresan en células del endotelio donde se ha producido inflamación y se unen a oligosacáridos presentes en la superficie de neutrófilos, dando lugar al primer paso de adhesión de estas células. El segundo paso de adhesión está mediado por integrinas, proteínas heterodiméricas transmembranales, que se expresan en algunos subtipos de leucocitos. Estas moléculas permiten anclar a los leucocitos a la pared del endotelio.

«Las citoquinas en las enfermedades infecciosas»

Entre el 3 y 5 de junio se desarrolló el *workshop* titulado *Cytokines in Infectious Diseases*, organizado por los doctores **Alan Sher** (EE. UU.), **Manuel Fresno** y **Luis Rivas** (España). Hubo 20 ponentes y 30 participantes.

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular cuyo papel es actuar como mediadoras entre las distintas células que componen el sistema inmunológico. La mayoría de las citoquinas son producidas por un tipo particular de célula, los linfocitos Th (helper), como respuesta a estímulos producidos por microorganismos invasores. Dentro de los linfocitos «helper», la respuesta al subtipo Th1 sirve para activar macrófagos, mientras que la respuesta a células Th2 estimula a linfocitos B a proliferar y secretar anticuerpos. Una idea importante es que en estos tipos de respuesta el modelo de producción de citoquinas es también diferente, lo que sugiere que estas moléculas pueden jugar un papel determinante en el tipo de respuesta

inmunológica y esto se traduce en que el patógeno sea, o no sea, eficazmente controlado. Se conoce aproximadamente una docena de citoquinas y aún persisten muchos interrogantes sobre cuál es su modo de acción, cuáles son las moléculas diana y cuál es su papel específico en distintos procesos infecciosos.

La enfermedad provocada por el protozoo *Leishmania major* en ratones ha servido como modelo experimental, empleado por muchos laboratorios, para el estudio del papel de citoquinas. En este caso se ha demostrado que los leucocitos de tipos Th1/Th2 son responsables de la resistencia/sensibilidad a este parásito. En los ratones resistentes se produce un aumento de la interleukina 12 (IL-12), lo que a su vez produce una respuesta rápida de células NK (natural killers) y un desarrollo temprano de leucocitos CD4+ Th1. De hecho, la inducción rápida de IL-12 parece ser un mecanismo importante de defensa contra numerosos patógenos.

«Biología molecular de la piel y de sus enfermedades»

Entre el 17 y el 19 de junio se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, el *workshop* titulado *Molecular Biology of Skin and Skin Diseases*, organizado por los doctores **D. R. Roop** (EE. UU.) y **J. L. Jorcano** (España). Hubo 19 ponentes invitados y 30 participantes.

La piel es el órgano de mayor tamaño en los vertebrados y cumple una función esencial, actuando como barrera frente a la deshidratación, a las sustancias tóxicas y a los microorganismos patógenos. Este órgano está formado por dos tejidos principales: la *epidermis* es un epitelio escamoso estratificado que se renueva constantemente a través de un fenómeno denominado queratinización, que consiste en el crecimiento y diferenciación continua de capas celulares que se mueven de la zona interna a la superficie; la capacidad de reparación de la piel es una consecuencia de este proceso. La *dermis* está formada por tejido conectivo denso y se

encuentra fuertemente unida a la epidermis por una membrana basal.

Se sabe relativamente poco de las bases celulares y moleculares de los procesos que tienen lugar en la piel, y particularmente de las enfermedades que afectan a este órgano. Esto es paradójico, dado que este conocimiento tiene numerosas e importantísimas aplicaciones potenciales. El proceso de queratinización consiste en la diferenciación de las células madre de queratinocitos hasta formar la película de células muertas, formadas fundamentalmente por queratinas, y que constituyen la parte externa de la epidermis. Durante este proceso son muy importantes las interacciones célula-célula, y en particular los fenómenos de adherencia entre las distintas capas epiteliales. Se conocen dos familias de proteínas implicadas en estos fenómenos de adhesión: las cadherinas y las integrinas, las cuales juegan papeles importantes y complementarios en la regulación del crecimiento y diferenciación de queratinocitos.

