

Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 1997 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 243 científicos invitados y 559 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 709 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 382 eran españoles y 420 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.

Uno de estos encuentros, el celebrado los días 12 y 13 de mayo, hizo el número cien de los que desde 1989 viene auspiciando, primero, el Plan de Reuniones Internacionales sobre Biología y, después, desde el 1 de enero de 1992, el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología. En este simposio conmemorativo participaron 219 científicos españoles y extranjeros y llevaba por título «Biology at the Edge of the Next Century» («La Biología, al filo del nuevo siglo»).

Fuera del calendario anunciado de reuniones para 1997, los días 15 y 16 de diciembre tuvo lugar una reunión científica sobre «Vacuna del Sida» en la que participaron 47 investigadores relacionados con la inmunología y la virología (14 de ellos españoles). El encuentro estuvo científicamente organizado por el Premio Nobel David Baltimore y Marc Girard.

También, como es habitual, se celebró, abierto al público y en inglés con traducción simultánea, el XVI Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca anualmente este Instituto y en el que cuatro especialistas extranjeros (entre ellos el Premio Nobel de Medicina Phillip A. Sharp), presentados por otros tantos investigadores es-

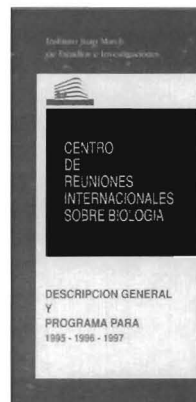
pañoles, se ocuparon, en esta ocasión, de «Procesamiento del ARN».

El Consejo Científico del Centro durante el trienio 1995-1997 ha estado 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. En diciembre fue nombrado también miembro de este Consejo Ramón Serrano, Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, CSIC, Valencia.

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 director del Centro es Andrés González.

Los trabajos presentados en cada «workshop» o curso se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente. En 1997 aparecieron trece de estos volúmenes (en uno de ellos, el que hace el número 66, y que correspondía a la reunión conmemorativa número cien, se recogía información detallada del Centro de Reuniones y la relación de todos los «workshops» y cursos celebrados desde 1989). 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.

De todas estas actividades se da cuenta en las páginas siguientes.



Conferencias Juan March sobre Biología: «Procesamiento del ARN»

RNA Processing («Procesamiento del ARN») fue el tema elegido para el *XVI 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 17 de febrero y el 10 de marzo. Cuatro científicos (uno de ellos Premio Nobel de Medicina 1993, **Phillip A. Sharp**, además de **Walter Keller**, **Joan A. Steitz** y **Tom Maniatis**) mostraron sus últimos trabajos en torno al tema general objeto del ciclo.

El 17 de febrero, **Walter Keller** habló de *Post-transcriptional Processing and Editing of Messenger RNA Precursors* y fue presentado por **Juan Pedro García Ballesta**. El 24 de febrero, **Joan Steitz** habló de *The Cell Nucleolus: Yet another RNA Machine* y fue presentada por **Jesús Ávila**. El 3 de marzo, **Tom Maniatis** habló de *Mechanisms of Alternative Splicing* y fue presentado por **Miguel Vicente**. El 10 de marzo **Phillip A. Sharp** habló de *RNA Spli-*

cing, Introns and Biology y fue presentado por **Mariano Esteban**.

«Procesamiento post-traducciona l y modificación de precursores de ARN mensajero» fue el tema de **Walter Keller**. El proceso de expresión génica requiere la conversión del mensaje genético desde la molécula de ADN, localizada en el núcleo celular, hasta la molécula de ARN mensajero, situada en el citoplasma. Este paso de ADN a ARN resulta muy complejo en las células eucarióticas. La molécula de ARN directamente copiada del ADN se denomina transcrito primario; esta molécula deberá sufrir varias etapas de procesamiento que la convertirán en una molécula de ARN mensajero funcional. Este procesamiento consiste en la adición de un casquete en el extremo 5' de la molécula, la adición de una cola de poliadenosina (poliA) en el extremo 3', el montaje de los exones y finalmente, el transporte al citoplasma celular donde tendrá lugar el proceso de traducción a proteína.

«El nucleolo: otra máquina de ARN» fue el tema de **Joan A. Steitz**. El tema de esta conferencia es la estructura y función de las snRNPs (partículas ribonucleoproteicas nucleares de pequeño tamaño). Estas partículas están formadas por la unión de una proteína con un ARN de pequeño tamaño (menos de 600 nucleótidos). Existen en todos los compartimentos de la célula eucariótica, donde son abundantes y están conservadas evolutivamente. Las snRNPs constituyen buenos determinantes antigénicos y, de hecho, actúan como partículas diana en determinadas enfermedades autoinmunes. La reacción inmunológica proporciona una base para la clasificación de estas partículas, siendo inmunológicamente distintas las RNP s nucleares y nucleolares. Se sabe que estas partículas contribuyen al procesamiento de ARN y, por tanto, a la expresión génica. Se han propuesto los siguientes papeles concretos para las snRNPs: 1) pueden resultar esenciales para procesos catalíticos; 2) las interacciones con estas partículas permiten la orientación correcta de un sustrato para la posterior acción de una enzima; 3) la interacción con el sustrato permite



Walter Keller (1938) ha sido profesor en la Universidad de Heidelberg y desde 1987 lo es en el departamento de Biología Celular del Biozentrum de la Universidad de Basilea. Desarrolló un método electroforético para medir el número de cambios en cadena de ADN circular.



