
Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 2000 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 263 científicos invitados y 394 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 602 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 194 eran españoles y 463 de otras nacionalidades. Se organizaron, además, cuatro sesiones públicas en conexión con algunas de las reuniones celebradas (los «workshops» tienen carácter cerrado), en las que participaron algunos de los ponentes invitados.

Entre el 5 y el 7 de junio, en colaboración con la Universidad de Columbia se celebró, por vez primera fuera de España, un *workshop* que tuvo lugar en Nueva York, en la sede de la citada universidad norteamericana. El presidente de la Fundación Juan March y del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, Juan March Delgado, presente en el acto previo, señaló que esa reunión hacía la número 143 de las organizadas por el Centro, en las que habían participado aproximadamente unos siete mil científicos, españoles o de otros países.

El Consejo Científico del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología estuvo compuesto, hasta el 31 de diciembre de 2000, 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, Gran Bretaña; Margarita Salas, Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma, Madrid; y Ramón Serrano, Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, CSIC, Valencia.

A partir de la fecha citada los científicos Miguel Beato, José Antonio Campos-Ortega y

Gregory Gasic fueron sustituidos por Erwin Neher (Premio Nobel de Medicina 1991), del Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, de Göttingen (Alemania), sir John E. Walker (Premio Nobel de Química 1999), del Medical Research Council, de Cambridge (Gran Bretaña) y Ginés Morata, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, de Madrid. Estas nuevas incorporaciones, junto a los ya citados César Milstein, Premio Nobel de Medicina 1984, Margarita Salas y Ramón Serrano, forman el Consejo Científico hasta diciembre de 2003.

El Consejo 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. Por encargo del Patronato de la Fundación Juan March, el Consejo propone cada año el candidato a la Ayuda a la investigación básica, dotada con 150 millones de pesetas, que en 2000 se ha concedido, tal como se recoge en la página siguiente, a José López Barneo. El director del Centro es Andrés González.

Los trabajos presentados en cada «workshop» se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente. En 2000 aparecieron 14 de estos volúmenes. En el primero de ellos se recogen, con el título de *1999 Annual Report*, todas las actividades realizadas en 1999 en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología. 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.

La ayuda de la Fundación Juan March a la investigación básica para José López Barneo



José López Barneo

La Fundación Juan March concedió el 29 de septiembre su primera Ayuda a la investigación básica a **José López Barneo**. Creada para apoyar a un científico español menor de 50 años que esté desarrollando en España una investigación original y creativa, según acordó el Patronato de esta institución reunido el 16 de febrero, esta Ayuda a la investigación está dotada con 150 millones de pesetas.

A juicio del Comité de Selección, la Ayuda a José López Barneo (Torredonjimeno, Jaén, 1952), catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y coordinador de Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío, se otorgó en consideración a los trabajos realizados sobre la caracterización funcional y molecular de los sensores de oxígeno en el cuerpo carotídeo. Más recientemente ha orientado su trabajo a la búsqueda de nuevas aproximaciones terapéuticas, basadas en el autotransplante del cuerpo carotídeo, para paliar los efectos patológicos por muerte neuronal característicos de la enfermedad de Parkinson.

El Comité de Selección estuvo integrado por los doctores **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** (Premio Nobel de Medicina, 1984, Medical Research Council, Cambridge, Gran Bretaña), **Margarita Salas** (Centro de Biología Molecular, CSIC, Universidad Autónoma, Madrid) y **Ramón Serrano** (Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, CSIC, Valencia). Todos ellos formaban parte del Consejo Científico del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología. El director gerente de la Fundación Juan March, **José Luis Yuste**, actuó como presidente y el director del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, **Andrés González**, como secretario.

La selección se realizó a partir de la consideración de 2.425 expedientes que en sucesivos debates y consultas se concretaron en 67 currículos. El Comité de Selección los estudió en sucesivas reuniones celebradas en Madrid.