«Muerte celular programada en el desarrollo del sistema nervioso»

Entre el 1 y el 3 de julio se desarrolló el *workshop* titulado *Programmed Cell Death in the Developing Nervous System*, organizado por los doctores **R. W. Oppenheim** y **E. M. Johnson** (EE. UU.) y **J. X. Comella** (España). Hubo 18 ponentes invitados y 32 participantes.

La mayor parte de las células de un organismo superior están programadas para depender de un cierto número de señales moleculares para su supervivencia; cuando a una célula le falta alguna de estas señales, como ocurre por ejemplo en un medio de cultivo sintético, activa un programa de suicidio que lleva a su propia destrucción. Este mecanismo de Muerte Celular Programada (MCP) o apoptosis se está perfilando como uno de los procesos fundamentales para el control de la diferenciación celular en organismos superiores.

Este proceso es particularmente importante en el desarrollo de las células que componen el sis-

tema nervioso. La mayor parte de los tipos de neuronas del sistema central de los vertebrados son producidas, inicialmente, en un número excesivo. El 50% o más de ellas mueren poco después de producirse la innervación con el órgano correspondiente. Esta muerte a gran escala refleja un proceso de competencia en el que las neuronas se «disputan» cantidades limitantes de factores neurotróficos segregados por las células diana. Aunque a primera vista pueda parecer un derroche, el sistema resulta muy efectivo para ajustar el número de neuronas de cada tipo al número de células diana que deben ser innervadas. Por lo tanto, se trata de un proceso clave en el desarrollo embriológico del cerebro. En el sistema nervioso en desarrollo de los vertebrados, la supervivencia de las neuronas depende de uno o más factores proteicos, tales como el Factor de Crecimiento Nervioso, el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro y otras proteínas denominadas en general neurotrofinas.

«Las proteínas NF- κ B/I κ B: su papel en el crecimiento celular, diferenciación y desarrollo»

Entre el 8 y el 10 de julio se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología un *workshop* titulado *NF- κ B/I κ B Proteins. Their Role in Cell Growth, Differentiation and Development*, organizado por los doctores **Rodrigo Bravo** (EE.UU.) y **Pedro S. Lazo** (España). Hubo 19 ponentes invitados y 30 participantes.

Las células vivas son máquinas complejas, capaces de responder a estímulos y dotadas de finísimos mecanismos de control; a ello se une la capacidad de las células eucariotas para evolucionar desde precursores indiferenciados hasta los distintos tipos celulares que componen un organismo. Toda esta complejidad observada a nivel macroscópico puede explicarse en función de interacciones que tienen lugar entre moléculas. Dentro de este fascinante campo destaca el papel central de los activadores transcripcionales en la regulación de la diferenciación, crecimiento y respuestas celulares. Las

proteínas NF- κ B pertenecen a una familia de activadores transcripcionales cuya actividad es clave para la coordinación de la respuesta inmunológica durante la activación de linfocitos y en procesos inflamatorios que se producen ante diversos factores de estrés. Esta actividad está controlada a su vez por otro grupo de proteínas inhibitoras, denominadas I κ B, que contienen un dominio de tipo ankirina. En la mayoría de las células, el complejo primario NF- κ B es un heterodímero de las proteínas p50 y p65 y se encuentra secuestrado en el citoplasma celular por la acción de las proteínas inhibitoras a las que está ligado. Una vez que se produce su liberación, NF- κ B es capaz de trasladarse al núcleo donde iniciará la activación transcripcional de cierto número de genes diana. El mecanismo de liberación de NF- κ B en el citoplasma implica la fosforilación de los residuos de serina 32 y 36 situados en el extremo N-terminal del inhibidor.