Joan A. Steitz (1941) es profesora de Biofísica y Bioquímica Molecular en Yale e investigadora del Howard Hughes Medical Institute, de esa universidad. Su vida científica está centrada en el análisis del ARN, habiendo obtenido en este campo excelentes resultados.

un plegamiento correcto (chaperona); y 4) podrían organizar proteínas de manera que reconozcan y actúen sobre un sustrato.

«Mecanismos de corte y empalme alternativos» fue el tema de **Tom Maniatis**. El procesamiento de los intrones («splicing») constituye un problema biológico del máximo interés. La mayoría de los genes en los seres eucariotas sufre este tipo de procesamiento, que requiere cortes y uniones en puntos precisos de la cadena del ARN. Como es sabido desde los años setenta, la cadena de ARN sintetizada en el proceso de transcripción contiene zonas codificantes (exones) y zonas no codificantes (intrones). En la frontera entre unas y otras existen señales de secuencia conservada, tanto en el extremo 5' como en el 3'; en la región central de los intrones existe otra señal denominada punto de ramificación. El proceso de eliminación de intrones se produce en dos pasos: en el primero tiene lugar la formación de un enlace fosfodiéster inusual que da lugar a un ARN covalentemente cerrado (lazo); en el segundo paso se produce la escisión precisa de la cadena, rindiendo el lazo y el exón. La maquinaria encargada de realizar este proceso tiene que reconocer estas señales de secuencia en el ARN. Una cuestión clave es averiguar cómo la maquinaria de «splicing» es capaz de distinguir los sitios de procesamiento. El «splicing» tiene lugar en el «spliceosome», una partícula compleja compuesta de más de 30 proteínas distintas y varias moléculas de ARN. Este complejo puede reconstituirse «in vitro» manteniendo su funcionalidad; para ello es indispensable la presencia de dos partículas de ribonucleoproteína, U2 y U1, así como diversas proteínas de la familia SR.

«Splicing de ARN: intrones y biología» fue el tema de **Phillip A. Sharp**. Uno de los problemas más candentes de la Biología Moderna es el fenómeno de corte y empalme de intrones («splicing») y su regulación. Este fenómeno debe contemplarse en el contexto del funcionamiento del núcleo celular y la necesidad de acoplar los distintos procesos que tienen lugar en él. Hay que recordar que el «splicing» es un paso posterior a la transcripción y anterior al

transporte del mensajero al citoplasma, por lo que parece lógico pensar que el fenómeno se encuentre ligado a la estructura y destino del propio gen que va a ser expresado. Dos componentes esenciales del procesamiento de ARN son las partículas nucleares de ribonucleoproteína de pequeño tamaño (snRNPs) y las proteínas de la familia SR. Las primeras están generalmente compuestas de una molécula de ARN y aproximadamente diez proteínas. Algunas son muy abundantes en el núcleo celular. Se sabe que algunas de estas partículas son esenciales para el «splicing», como es el caso de U1, U2, U5 y U4/U6. Las proteínas SR constituyen una familia proteica muy conservada con capacidad de interaccionar con ARN. Poseen un dominio con repeticiones de los aminoácidos serina y arginina, que suele estar fosforilado. Este dominio permite a las proteínas unirse a otros miembros de la familia y a ARN. El fenómeno de «splicing» tiene lugar en una estructura macromolecular llamada «spliceosome» y ocurre en dos etapas catalíticas.»



Tom Maniatis (Denver, 1943) ha sido profesor de Biología en el California Institute of Technology. Desde 1981 ha sido profesor y jefe del departamento de Bioquímica y Biología Molecular; y desde 1995 es profesor de Biología Celular y Molecular de la Universidad de Harvard.



Phillip A. Sharp es Premio Nobel de Medicina 1993, director del departamento de Biología del Center for Cancer Research, en el M. I. T., Cambridge (EE. UU.). Investiga sobre la biología molecular de los virus causantes de tumores y en los mecanismos de «splicing» en RNA.

«Señalización celular mediante TGF- β en el desarrollo y en el control del ciclo celular»

Entre el 10 y el 12 de febrero se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *TGF- β Signalling in Development and Cell Cycle Control*, organizado por los doctores Joan Massagué (EE. UU.) y Carmelo Bernabeu (España). Hubo 21 ponentes invitados y 29 participantes.

El desarrollo y mantenimiento de un animal o una planta exigen el concurso de numerosos tipos celulares, cada uno de ellos adaptado al cumplimiento de sus funciones específicas. Esta gran complejidad celular exige un alto nivel de coordinación entre los distintos tipos. La comunicación célula-célula transcurre mediante el envío de señales químicas, generalmente proteínas, que son secretadas al medio por determinadas células y que producen una respuesta específica en otros tipos celulares. El resultado será un cambio en la expresión génica en las células diana, lo que se traducirá en respuestas tales como la muerte o proliferación

celular o el movimiento de unas células respecto a otras.

Una de las familias proteicas más intensamente estudiadas, implicadas en señalización celular, es la superfamilia TGF- β o Factor Transformante de Crecimiento β . El nombre se debe a que los primeros miembros fueron aislados debido a su capacidad de inducir cambios fenotípicos en cultivos celulares. Sin embargo, las investigaciones realizadas en los últimos años demuestran que estas proteínas ejercen un número sorprendentemente alto de efectos biológicos. Las proteínas TGF- β ejercen su acción como moléculas señal mediante la unión a un receptor de membrana heterodimérico del tipo serina/treonina quinasa, compuesto de dos subunidades, la de tipo I (T β RI) y la de tipo II (T β RII). La unión de TGF β a la primera subunidad causa la asociación con la segunda, lo que a su vez ocasiona una fosforilación específica de residuos de serina de la primera subunidad.