Esta Ayuda a la investigación básica se concede sin convocatorias ni concursos y se hace efectiva a lo largo de un plazo de 3 a 5 años. No es compatible con ninguna otra ayuda significativa procedente del sector privado, ni tendrá prórrogas ni ayudas paralelas. En su momento se dará a conocer la memoria final de la investigación llevada a cabo. No se trata de un premio o del reconocimiento a una vida de trabajo, sino de potenciar la investigación de un científico, y de su equipo, que se encuentre en período pleno de producción en líneas creativas de la más alta calidad y con proyección de futuro. El campo elegido inicialmente es la Biología, dando así continuidad al apoyo que viene prestando la Fundación Juan March a la investigación básica desde su creación en 1955.

Sin mencionar otros antecedentes, a fines de 1991 se creó el *Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología*, que a partir del 1 de enero de 1992 quedó encuadrado dentro del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones. Este Centro tiene por objeto promover, de un modo activo y sistemático, la cooperación y el intercambio de conocimientos entre los científicos españoles y extranjeros, que trabajan en el área de la Biología, entendida ésta en sentido amplio y con énfasis en las investigaciones avanzadas. Cada año, el Centro auspicia una docena de *workshops*, cada uno de los cuales reúne medio centenar de científicos, entre ponentes y participantes, españoles y extranjeros. Precisamente el profesor López Barneo coorganizó en noviembre de 1996, junto con el doctor E. K. Weir, de la Universidad de Minnesota, el *workshop* titulado *Oxygen Regulation of Ion Channels and Gene Expression*.

«Las moléculas del dolor: una aproximación molecular»

Entre el 28 de febrero y el 1 marzo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, el *workshop* titulado *The Molecules of Pain: Molecular Approaches to Pain Research*, organizado por los doctores Fernando Cervero (España) y Stephen P. Hunt (Gran Bretaña). Hubo 18 ponentes y 30 participantes.

El dolor es una experiencia compleja, que se produce como respuesta a estímulos nocivos, pero que también tiene un componente emocional. Sin duda, el dolor tiene valor adaptativo en los animales, pues proporciona un sistema de alarma que nos permite evitar estímulos perjudiciales para el organismo. El dolor es difícil de estudiar científicamente, ya que siendo una experiencia subjetiva, resulta difícil de cuantificar y su percepción es variable entre individuos y está influida por factores sociales, culturales y educativos. La investigación sobre los mecanismos subyacentes al dolor está fre-

cientemente motivada por la demanda de nuevas estrategias terapéuticas para combatirlo. Esto es particularmente importante en enfermedades como la artritis o ciertos tipos de cáncer. Tradicionalmente, lo que se buscaba eran nuevos analgésicos (sustancias o métodos que eliminan el dolor); hoy día, sin embargo, tienen más interés los anti-hiperalgésicos (sustancias o métodos que eliminan la hipersensibilidad al dolor sin alterar la percepción normal del mismo). Este cambio de énfasis se ha producido en paralelo con un cambio de enfoque en la investigación, existiendo mayor interés por los mecanismos moleculares y celulares que median los procesos de sensibilización central y periférica, frente a la aproximación tradicional, que se centraba en los sistemas nociceptivos (aquellos relativos a la percepción y señalización de estímulos nocivos para el organismo). Es importante señalar, sin embargo, que la acción de moléculas individuales sólo puede entenderse en el contexto de las redes neuronales en las que operan.

«Bioquímica y biología molecular de la giberelinas»

Entre el 27 y el 29 de marzo se desarrolló el *workshop* titulado *Biochemistry and Molecular Biology of Gibberellins*, organizado por los doctores Peter Hedden (Gran Bretaña) y José Luis García-Martínez (España). Hubo 21 ponentes y 30 participantes.

El estudio científico de las hormonas vegetales tiene más de cien años de historia. Ya Darwin postuló la existencia de sustancias reguladoras del crecimiento. Pese a esta dilatada historia, las hormonas vegetales son relativamente mal conocidas si las comparamos con sus homólogas animales, sobre todo en lo que se refiere a los mecanismos moleculares de acción y rutas de transducción de señal. Este panorama parece estar cambiando rápidamente, dado el aluvión de descubrimientos significativos en este campo en los últimos años. Las giberelinas (GA) fueron descubiertas durante los años 30 por científicos japoneses, después