«Comportamiento cromosómico: estructura y función de telómeros y centrómeros»

Entre el 23 y el 25 de septiembre se desarrolló el *workshop* titulado *Chromosome Behaviour: the Structure and Function of Telomeres and Centromeres*, organizado por los doctores **B. Trask** (EE. UU.), **Ch. Tyler-Smith** (Gran Bretaña), **F. Azorín** y **A. Villasante** (España). Hubo 18 ponentes invitados y 29 participantes.

Los telómeros juegan un papel esencial en la estabilización de los cromosomas y a la vez permiten que la replicación de los extremos cromosómicos pueda completarse (considerando el modelo de Okazaki, la replicación del ADN daría lugar a una cadena progresivamente acortada hasta resultar inviable). El ADN telomérico contiene generalmente repeticiones en tándem de una secuencia corta, flanqueadas por ADN moderadamente repetido. En *Saccharomyces cerevisiae* se han identificado genes cuyos productos afectan a la longitud de las secuencias teloméricas, tales como RAP1, SIR3 y SIR4. En *S. cerevisiae* se ha encontra-

do una relación entre la longitud de los telómeros y la duración de la vida de la levadura.

Los centrómeros de algunas levaduras son estructuras relativamente simples formadas por unos 125 pares de bases (locus *CEN*) con sitios de unión específicos para varias proteínas conocidas. En otras levaduras, hongos filamentosos y animales, los centrómeros son estructuras mucho más complejas y contienen numerosas secuencias de ADN repetido, algunas de las cuales resultan esenciales para su función como centrómero. Los cromosomas de la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* ofrecen un buen sistema modelo para el estudio de centrómeros. Estos cromosomas poseen un cinetocoro semiesférico al que se unen los haces de microtúbulos, tal como ocurre en mamíferos. Con la ventaja de que existen mutantes mitóticos, por lo que es posible estudiar efectos en *trans* sobre minicromosomas reintroducidos en la mosca.

«Cuasiespecies de ARN virales»

Entre el 7 y el 9 de octubre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología un *workshop* titulado *RNA Viral Quasispecies*, organizado por los doctores **E. Domingo** y **C. López-Galíndez** (España) y **S. Wain-Hobson** (Francia). Hubo 19 ponentes invitados y 31 participantes.

Los virus de ARN constituyen un conjunto heterogéneo que comparte las características de poseer ARN como material genético. El Sida, la gripe y la poliomielitis son enfermedades producidas por estos virus. Hasta ahora, la mayor parte de los estudios se han centrado en los aspectos moleculares de la interacción virus-huésped: cómo se replican, cómo penetran en las células, cómo pasan de un tejido a otro. Estas preguntas, siendo extraordinariamente importantes, no cubren otros aspectos igualmente claves para entender (y eventualmente controlar) estas enfermedades, relativos a la evolución de los virus de ARN.

Todos los virus de ARN comparten altas tasas de mutación, lo que implica la capacidad de evolucionar rápidamente, debido a que las ARN polimerasas cometen errores durante la replicación con mucha mayor frecuencia que las ADN polimerasas. De ahí que los virus de ARN estén formados por poblaciones extremadamente heterogéneas, desde el punto de vista genético, a las que se denomina «cuasiespecies». Se ha sugerido que la unidad de selección natural en tales poblaciones no es una partícula viral aislada, sino el conjunto de partículas genéticamente relacionadas que constituyen la cuasiespecie. Este tipo de organización plantea complejas situaciones evolutivas. Por ejemplo, hace más de una generación, Muller planteó que cuando las tasas de mutación son altas en organismos con reproducción asexual ocurrirá una acumulación unidireccional de mutaciones deletéreas. Esta hipótesis, denominada el «trinquete de Muller», aludiendo al carácter unidireccional, ha sido estudiada en diversos virus de ARN.