«Nuevos biocatalizadores»

Entre el 10 y el 12 de marzo se desarrolló el *workshop* titulado *Novel biocatalysts*, organizado por los doctores S. J. Benkovic (EE. UU.) y A. Ballesteros (España). Hubo 20 ponentes invitados y 29 participantes.

El concepto de «vida» está íntimamente ligado al concepto de enzima o biocatalizador. Es evidente que si no fuera por la extraordinaria eficiencia y especificidad de las enzimas, las reacciones bioquímicas indispensables para el metabolismo tardarían demasiado tiempo en ocurrir. Sin embargo, a pesar de que las enzimas han despertado el interés de los científicos desde hace más de un siglo, hoy día estamos lejos de haber resuelto todas las cuestiones básicas y mucho más aún de explotar por completo sus muchas aplicaciones tecnológicas. Desde un punto de vista tecnológico, podemos definir «biocatalizador» como toda enzima o célula suficientemente activa y cuyo uso sea posible a escala industrial. Uno de los grandes retos

para el futuro de este campo consiste en descubrir nuevos biocatalizadores con actividades enzimáticas nuevas o perfeccionadas.

Los microorganismos constituyen una fuente relativamente inexplorada de dichos biocatalizadores, por lo que el desarrollo de nuevos procedimientos de escrutinio dará posiblemente resultados a corto plazo. La mayor parte de las aplicaciones repercutirán en la industria farmacológica, agroquímica y alimentaria. Con este procedimiento se han ido identificando recientemente proteasas específicas de D-aminoácidos, como la D-aminopeptidasa de *Ochrobactrum anthropi* o la D-peptidasa alcalina de *Bacillus cereus*. Otra aproximación distinta para la búsqueda de nuevos biocatalizadores consiste en combinar los conocimientos actuales sobre estructura de proteínas y catálisis enzimáticas con las modernas técnicas de ingeniería genética, para el diseño de nuevas actividades enzimáticas.

«Señales de transducción y reconocimiento durante el desarrollo neuronal»

Entre el 21 y el 23 de abril se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el workshop titulado *Signal Transduction in Neuronal Development and Recognition*, organizado por los doctores Mariano Barbacid (EE. UU.) y Diego Pulido (España). Hubo 21 ponentes invitados y 30 participantes.

Durante el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados, muchas de las células son eliminadas mediante un mecanismo conocido como Apoptosis. Cuando las neuronas en desarrollo llegan a contactar con sus células diana, el número neto de células disminuye debido a que estas células diana secretan cantidades limitadas de unas proteínas, las neurotrofinas, necesarias para la supervivencia de las neuronas en desarrollo; este mecanismo es uno de los responsables del control del número de neuronas durante el desarrollo. Se han identificado en mamíferos cuatro miembros de esta familia de proteínas: el factor de crecimiento

nervioso, el factor neurotrófico cerebral, la neurotrofina 3 y la neurotrofina 4/5. Todas estas proteínas evitan la apoptosis mediante la unión y activación con un receptor de tipo tirosina-quinasa de la familia *trk*. Posiblemente la hormona insulina (o su precursor, la proinsulina) y el factor de crecimiento similar a la insulina jueguen también un papel en las primeras etapas de desarrollo y neurogénesis.

Una vez establecida la unión entre neurotrofinas y los correspondientes receptores *trk*, se desencadena una serie de respuestas mediante interacción y estimulación de proteínas intracelulares a través de diferentes rutas de señalización, que a la postre son responsables de la neuritogénesis, la supervivencia de las neuronas y los cambios morfológicos asociados al desarrollo neuronal. Por ejemplo, la quinasa PI-3 y su diana aguas abajo en la ruta de transducción, la serina/treonina quinasa Akt, regulan la supervivencia y neuritogénesis de células neurales y neuronas primarias.

«Fusión de membranas»

Entre el 26 y el 28 de mayo se desarrolló el workshop titulado *Membrane Fusion*, organizado por los doctores Vivek Malhotra (EE. UU.) y Ángel Velasco (España). Hubo 19 ponentes invitados y 32 participantes.

Las membranas lipídicas son esenciales para el funcionamiento de las células. Estas estructuras determinan los límites de una célula, permiten la permeabilidad selectiva con su entorno y hacen posible la utilización de la energía química mediante el establecimiento de gradientes. En las células eucarióticas existen diversos tipos de membranas (plasmática, nuclear, Golgi, R. E., etc.) cada una de las cuales posee su propia identidad y función; consecuentemente, el estudio de las membranas es un asunto complejo, pero imprescindible si queremos explicar numerosos aspectos de la fisiología, como la secreción, el tráfico de moléculas dentro de la célula o el ensamblaje de orgánulos.

Un proceso que tiene lugar, tanto durante el transporte de vesículas como en la biogénesis de orgánulos, es el de la fusión de membranas. Se trata de un proceso increíblemente complejo, estrechamente regulado y de fundamental importancia para hechos tan diversos como la liberación de hormonas, la transmisión sináptica o el desarrollo celular.

El transporte de vesículas está controlado por proteínas de tipo SNARE y por GTPasas de la familia *Rab*. Las primeras son proteínas ancladas a la membrana por el extremo carboxilo y actúan mediante interacciones cola-cola entre dos proteínas complementarias; una de ellas se encuentra en la vesícula de transporte y la otra en la membrana con la que debe producirse la fusión. Las proteínas *Rab* actúan como mediadoras, asegurando la especialidad del proceso. Las etapas de descarga y fusión deben producirse a través de múltiples pasos, cuyos detalles resultan aún casi desconocidos.