de observar los aumentos dramáticos de crecimiento en vegetales expuestos al hongo *Gibberella fujikuroi*, el cual produce sustancias similares. Se trata de una amplia familia de compuestos capaces de producir efectos biológicos a concentraciones bajísimas, del orden de hasta 0.1 nM y que afectan a numerosos procesos fisiológicos de los vegetales. Uno de los efectos más conspicuos de estas sustancias consiste en la rápida elongación de tallos que se produce después de su aplicación. No se conoce bien el mecanismo subyacente, pero no parece haber un proceso de acidificación semejante al que provocan las auxinas. Se ha encontrado recientemente que algunos genes regulados por GA resultan ser expansinas: proteínas con capacidad de debilitar la estructura de la pared vegetal. Otro de los procesos fisiológicos donde se reconoce a las giberelinas un papel fundamental es el de la germinación de las semillas, particularmente, en el caso de los cereales.

«Control de la señalización mediante fosforilación de proteínas»

Entre el 13 y el 15 de marzo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Control of Signalling by Protein Phosphorylation*, organizado por los doctores Joseph Schlessinger (EE UU), George Thomas (Suiza), Flora de Pablo y Jorge Moscat (España). Hubo 21 ponentes y 30 participantes.

Todos los organismos vivos tienen que ser capaces de percibir señales de su entorno y de responder a ellas. Estas vías de señalización son esenciales para la supervivencia y tienen que estar estrechamente reguladas y orquestadas, desde el nivel celular hasta el organismo entero. El estudio de los mecanismos moleculares de señalización constituye uno de los temas centrales de la Biología.

Una de las formas más comunes en la naturaleza para modificar la estructura de las proteínas consiste en la adición de un grupo fos-

fato, mediante enlace covalente a un residuo aminoácido, generalmente de serina, treonina o tirosina. Este proceso es conocido como fosforilación de proteínas, y constituye una herramienta ideal para la transmisión de señales celulares. Esto es debido a: 1) se trata de un proceso reversible; 2) puede ser altamente específico; 3) permite aumentar o disminuir la actividad enzimática; y 4) permite amplificar enormemente las señales biológicas. Por tanto, no es extraño que la evolución haya seleccionado la fosforilación de proteínas como uno de los mecanismos más frecuentes para la transmisión de señales. Prácticamente en cualquier proceso celular se pueden encontrar ejemplos en este sentido. En esta reunión se han examinado los últimos avances en el campo de la señalización celular mediante fosforilación, particularmente en el control del metabolismo, el desarrollo embrionario y la diferenciación de órganos y tejidos, o en procesos tales como la inflamación o el cáncer.

Sesión pública de Eric F. Wieschaus, Premio Nobel de Medicina 1995

El 13 de marzo tuvo lugar una sesión pública (los *workshops* son cerrados) a cargo del Premio Nobel de Medicina 1995 **Eric F. Wieschaus**, quien habló sobre «The genetics of morphological change at the *Drosophila* midblastula transition».

Durante el desarrollo embrionario se produce un conjunto de extraordinarios cambios morfológicos que convierten el cigoto en un animal adulto. Nuestro laboratorio ha abordado el estudio de cómo se controlan a nivel genético dichos cambios, en particular durante la transición de la blástula media (MBT), momento crítico en el que se inician muchos de los cambios morfológicos. En otras palabras, nos interesa saber cómo se introducen nuevos «programas» de desarrollo en ese momento particular. Tras las primeras divisiones del embrión de *Drosophila* se alcanza el estado de blastodermosinicial, caracterizado por la presencia de una sola célula con 600 núcleos. Cuando el embrión

tiene 2,5 horas de edad se produce la MBT, que se caracteriza por la detención del proceso mitótico, la desaparición del citoplasma cortical y el inicio del proceso de celularización, que dará lugar a la formación de una capa externa de aproximadamente 600 células. Hasta este punto todas las células del embrión son uniformes, pero a partir de aquí, con la entrada en la fase de gástrula, se inician cambios que afectan a grupos específicos de células.