Sesión pública de los doctores Holland y Wain-Hobson

Los *workshops* tienen carácter cerrado, pero a veces se celebra alguna sesión pública, como la que tuvo lugar el 7 de octubre, y en la que intervinieron **John Holland** («Comportamiento poblacional de cuasiespecies de virus de ARN y su importancia en enfermedades virales») y **Simon Wain-Hobson** («La variación genética refleja la biología y dinámica de las infecciones producidas por retrovirus»).

Según **J. Holland**, el concepto de aptitud se define y se mide como la capacidad de proliferación de un genotipo en un medio ambiente determinado. Es importante señalar que si el medio cambia, la aptitud cambia. En el caso del virus de ARN, la medida se realiza representando la fracción del genotipo original respecto al número de transferencias que se realizan en un tejido dado. Los virus con baja aptitud se adaptan rápidamente a su entorno y la selección se ejerce sobre toda una población. La mayoría de las familias de virus tienen profundas

raíces filogenéticas, por lo que la aparición de un virus realmente nuevo es un suceso muy improbable. La mayoría de las «apariciones» de virus se deben a cambios en el hospedador, modificaciones en el vector de transmisión o ruptura del aislamiento espacio-temporal. Según **S. Wain-Hobson**, la aparición del virus del Sida en humanos constituye uno de los episodios más dramáticos de la virología y que ha atraído mayor cantidad de investigaciones. Una característica de este virus es que, debido a la alta tasa de errores en la replicación, la tasa de mutación del virus se eleva hasta $3,5 \times 10^3$ cambios por nucleótido y ciclo; lo que se convierte en un 3,4% de divergencia después de casi mil ciclos de replicación. Esto es una velocidad de evolución sumamente rápida. Durante el proceso, el sistema inmunológico utiliza todos sus recursos para contener la infección viral. Aunque el sistema inmunológico es vencido por el virus, éste va a ejercer una tremenda selección sobre los distintos genotipos que se generan.

«Transducción de señales por ácido abscísico en plantas»

Entre el 28 y el 30 de octubre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Abscisic Acid Signal Transduction in Plants*, organizado por los doctores **Montserrat Pagès** (España) y **Ralph Quatrano** (EE. UU.). Hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

Uno de los problemas fundamentales de la Biología Vegetal es elucidar la función y mecanismo de acción de las hormonas vegetales. El ácido abscísico (ABA) es una de las hormonas vegetales más relevantes y su estudio atrae a numerosos laboratorios en la actualidad. Se trata de una molécula de 15 átomos de carbono, químicamente similar a un carotenoide, de la que se sabe que está implicada en numerosos procesos fisiológicos. Éstos pueden clasificarse en dos grupos: aquellos relacionados con la inhibición del crecimiento y los relacionados con la resistencia a circunstancias desfavorables. Entre los primeros cabe citar la inhibición de las yemas vegetativas durante el

invierno, que controla que las plantas caducifolias no tengan hojas antes de la primavera, o el fenómeno de dormición de semillas, que evita que éstas germinen antes de tiempo. El segundo grupo de fenómenos incluye la aclimatación al frío, salinidad y sequía, así como el proceso de apertura/cierre de estomas, que permite a la planta regular su pérdida de agua. El desarrollo de nuevas herramientas de Biología Molecular está permitiendo contestar viejas preguntas en este área. Es posible determinar con precisión la concentración de ABA presente en distintos tejidos y hay correlación entre el establecimiento de distintos procesos de aclimatación y la cantidad de ABA. Por otra parte, se han identificado distintos genes cuya expresión requiere la presencia de ABA; tal es el caso de los genes *Em* y los *rab*, que se inducen durante la embriogénesis tardía (cuando los niveles de ABA son altos) y también pueden inducirse en el embrión temprano y tejidos vegetativos como respuesta a ABA y al estrés hídrico.