«La Biología, al filo del nuevo siglo»

El 12 de mayo, el Presidente del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, **Juan March Delgado**, inauguró el Simposio *Biology at the Edge of the Next Century* con el que se conmemoraba (los días 12 y 13 de mayo y al que acudieron 219 científicos españoles y extranjeros) el encuentro número 100 de los que desde 1989 viene auspiciando el Centro. Las reuniones se dividieron en cuatro áreas: «La estructura del genoma humano y otros modelos animales» (moderados por **Margarita Salas** y **Miguel Beato**, intervinieron **Gerald M. Rubin**, **Peter N. Goodfellow** y **Sydney Brenner**). «Estrategias durante el desarrollo» (moderados por **José Antonio Campos-Ortega**, intervinieron **Antonio García-Bellido**, **Christiane Nüsslein-Volhard** y **Eddy M. De Robertis**). «Las bases moleculares del sistema inmunológico» (moderados por **César Milstein**, intervinieron **Don C. Wiley**, **Carlos Martínez** y **Herman Waldmann**). «Las facetas de la neurobiología actual» (moderados por **Greg Gasic**, intervinieron **Thomas M. Jessell** y **Eric R. Kandel**).

Gerald M. Rubin habló de «El Proyecto Genoma de *Drosophila*: qué esperamos aprender de los organismos modelo invertebrados». El Proyecto Genoma de *Drosophila* pretende secuenciar todo el material genético de la mosca. ¿Qué tipo de información va a darnos este proyecto? Evidentemente, muchas cosas, y no sólo sobre *Drosophila*, sino también sobre genética humana. Una de ellas es el concepto de ruta («pathway»). En el ser humano se estima que existen unos 65.000 genes pero sólo mil rutas; es importante aprender a agrupar los genes en rutas para entender su función. También nos permitirá descubrir cuáles son las funciones básicas de muchos genes.

Peter N. Goodfellow habló de «Investigación genómica: desde los genes hasta las funciones y los fármacos». El descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick en los años cincuenta y la revolución biotecnológica de los ochenta han afectado a todos los rincones de las ciencias biológicas. Naturalmente también ha afectado a un campo de tanta importancia como es el descubrimiento de nue-

vos fármacos. Antaño, el problema fundamental de la investigación farmacológica era esencialmente bioquímico; por ejemplo, cómo purificar una proteína de interés. En la actualidad, puesto que las proteínas pueden ser eficientemente producidas a partir de ADN, la cuestión radica en encontrar o fabricar el gen adecuado.

Sydney Brenner habló de «La estructura y evolución del genoma en vertebrados». Una de las grandes paradojas de la Biología es el hecho de que en algunas especies, entre ellas el ser humano, la inmensa mayoría del ADN (más del 90%) no codifique ninguna proteína ni tenga aparentemente ninguna función (por ello se ha acuñado el término «ADN basura»). Por tanto, un proyecto de tanta envergadura como es el Proyecto Genoma, debería secuenciar primero regiones que codifican y dejar el ADN basura para más adelante.

Antonio García-Bellido habló de «Genética del Desarrollo». Entender el proceso de diferenciación celular y el desarrollo en animales requiere entender qué interacciones se producen entre los genes que lo gobiernan. Estas interacciones van a determinar, primero el establecimiento de la polaridad del embrión, y posteriormente el plan corporal de cada especie. Además, el proceso de desarrollo requiere un alto nivel de coordinación celular y, en definitiva, la existencia de mecanismos que permitan poner información en células «naïve».

Christiane Nüsslein-Volhard (Premio Nobel de Medicina 1995) habló de «Genes que controlan la embriogénesis». El proceso de embriogénesis, es decir, el proceso de crecimiento y diferenciación celular que media entre el óvulo fecundado y el embrión, sigue siendo una de las cuestiones claves en Biología. Una de las estrategias más eficaces para realizar una disección molecular de este proceso consiste en someter un buen número de óvulos a la acción de un agente mutagénico, con objeto de aislar mutantes mediante un escrutinio basado en localizar fenotipos que presenten alteraciones en el proceso de embriogénesis.

Eddy M. De Robertis habló de «Factores se-

cretados que modelan el plan corporal de vertebrados». Uno de los problemas más interesantes de la Biología durante el último siglo ha sido el de identificar genes que tuvieran un papel en embriología y, a un segundo nivel, qué interacciones tienen lugar entre los productos de los genes que controlan el proceso de desarrollo. Tomemos como ejemplo el proceso de gastrulación en el sapo africano *Xenopus laevis*; este proceso convierte el saco indiferenciado de células que constituyen el embrión en la fase de blástula, en una estructura de múltiples capas, dotada de una cavidad general y simetría bilateral.

Don C. Wiley habló de «Descarga asistida por antígenos en moléculas MHC y reconocimiento por los receptores de células T». Cuando una célula es infectada por un virus, un fragmento de éste es procesado y transportado hasta la membrana plasmática, donde aparece unido a las proteínas MHC (antígeno mayor de histocompatibilidad) de tipo I. El otro componente del sistema es una célula T citotóxica, que posee un receptor Tc capaz de reconocer a la proteína MHC sólo si ésta se encuentra unida al péptido viral. Si esto ocurre se inicia un proceso que acabará en la destrucción de la célula infectada, perpetrada por la célula T citotóxica.

Carlos Martínez habló de «El banquete de la verdad: citoquinas, quimioquinas y más allá». Una cuestión sumamente importante para los inmunólogos en los setenta era descubrir qué moléculas y qué actividades son producidas por los leucocitos en el curso de la respuesta inmunológica. El sistema inmune es muy complejo, y una complicación extra se debe a que todas las células que lo integran derivan de las mismas células madre y tienen que migrar a través del sistema linfático. Esta migración celular está íntimamente ligada a la función de defensa, ya que permite el constante rastreo de las células en busca de microorganismos patógenos.