Durante este proceso hay una degradación del ARN de origen materno. Si inyectamos α -amanitina el embrión es aparentemente normal, pero no se produce la MBT y el desarrollo se detiene, lo que nos indica la necesidad de la síntesis *de novo* de proteínas zigóticas. Ello nos permite una aproximación genética: podemos eliminar cromosomas y comprobar si son necesarios para la MBT; y de ahí pasar gradualmente a regiones cromosómicas y luego a genes individuales.

«Integración de la regulación transcripcional y la estructura de la cromatina»

Entre el 10 y el 12 de abril se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Integration of Transcriptional Regulation and Chromatin Structure*, organizado por los doctores James T. Kadonaga (EE UU), Juan Ausió (Canadá) y Enrique Palacián (España). Hubo 21 ponentes y 28 participantes.

Las propiedades de las células se deben al tipo y cantidad de las proteínas que éstas poseen. De aquí deriva una de las cuestiones más importantes de la Biología moderna: cómo regulan las células la síntesis de cada una de sus proteínas constituyentes. En teoría, este proceso podría regularse a distintos niveles; sin embargo, sabemos que la mayor parte de la regulación ocurre al inicio de la transcripción génica, el paso mediante el cual la información genética contenida en la secuencia de nucleótidos se copia en una molécula de ARN mensajero. Sobre este problema fundamental se ha volcado una inmensa cantidad de trabajo ex-

perimental. Esto ha permitido determinar que la información necesaria para la regulación de un gen está contenida en elementos de secuencia cercanos (promotor) o lejanos («enhancer») a cada gen. A estas secuencias reguladoras se unen específicamente determinadas proteínas, llamadas factores de transcripción, las cuales –en conjunto– van a modular la actividad de la ARN polimerasa, enzima encargada de la síntesis de ARN mensajero propiamente dicha. Existe una fuerte corriente de investigación centrada en aspectos fundamentales de la transcripción. Por una parte, se están encontrando y caracterizando nuevos elementos de secuencia del promotor con actividad basal, tal es el caso de DPE, que funciona cooperativamente con el iniciador para unirse al factor TFIID, lo que equivale funcionalmente a una caja TATA. Por otra parte, se están encontrando nuevos activadores y coactivadores transcripcionales y se está estudiando la compleja red de interacciones entre proteínas que estabiliza los complejos.

Sesión pública de Robert Tjian

El 10 de abril se celebró una sesión pública (los *workshops* son cerrados) a cargo de **Robert Tjian**, quien habló sobre «Intricacies and complexities of the macromolecular machine that decodes the human genome».

Dentro de muy poco tiempo se habrá completado la secuenciación del genoma humano, y podemos preguntarnos por las consecuencias científicas que tendrá este proyecto. Sin duda, aportará mucha información nueva, pero al mismo tiempo aparecen nuevos retos en perspectiva. Por ejemplo, qué mecanismos regulan el nivel exacto de expresión de cada uno de los genes y qué tipo de interacciones se producen entre los productos génicos y los factores reguladores. Los organismos eucariotas han desarrollado mecanismos exquisitamente regulados para modular la expresión de sus genes. Dado que la mayor parte del control de la expresión génica se realiza a nivel transcripcional, no es extraño que las investigaciones se hayan cen-

trado en este proceso. Los factores de transcripción constituyen una familia de proteínas con capacidad de unirse al ADN y de activar o reprimir la expresión de genes; en este sentido, actúan como interruptores moleculares que pueden apagar o encender programas de desarrollo o respuestas a un estímulo, por ejemplo. Si miramos este proceso desde una perspectiva histórica, comprobamos que primero se vio que en eucariotas existen tres tipos distintos de ARN polimerasa. Cada una de ellas se encarga de transcribir un conjunto diferente de genes; así, la ARN polimerasa I transcribe la mayoría de los ARN ribosómicos, la II el ARN mensajero que será traducido a proteínas, y la III los ARN de transferencia y de otros tipos. Los elementos en la secuencia del ADN que pueden controlar en *cis* la actividad génica pertenecen a dos clases: aquellos que se encuentran próximos al gen en cuestión y se denominan «promotores», y aquellos que actúan a distancia y son conocidos como «enhancers».