Nam-Hai-Chua:

«Vías de fototransducción mediadas por fitocromo»

Uno de los ponentes de este *workshop*, el doctor **Nam-Hai Chua**, pronunció una conferencia el lunes 28 de octubre sobre *Phytochrome phototransduction pathways*. La luz constituye un elemento esencial para las plantas, no sólo porque proporciona energía para la fotosíntesis, sino también porque afecta enormemente al desarrollo y crecimiento de las mismas. Se denomina foto-morfogénesis a este conjunto de efectos no fotosintéticos de la luz sobre las plantas. A nivel macroscópico es posible apreciar que las plantas germinadas en ausencia de luz presentan tallos más alargados y hojas más pequeñas y menos verdes que las plantas germinadas en presencia de luz.

El fitocromo es la molécula encargada de percibir la luz y actuar como un interruptor molecular, acoplando luz y desarrollo. Esta molécula oscila entre dos formas: Pr, inactiva, y Pfr, activa. La conversión de Pr en Pfr está mediada por la propia luz. La forma activa del fito-

cromo es capaz de activar un conjunto de sucesos moleculares cuyo resultado final será un tipo u otro de foto-morfogénesis. De esta forma, el fitocromo controla aspectos tan diversos como la germinación de semillas, la elongación de tallos, la expansión de hojas o la floración.

Bajo estos cambios macroscópicos subyace un fenómeno molecular de cambios en la expresión génica, por lo que cabe suponer que estos cambios afectan a algunos activadores transcripcionales. Sin embargo, para caracterizar este fenómeno en su totalidad es necesario averiguar cuántas señales intermedias componen esta cadena de transducción que va desde la luz hasta el ADN y cuántas rutas distintas están implicadas. A su vez, estos fenómenos pueden estudiarse tanto a nivel de planta entera como a nivel celular. La respuesta a nivel celular resulta más sencilla experimentalmente, por lo que su estudio ha precedido a la otra.

«Regulación por oxígeno de canales iónicos y expresión génica»

Entre el 25 y el 27 de noviembre se celebró en el Centro un *workshop* titulado *Oxygen Regulation of Ion Channels and Gene Expression*, organizado por los doctores **E. Kenneth Weir** (EE. UU.) y **José López-Barneo** (España). Hubo 18 ponentes invitados y 23 participantes.

Uno de los grandes hitos en la evolución de los organismos fue la adquisición de la capacidad de utilizar oxígeno como aceptor de electrones durante la oxidación de moléculas orgánicas. A partir de entonces, la mayoría de los organismos utilizamos el oxígeno para la producción de energía celular en forma de ATP, con un rendimiento mucho mayor del que podría obtenerse en anaerobiosis. Sin embargo, un inconveniente de este mecanismo es que la cadena respiratoria mitocondrial genera distintas Especies Reactivas de Oxígeno (ROIs), las cuales provocan un daño oxidativo a largo plazo. De hecho, el ADN mitocondrial está some-

tido a niveles de oxidación diez veces más altos que el ADN genómico. La producción de moléculas oxidantes por respiración mitocondrial y otros procesos (por ejemplo, durante la inflamación se generan óxido y superóxido nítrico) requiere que la célula produzca sustancias antioxidantes para contrarrestarlas. La naturaleza de dichos antioxidantes incluye tanto enzimas capaces de desactivar ROIs como pequeñas moléculas antioxidantes, tales como la vitamina C (ascorbato), la vitamina E (tocoferol) y diversos carotenoides. Una alteración del equilibrio entre oxidantes y antioxidantes puede ocasionar «estrés oxidativo», deletéreo para el organismo. En mamíferos, los procesos de detección de oxígeno son muy complejos. Es posible distinguir dos tipos distintos de respuestas: una lleva a la expresión específica de determinados genes y la otra lleva a la modificación de ciertos canales iónicos. En ambos casos, el resultado final es una respuesta adaptativa.

Reseñas sobre algunos «workshops» aparecidas en revistas científicas

Durante 1996 algunos de los *workshops* del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología fueron reseñados por distintas publicaciones especializadas en los siguientes artículos:

–*Neurobiology of Nociceptors*. C. Belmonte y F. Cerveró, eds. Oxford University Press (Oxford).