Herman Waldmann habló de «Reprogramación del sistema inmunológico». Quedan todavía por contestar algunos interrogantes fundamentales sobre el modo en que los organismos vivos combaten la enfermedad. Por ejemplo,

cómo se inicia la respuesta inmunológica; cómo decide el sistema inmunológico qué tipo de respuesta va a dar; o cuál es la base del fenómeno de tolerancia. Conocer en detalle cómo funciona la tolerancia es importante, no sólo por los aspectos básicos, sino porque permitiría «reprogramar» el sistema inmunológico de forma conveniente; por ejemplo, para la obtención de nuevas vacunas que confieran mayor inmunidad frente a agentes infecciosos o tumores.

Thomas M. Jessell habló de «Control de la identidad neuronal y establecimiento de circuitos en el cerebro en desarrollo». Un problema fundamental con el que nos enfrentamos para el estudio del sistema nervioso es su enorme diversidad y complejidad. Existen cientos de tipos de neuronas diferentes, y en el ser humano hay miles de millones de neuronas, cada una de las cuales puede establecer contacto hasta con mil neuronas diferentes; por tanto, las redes neuronales son extraordinariamente complejas. Para su estudio tenemos que abordar sistemas más simples. Desde el punto de vista del desarrollo podemos distinguir dos etapas: en la primera se produce la generación de la diversidad neuronal, la colonización específica de diferentes tipos de células y selección post-sináptica; en la segunda tiene lugar el establecimiento de circuitos y la validación funcional de los mismos.

Eric R. Kandel habló de «Genes, sinapsis y memoria de largo plazo». Se admite que existen dos tipos de memoria: la explícita o declarativa, que nos permite recordar acontecimientos o datos mediante el uso del lenguaje; y la implícita o no declarativa, que interviene en procesos de asociación, habituación y destreza, y que funciona en gran medida de forma inconsciente. Podemos preguntarnos si ambos tipos de memoria se basan en mecanismos muy distintos o si, por el contrario, comparten algunos elementos. Sabemos que una diferencia entre la memoria a largo plazo y a corto plazo es que la primera requiere síntesis de proteínas, hecho que ocurre en un intervalo de minutos después del aprendizaje, mientras que la segunda no requiere síntesis de proteínas.

«Reparación del ADN y estabilidad genómica»

Entre el 9 y el 11 de junio se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *DNA Repair and Genome Instability*, organizado por los doctores T. Lindahl (Gran Bretaña) y C. Pueyo (España). Hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

Las mutaciones constituyen la materia prima de la evolución, y son por tanto necesarias a largo plazo para la creación de variabilidad genética, para la adaptación a condiciones ambientales cambiantes y para la aparición de nuevas especies. Sin embargo, a corto plazo, la mayoría de las mutaciones son deletéreas para el organismo, por lo que no es extraño que el proceso de replicación de ADN se produzca con extraordinaria fidelidad. A pesar de todo, es inevitable que diversos agentes mutagénicos, como los rayos ultravioleta o especies activas de oxígeno, produzcan alteraciones en la secuencia del ADN. Para paliar estos efectos todos los organismos, desde las bacterias al

ser humano, han desarrollado mecanismos enzimáticos de reparación del ADN, basados en que la estructura de doble hélice del ADN es redundante, puesto que cada una de las cadenas contiene la información necesaria para sintetizar la complementaria.

Existen dos mecanismos fundamentales para la reparación de ADN: el mecanismo de excisión de bases tiene lugar mediante el reconocimiento y eliminación de la base errónea por glicosilasas, el azúcar fosfato resultante es eliminado luego por una AP endonucleasa y finalmente, la ADN polimerasa y la ligasa reparan la cadena. El segundo mecanismo, denominado excisión de nucleótidos, se basa en el reconocimiento de alteraciones en la estructura de la doble hélice por un conjunto multienzimático de proteínas. Este complejo realiza un constante escrutinio sobre el ADN, eliminando la cadena alterada y dejando un corto segmento de cadena única que será reparado por las polimerasas.

«Bioquímica y Biología molecular de levaduras no convencionales»

Entre el 7 y el 19 de julio se desarrolló el curso *Biochemistry and Molecular Biology of Non-conventional Yeasts*. La primera sesión tuvo lugar en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, y el resto en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC), Universidad Autónoma de Madrid. El curso contó con la colaboración de la FEBS («Federation of European Biochemical Societies»). Los organizadores científicos fueron Carlos Gancedo, José M. Siverio y James M. Cregg; los instructores fueron, además de los citados: Carmen Lisset Flores, Celedonio González, Germán Perdomo, Cristina Rodríguez y Óscar Zaragoza. El curso contó con 16 profesores y 29 estudiantes.

Algunas de las características de las levaduras que las hacen particularmente útiles en investigación son: su rápido crecimiento, el fácil aislamiento de mutantes y la versatilidad en métodos de transformación, lo que ofrece ventajas para la identificación de genes y la manipula-

ción genética. Clásicamente, el organismo representativo y más utilizado desde el punto de vista del estudio de la genética molecular en organismos eucarióticos es *Saccharomyces cerevisiae*. Procesos fundamentales tales como: la replicación del ADN, la transcripción, la traducción y su regulación, el procesamiento del ARN mensajero, la reparación del ADN, la biogénesis del citoesqueleto, la secreción de proteínas, entre otros, son llevados a cabo en todos los organismos eucariotas utilizando una maquinaria celular esencialmente idéntica. Esta conservación de funciones, sumada a la facilidad de la manipulación genética de *Saccharomyces cerevisiae*, queda ilustrada por el hecho de que genes de mamíferos se introducen rutinariamente en levadura para el análisis sistemático de los correspondientes productos génicos. Aunque *Saccharomyces cerevisiae* es la especie más utilizada en el laboratorio, en los últimos años se han identificado unas 700 especies de levaduras.