«Redes supresoras de tumores»

Entre el 8 y el 10 de mayo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Tumor Suppressor Networks*, organizado por los doctores Joan Massagué (EE UU) y Manuel Serrano (España). Hubo 20 ponentes y 32 participantes.

En un organismo adulto, la mayoría de las células tienen inhibida su capacidad de crecer. Sólo algunos tejidos, como los epitelios o las células hematopoyéticas, mantienen un crecimiento constante aunque rigurosamente controlado. En raras ocasiones una célula logra escapar de los diferentes sistemas de control y comienza a dividirse indiscriminadamente, en perjuicio de las necesidades globales del individuo. El resultado es la aparición de una masa clonal de células, un tumor, cuyas consecuencias para la salud pueden ser fatales. Para que un tumor llegue a desarrollarse, las células que lo originan deben sufrir una serie de mutaciones somáticas; por ello el proceso de in-

ducción del cáncer es generalmente largo y esta enfermedad ocurre preferentemente a edad avanzada. Muy a grandes rasgos, las mutaciones que pueden dar lugar al cáncer se dan en dos tipos de genes. En el primer caso se trata de mutaciones con «ganancia de función» y afectan a los denominados oncogenes, cuyo papel es controlar positivamente la proliferación celular. En el segundo tipo, las mutaciones dan lugar a «pérdida de función» y afectan a genes supresores de tumores. Estos genes han recibido una gran atención en los últimos años y su función normal es poner freno al crecimiento celular, de manera que su pérdida contribuye al desarrollo del cáncer. Dicha función puede ejercerse mediante distintos mecanismos. Por ejemplo, pueden ser proteínas que controlan el ciclo celular, o que promueven la muerte celular programada; también pueden ser receptores de hormonas cuya función sea inhibir la proliferación celular o proteínas intracelulares, como algunos inhibidores de kinasas.

Sesión pública de Joan Massagué

El 8 de mayo se celebró una sesión pública (los *workshops* son cerrados) en la que intervino **Joan Massagué**, quien habló sobre «How cells read growth factor signals».

Las células secretan factores para la comunicación célula-célula y es evidente que estas señales procedentes del «medio ambiente» celular juegan un papel clave. Una de las rutas de señalización está mediada por TGF- β y Smads. La inyección de Smads en el embrión de *Xenopus* provoca una alteración drástica del desarrollo, por dorsalización de las partes ventrales. Las proteínas de la superfamilia TGF- β (de su acrónimo inglés «Transforming Growth Factors»), constituyen un grupo de factores extracelulares; todas son sintetizadas como precursores, que sufren luego un procesamiento C-terminal.

Se conocen unos 25 miembros en humano, *Drosophila* y nematodo. A diferencia de las

hormonas, cuyos efectos son más o menos predecibles, este tipo de reguladores provoca respuestas mucho más complejas y, lo que es más importante, estas respuestas están determinadas por el «contexto celular»; de aquí la necesidad de definir, en términos moleculares, qué es «contexto celular».

Se han identificado varios polipéptidos distintos que actúan como receptores de TGF- β . Los denominados de tipo I y II son proteínas transmembranales con actividad serina/treonina kinasa. La unión con TGF- β induce la formación de un receptor multimérico, seguramente un heterotetramero de los tipos I y II. Una vez formado el multímero, la subunidad del tipo II fosforila residuos de serina y treonina en una región de secuencia muy conservada de la subunidad de tipo I, activando así su actividad kinasa. Esta última actividad depende de una región de la proteína con sucesivas estructuras de tipo hélice α .

«Exocitosis regulada y el ciclo vesicular»

Entre el 22 y el 24 de mayo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Regulated Exocytosis and the Vesicle Cycle*, organizado por Robert D. Burgoyne (Gran Bretaña) y Guillermo Álvarez de Toledo (España). Hubo 20 ponentes y 30 participantes.