–Vicente, M. y Errington, J.: «Structure, Function and Controls in Microbial Division». *Molecular Microbiology* 20 (1): 1-7.

–López-Botet, M., Moretta, L. y Strominger, J.: «NK-Cell Receptors and Recognition of MHC Class I Molecules». *Immunology Today* 17: 214-217.

–Dreyfuss, G., Hentze, M. y Lamond, A. I.: «From Transcript to Protein». *Cell* 85: 963-972.

–Henderson, C. E.: «Programmed Cell Death in the Developing Nervous System». *Neuron* 17: 579-585.

–Baeuerle, P. A. y Baltimore, D.: «NF- κ B: Ten Years After». *Cell* 87: 13-20.

–Siebenlist, U.: «NF- κ B/IKB Proteins. Their Role in Cell Growth, Differentiation and Development». *Biochimica et Biophysica Acta (Reviews on Cancer)* 1332 (1):R7-R13.

–Nichol, S.: «RNA Viruses. Life on the Edge of Catastrophe». *Nature* 384: 218-219.

–Fresno, M., Kopf, M. y Rivas, L.: «Cytokines in Infectious Diseases». *Immunology Today* (en prensa).

–Barthels, D., Ho, T.H.D., y Quatrano, R.: «Plant Cell» (enviado).

Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 1996 se publicaron 14 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.

● Número 48: *G-Proteins: Structural Features and Their Involvement in the Regulation of Cell Growth*, «workshop» organizado por **B. F. C. Clark** y **J. C. Lacal** (27-29/XI/1995).

● Número 49: *Transcriptional Regulation at a Distance*, organizado por **W. Schaffner**, **V. de Lorenzo** y **J. Pérez-Martín** (15-17/I/1996).

● Número 50: *From Transcript to Protein: mRNA Processing, Transport and Translation*, organizado por **I. W. Mattaj**, **J. Ortín** y **J. Valcárcel** (11-13/III/1996).

● Número 51: *Mechanisms of Expression and Function of MHC Class II Molecules*, organizado por **B. Mach** y **A. Celada** (25-27/III/1996).

● Número 52: *Enzymology of DNA-Strand Transfer Mechanisms*, organizado por **E. Lanka** y **F. de la Cruz** (15-17/IV/1996).

● Número 53: *Vascular Endothelium and Regulation of Leukocyte Traffic*, organizado por **T. A. Springer** y **M. O. de Landázuri** (20-22/IV/1996).

● Número 54: *Cytokines in Infectious Diseases*, organizado por **A. Sher**, **M. Fresno** y **L. Rivas** (3-5/VI/1996).

● Número 55: *Molecular Biology of Skin and Skin Diseases*, organizado por **D. R. Roop** y **J. L. Jorcano** (17-19/VI/1996).

● Número 56: *Programmed Cell Death in the Developing Nervous System*, organizado por **R. W. Oppenheim**, **E. M. Johnson** y **J. X. Comella** (1-3/VII/1996).

● Número 57: *NF- κ B/I κ B Proteins. Their Role in Cell Growth, Differentiation and Development*, organizado por **R. Bravo** y **P. S. Lazo** (8-10/VII/1996).

● Número 58: *Chromosome Behaviour: The Structure and Function of Telomeres and Centromeres*, organizado por **B. J. Trask**, **C. Tyler-Smith**, **F. Azorín** y **A. Villasante** (23-25/IX/1996).

● Número 59: *RNA Viral Quasispecies*, organizado por **S. Wain-Hobson**, **E. Domingo** y **C. López Galíndez** (7-9/X/1996).

● Número 60: *Abscisic Acid Signal Transduction in Plants*, organizado por **R. S. Quatrano** y **M. Pagès** (28-30/X/1996).

● Número 61: *Oxygen Regulation of Ion Channels and Gene Expression*, organizado por **E. K. Weir** y **J. López-Barneo** (24-26/XI/1996).