«Principios de integración neural»

Entre el 22 y el 24 de septiembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Principles of neural integration*, organizado por los doctores Charles Gilbert y Gregory Gasic (EE.UU.) y Carlos Acuña (España). Hubo 19 ponentes invitados y 28 participantes.

Uno de los objetivos fundamentales de la Neurobiología es comprender de qué forma construye el cerebro representaciones de su entorno. Un requisito previo para cualquier explicación reduccionista de las funciones cognitivas, tales como percepción, memoria o aprendizaje, es conocer el código que emplean las neuronas al construir tales representaciones. En la actualidad se manejan dos hipótesis: la primera asume que los objetos perceptuales están representados por las respuestas de neuronas altamente selectivas y específicas de objeto, las cuales se situarían en la cima de un sistema de procesamiento estructurado

jerárquicamente; la segunda hipótesis sugiere que las representaciones están distribuidas y consisten en «grupos» de neuronas que interaccionan cooperativamente. Una propiedad esencial de la codificación por grupos es que las neuronas individuales pueden participar en distintos grupos a diferentes tiempos, lo que implica una gran economía de las neuronas necesarias para la formación de diferentes representaciones.

De una forma general, el tipo de cuestiones abordadas intenta esclarecer: 1 ¿Qué zonas del cerebro y qué neuronas individuales se asocian a determinadas funciones?; 2 ¿Cómo establecer modelos que describan eficazmente el comportamiento e interacciones de las neuronas?; 3 ¿Cómo descompone el cerebro una tarea dada (por ejemplo, la visión) de manera que ciertas estructuras cerebrales realicen sub-tareas concretas; y 4 ¿Cómo se integran estas funciones básicas para dar una experiencia cognoscitiva unitaria?

«Reordenamiento génico programado: recombinación sitio-específica»

Entre el 6 y el 8 de octubre se desarrolló el *workshop* titulado *Programmed Gene Rearrangement: Site-Specific Recombination*, organizado por los doctores Nigel D. F. Grindley (EE.UU.) y Juan C. Alonso (España). Hubo 19 ponentes invitados y 24 participantes.

Los genes no son entidades inmutables; al contrario, se encuentran sometidos constantemente a cambios, los cuales constituyen la materia prima de la evolución. Dos tipos de fenómenos son responsables principales de los cambios en la secuencia de los genes: la mutación y la recombinación. Este último tipo permite el intercambio de fragmentos de ADN y es responsable de gran parte de la plasticidad observada en el genoma. La recombinación sitio-específica es un tipo especial dentro de este fenómeno, que ha sido estudiado fundamentalmente en procariotas, y permite el intercambio de fragmentos de ADN en pun-

tos específicos de la secuencia. Este proceso está mediado por enzimas relacionadas con las topoisomerasas, capaces de realizar una manipulación topológica del ADN, introduciendo (o eliminando) superenrollamientos de la doble hélice.

Uno de los sistemas donde más se ha estudiado este tipo de recombinación es la interacción entre el fago lambda y *Escherichia coli*. Este bacteriófago puede encontrarse dentro de la célula bacteriana en dos estados: lisogénico, que requiere la integración en el cromosoma, y lítico, que requiere la excisión del fago; la transición de un estado a otro implica un proceso de recombinación sitio-específica. Dicho proceso requiere una integrasa viral, que es una topoisomerasa de tipo I y la proteína bacteriana IHF. Se han descrito treinta casos de recombinación específica mediada por proteínas de la familia de las integrasas, las cuales están siendo investigadas con gran detalle.

«Morfogénesis vegetal»

Entre el 20 y el 22 de octubre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Plant Morphogenesis*, organizado por los doctores M. Van Montagu (Bélgica) y J. L. Micol (España). Hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

Una de las cuestiones centrales de la Biología moderna consiste en esclarecer los mecanismos moleculares que determinan el desarrollo y la diferenciación celular, que median el paso del embrión hasta el individuo adulto. En los últimos años, nuestra comprensión de este fenómeno en animales ha avanzado espectacularmente, gracias a las investigaciones en algunas especies modelo. El estudio del desarrollo en plantas –aunque con cierto retraso respecto al reino animal– también está atravesando una edad de oro. Es importante señalar que las plantas y los animales resultan sorprendentemente similares en su funcionamiento subcelular y difieren clara-

mente si los comparamos a nivel histológico y más aún en su plan corporal. Por lo tanto, puede esperarse que el proceso de diferenciación celular y morfogénesis de las plantas difiera en muchos aspectos del de los animales. Por ejemplo, las células vegetales se hallan inmovilizadas por su pared celular, así que la diferenciación de tejidos difícilmente puede ocurrir mediante el movimiento de tipos celulares, sino por la orientación y frecuencia de las divisiones mitóticas de las células. Recientemente se ha identificado por mutación la proteína Knolle, implicada en la formación de la lámina media en la división celular y que es similar a las syntaxinas, una familia de proteínas de animales con distintas funciones en el tráfico de vesículas. Otro rasgo distintivo en la morfogénesis vegetal es la capacidad de células diferenciadas de transdiferenciarse en otros tipos celulares distintos, en respuesta a estímulos externos y a cambios en los niveles de hormonas vegetales, como auxinas y citoquininas.