Una célula eucariótica cualquiera contiene miles de proteínas y un número aún mayor de otros compuestos con actividad biológica. Para el buen funcionamiento celular es esencial que todos estos componentes sean transportados desde el orgánulo donde se sintetizan hasta el punto donde deberán ejercer su función; por ejemplo, un receptor hormonal es sintetizado en el citoplasma y debe trasladarse a la membrana plasmática para funcionar como tal. Por lo tanto, las células eucarióticas han tenido que desarrollar una compleja red de mecanismos para realizar y regular el tráfico de moléculas entre distintos orgánulos y desde/hacia el exterior de la célula. Una parte

importante de dicho tráfico se realiza mediante vesículas. Estas estructuras especializadas están formadas por una membrana lipídica topológicamente cerrada, en cuyo interior se encierra la molécula que se va a transportar. El transporte de vesículas constituye un aspecto fundamental de la Biología celular y atañe a un gran número de procesos fisiológicos, pero muy especialmente a la transmisión sináptica del impulso nervioso, la cual depende del transporte y liberación rápida de un buen número de moléculas neurotransmisoras. A pesar de su enorme importancia, este campo de la Biología es relativamente nuevo, o al menos, se han producido avances muy significativos en los últimos años. Existen muchas preguntas planteadas, por ejemplo, ¿cómo se forman las vesículas?; ¿por qué se llenan específicamente con la molécula deseada y no con otra?; ¿cuál es la base del comportamiento «inteligente» de las vesículas; es decir, cómo saben a dónde tienen que dirigirse?; y finalmente, ¿cómo se funden con la membrana de destino?

Sesión pública de Erwin Neher, Premio Nobel de Medicina 1991

El 22 de mayo se celebró una sesión pública a cargo de **Erwin Neher**, Premio Nobel de Medicina 1991, quien habló de «Light as a tool to study exocytosis and synaptic plasticity».

En la células piramidales del sistema nervioso se observan diferentes tipos de plasticidad sináptica dentro de la misma célula. Este hecho abre interrogantes acerca de qué ocurre en la transmisión sináptica y cómo es posible esta multiplicidad de conductas. Dentro del proceso de transmisión sináptica se distinguen algunos elementos o etapas básicas: la apertura y cierre de canales de calcio, la diferenciación de vesículas, la liberación de transmisores y los cambios post-sinápticos. Algunas técnicas modernas en microscopía permiten emplear la luz procedente de un láser. En la técnica denominada FCS, se emplea un láser para proyectar energía sobre la muestra y se analizan las fluctuaciones luminosas resultantes. Esto permite medir el número de moléculas que hay en un

determinado volumen e, indirectamente, el movimiento de las vesículas en la sinapsis. También es posible emplear colorantes específicos para teñir las vesículas. El colorante se une a la membrana de origen y se «carga» en el interior de la vesícula. El análisis de las oscilaciones luminosas refleja el disparo sináptico en las neuronas del hipocampo. A su vez, las series temporales del disparo de las neuronas indican fluctuaciones macroscópicas. En las vesículas individuales, las fluctuaciones desaparecen después del proceso de fijación. Por ejemplo, la forskolina y el ácido okadaico movilizan las vesículas, mientras que el fragmento MLCK las bloquea. Estas técnicas nos han permitido extraer algunas conclusiones. Por ejemplo, el FCS puede representar una herramienta útil para estudiar la dinámica de vesículas individuales. Una proteína parecida a miosina puede estar implicada en la renovación de vesículas y los filamentos de actina (pero no los de tubulina) también parecen jugar un papel.

«Dendritas»

Entre el 5 y el 7 de junio el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, auspició en Nueva York, en colaboración con la Universidad de Columbia, el primer *workshop* que el Centro celebra fuera de España. Esta reunión llevaba por título el de *Dendrites* y fue organizada por los doctores **Rafael Yuste** y **Steven A. Siegelbaum**, ambos de la Universidad de Columbia. El presidente de la Fundación Juan March y del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, **Juan March Delgado** subrayó que aquél era el *workshop* número 143, en los que habían participado aproximadamente unos siete mil científicos, españoles o de otros países, y que era la primera vez que se celebraba fuera de España. Hubo 24 ponentes y 39 participantes.