Sesión pública de Mark Van Montagu: «¿Podemos y debemos modular el crecimiento y desarrollo vegetal?»

Los *workshops* tienen carácter cerrado, pero a veces se celebra alguna sesión pública, como la que protagonizó **Mark Van Montagu** el lunes 20 de octubre, con una conferencia sobre *Can we and should we modulate plant growth and development?* Se han planteado dos preguntas importantes; la primera es: ¿podemos modificar artificialmente la morfogénesis de las plantas?; la segunda es: ¿debemos hacer esto? La respuesta a ambas preguntas es: rotundamente sí, ya que la sociedad necesita acuciantemente nuevas variedades de plantas cultivables. La modificación genética de las plantas no es un proceso nuevo, muy al contrario, viene ocurriendo desde hace diez mil años. Son necesarios muchos cambios genéticos para llegar –por ejemplo– al maíz desde su antecesor silvestre, el teosinte. En este sentido, ninguna planta cultivada es natural, como tampoco es natural la superpoblación que sufre el planeta en la actualidad. Aunque llevamos milenios

modificando genéticamente las plantas, sólo desde hace muy poco tiempo es posible hacerlo de una forma controlada y consciente. El descubrimiento de la doble hélice del ADN, en los años cincuenta, abrió el camino para entender cómo funcionan los genes; en las décadas siguientes se descubrió la forma de clonar, cortar, pegar y –en definitiva– manejar los genes. Sin embargo, la historia de la ingeniería genética en plantas comenzó con la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*. Esta bacteria es capaz de transferir moléculas de ADN desde su plásmido Ti hasta la célula vegetal, donde el ADN se integra establemente en el genoma de la planta. Hoy en día *Agrobacterium* constituye una herramienta esencial que permite introducir genes foráneos en la mayoría de las plantas cultivadas. Una de las áreas donde la Biotecnología puede ejercer un mayor impacto es en el desarrollo de nuevas variedades que permitan un desarrollo sostenible.

«Desarrollo y evolución»

Entre el 3 y el 5 de noviembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el workshop titulado *Development and Evolution*, organizado por los doctores W. Gehring y G. Morata. Hubo 20 ponentes invitados y 31 participantes. Se hizo en colaboración con la European Molecular Biology Organization (EMBO).

Las investigaciones que se están realizando en diversos sistemas modelo demuestran que la clave para explicar la diferenciación y el desarrollo radica en el control de la expresión génica. Un descubrimiento fundamental es la existencia de genes que controlan la expresión de otros genes; esta jerarquía génica provee el mecanismo molecular que permite la realización del plan corporal, que va desde el óvulo fecundado al individuo adulto. En la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, se han estudiado extensamente dos complejos de genes controladores, denominados genes homeóticos (*Hox*): los complejos *Antennopodia* y *Bit-*

horax, que constan de 8 y 3 genes respectivamente. Los genes *Hox* no sólo se expresan de forma diferencial entre los distintos segmentos del insecto, sino que además presentan complejos y dinámicos modelos de transcripción dentro de segmentos individuales, particularmente en los discos imaginales. Esto significa que los promotores de dichos genes integran dos tipos de información: sobre la posición axial –determinada en los primeros estadios del desarrollo embrionario– y también información sobre el modelo particular de segmentos individuales. En mamíferos se han encontrado cuatro complejos *Hox*, denominados A, B, C y D. Un descubrimiento sorprendente ha sido la identificación de un gen que presenta homólogos en *Drosophila* y ratón: *Pax-6* y *eyeless*; este gen juega un papel central en la morfogénesis del ojo, en ambos organismos, y esto contradice la idea anteriormente aceptada de que los ojos de los insectos y los vertebrados tenían orígenes evolutivos independientes.

Sesión pública de los doctores Ginés Morata y Denis Duboule

El 3 de noviembre se celebró una sesión pública (los *workshops* son cerrados) en la que intervinieron **Ginés Morata** («Genes homeóticos en desarrollo y evolución») y **Denis Duboule** («Control genético del desarrollo y evolución de las extremidades en vertebrados»).

Según **Ginés Morata**, el estudiar la gran diversidad de tipos de animales existentes en la naturaleza, produce una impresión de tremenda complejidad; y, sin embargo, parece existir un mecanismo unitario capaz de explicarla, ya que los mecanismos básicos que controlan el proceso de desarrollo requieren conocer cómo adquieren las células información posicional durante la morfogénesis.

El sistema modelo más empleado para estudiar este fenómeno es la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*. Este organismo presenta muchas ventajas para estudios ge-

néticos y moleculares: contiene aproximadamente un millón de células, sólo tarda nueve días en completar su ciclo vital y el cuerpo está organizado en segmentos, que son independientes respecto al desarrollo.

Se pregunta **Denis Duboule** cómo desde una masa informe de células llega a formarse una estructura altamente organizada, como es la mano; y, sobre todo, qué genes controlan este proceso. Se saben algunas cosas sobre el proceso básico del desarrollo de las extremidades. Por ejemplo, que el crecimiento tiene lugar desde las puntas de la extremidad en formación y que la proliferación celular está controlada por la capa ectodérmica. Se conocen cinco genes *Hox*, dentro del complejo D, implicados en la digitación del ratón: *d-11* se expresa en la parte interna y distal, *d-12* en la distal y *d-13* solamente en los dígitos; algunos genes de *Hox A* también juegan algún papel.

«Viroides de plantas y ARN Satélite de tipo viroide en plantas, animales y hongos»

Entre el 1 y el 3 de diciembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología un *workshop* titulado *Plant Viroids and Viroid-Like Satellite RNAs from Plants, Animals and Fungi*, organizado por los doctores H. L. Sängner (Alemania) y R. Flores (España). Hubo 19 ponentes invitados y 30 participantes.

El descubrimiento de que los agentes infecciosos denominados virus están formados únicamente por partículas de nucleoproteína sorprendió a los científicos en los años treinta y dio lugar a un encendido debate sobre si partículas tan simples pueden o no ser consideradas como un ser vivo. Sin embargo, la Naturaleza ha vuelto a sorprendernos al descubrirse recientemente que existen partículas aun más pequeñas y simples que los virus, tales como los viroides y los virus satélite, capaces, sin embargo, de provocar enfermedades. Los viroides son agentes infecciosos formados por una única molécula de ARN de pequeño tamaño

(generalmente algunos centenares de nucleótidos) y, a diferencia de los virus, totalmente desprovistos de cubierta proteica. Los viroides se replican en el interior de la célula huésped utilizando la maquinaria enzimática de ésta; además, su material genético no parece traducirse a proteína en ningún momento de su ciclo vital. Algunos virus satélites de ARN son similares a los viroides, pero se diferencian de éstos en que necesitan la presencia de otros virus para poder replicarse. Los viroides se han encontrado únicamente en plantas, mientras que virus satélites de ARN han sido aislados en plantas, animales y hongos. Ambos tipos de agentes subvirales son objeto de un intenso estudio en muchos laboratorios de todo el mundo. En líneas generales, estas investigaciones están encaminadas a contestar a dos preguntas: cuál es el mecanismo de replicación; y a qué se deben los síntomas que aparecen en el huésped. Algunos viroides y satélites se replican mediante el mecanismo denominado del círculo rodante.

Reunión científica sobre «Vacuna del Sida»

Para debatir sobre *Vacuna del Sida*, entre el 15 y el 16 de diciembre pasado, y por iniciativa del Premio Nobel **David Baltimore**, se reunieron en la sede de la Fundación Juan March 47 destacados investigadores, entre ellos 14 españoles. Este encuentro, en colaboración con The National Institutes of Health (NIH), estuvo científicamente organizado por los doctores **David Baltimore** (Premio Nobel de Medicina en 1975) y **Marc Girard**.

El SIDA se ha convertido en una de las enfermedades infecciosas más importantes del mundo. De hecho, hay ya más de 30 millones de personas que están infectadas por el virus causante, el HIV. Incluso con las nuevas terapias de drogas antirretrovirales, sigue siendo un problema grave. Las drogas son muy caras, su administración es complicada y además muchas de estas terapias tienen efectos tóxicos secundarios. Por ello la comunidad científica debe ocuparse de lograr una vacu-

na contra este virus. A finales de 1996 David Baltimore fue nombrado para presidir un comité creado en The National Institutes of Health, de Estados Unidos, con el objetivo de hacer más eficaces los esfuerzos para lograr dicha vacuna. El Comité organizó varias reuniones en los Estados Unidos, para conseguir la mayor cantidad posible de información científica disponible, y posteriormente decidió tener otra reunión adicional en Europa con igual propósito. Ésta fue la razón principal del acuerdo entre el NIH y el Centro para organizar juntos este *workshop*. Se invitó a científicos no directamente relacionados con la investigación en el HIV, para tener una comprensión básica de la inmunología y la virología del problema.

El Premio Nobel **David Baltimore** es un científico norteamericano destacado en virología, inmunología, control transcripcional, investigación del cáncer y del Sida.

Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 1997 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.

- Número 62: *1996 Annual Report*. Recoge todas las actividades realizadas a lo largo de 1996 en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología.
- Número 63: *TGF- β Signalling in Development and Cell Cycle Control*, organizado por **J. Massagué** y **C. Bernabéu** (10-12 de febrero de 1997).
- Número 64: *Novel Biocatalysts*, organizado por **S. J. Benkovic** y **A. Ballesteros** (10-12 de marzo).
- Número 65: *Signal Transduction in Neuronal Development and Recognition*, organizado por **M. Barbacid** y **D. Pulido** (21-23 de abril).
- Número 66: *A Hundred Meetings* (12-13 de mayo). Recoge información sobre el Centro de Reuniones y relación de *workshops* celebrados desde 1989.
- Número 67: *Membrane Fusion*, organiza-

do por **V. Malhotra** y **A. Velasco** (26-28 de mayo).

- Número 68: *DNA Repair and Genome Instability*, organizado por **T. Lindahl** y **C. Pueyo** (9-11 de junio).
- Número 69: *Biochemistry and Molecular Biology of Non-Conventional Yeasts*, organizado por **C. Gancedo**, **J. M. Siverio** y **J. M. Cregg** (7-19 de julio).
- Número 70: *Principles of Neural Integration*, organizado por **C. D. Gilbert**, **G. Gasic** y **C. Acuña** (22-24 de septiembre).
- Número 71: *Programmed Gene Rearrangement: Site-specific Recombination*, organizado por **J. C. Alonso** y **N. D. F. Grindley** (6-8 de octubre).
- Número 72: *Plant Morphogenesis*, organizado por **M. Van Montagu** y **J. L. Micol** (20-22 de octubre).
- Número 73: *Development and Evolution*, organizado por **G. Morata** y **W. J. Gehring** (3-5 de noviembre).
- Número 74: *Plant Viroids and Viroid-Like Satellite RNAs from Plants, Animals and Fungi*, organizado por **H. L. Sönger** y **R. Flores** (1-3 de diciembre).