En vertebrados, el sistema nervioso está formado por dos tipos celulares principales: las células de glía, cuya función es auxiliar, y las neuronas. Éstas son las encargadas de procesar y

transmitir los impulsos nerviosos de naturaleza eléctrica o química. Dentro de la neurona, se distinguen las siguientes partes: a) el cuerpo celular, donde se encuentra el núcleo y tiene lugar la mayor parte de la síntesis de proteínas y de componentes de la membrana; b) el axón, prolongación longitudinal de la célula especializada en la conducción del impulso eléctrico; y 3) las dendritas, ramificaciones arborescentes del citoplasma, que se producen en sentido exterior respecto al cuerpo celular. La idea de que las dendritas están involucradas en la transmisión activa y el procesamiento de la información neuronal se remonta a los trabajos de Ramón y Cajal. Sin embargo, un buen número de estudios realizados entre los años cincuenta y noventa, más bien realizaban el papel pasivo de estas estructuras. Este punto de vista ha variado sustancialmente en los últimos años, gracias a investigaciones recientes que indican la existencia de propiedades activas en las membranas dendríticas de la mayoría de los tipos de neuronas.

«La red Myc: regulación de la proliferación, diferenciación y muerte celular»

Entre el 19 y el 21 de junio se celebró el *workshop* titulado *The Myc Network: Regulation of Cell Proliferation, Differentiation and Death*, organizado por Robert N. Eisenman (EE UU) y Javier León (España). Hubo 19 ponentes y 29 participantes.

Durante el desarrollo, las células tienen que multiplicarse activamente para dar lugar a los nuevos tejidos y órganos. En el animal adulto predomina la inhibición del crecimiento, aunque algunos tejidos tienen que renovarse de forma constante. En los raros casos en que una célula individual escapa al férreo control sobre el crecimiento celular que ejerce el organismo, el resultado es un tumor: un clon de células capaz de crecer sin control dentro del propio organismo, con consecuencias fatales en muchos casos. Hace más de veinte años, se descubrió que las células cancerosas presentaban mutaciones en de-

terminados genes, los cuales se denominaron proto-oncogenes. No es extraño que la función que ejercen muchos de estos genes en células normales esté relacionada con el control del crecimiento celular. Uno de los primeros proto-oncogenes identificado es el proto-oncogén Myc, el cual aparece alterado en un porcentaje alto de diversos tipos de cáncer. Estudios posteriores han demostrado que la proteína Myc no actúa sola, sino que ejerce su función junto con otras familias proteicas, tales como Max y Mad. La denominada red Myc/Max/Mad consiste en un grupo de proteínas que muestran dos actividades biológicas principales: son capaces de activar o reprimir la transcripción de genes diana y pueden interactuar entre ellas de forma compleja en función de numerosos estímulos, y el resultado final de este conjunto de interacciones entre proteínas es el que determina la activación o represión de los genes diana.

«Regulación del procesamiento de ARN mensajero»

Entre el 2 y el 4 octubre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, y en colaboración con la European Molecular Biology Organization (EMBO), el *workshop* titulado *Regulation of Messenger RNA Processing*, organizado por los doctores Walter Keller (Suiza), Juan Ortín (España) y Juan Valcárcel (Alemania). Hubo 22 ponentes invitados y 27 participantes.

El denominado «Dogma Central» de la Biología Molecular establece que la información genética contenida en el ADN se transcribe a un molde transportable de ARN mensajero, para traducirse finalmente en la secuencia de una proteína. Es evidente que, a pesar de que sigue siendo fundamentalmente válido, en los últimos años al «Dogma Central» le han aparecido multitud de ramificaciones e incluso transgresiones. Muchas de ellas tienen que ver con el procesamiento de ARN: conjunto de fenómenos bioquímicos que median entre el transcrito primario (molde de ARN sintetizado por

la ARN polimerasa) y el ARN mensajero maduro (molde de ARN utilizado por el ribosoma). Se pueden distinguir cuatro fenómenos básicos: 1) la adición de un «cap» consiste en la adición de 7-metilguanilato en el extremo 5' de la cadena de ARN naciente; 2) la poliadenilación consiste en la rotura del transcrito primario en un punto específico cercano al extremo 3', y la adición de una cola de poliadenina de longitud variable; 3) durante el procesamiento de intrones se eliminan regiones no codificantes dentro del ARN mensajero mediante el corte de esta molécula en puntos específicos; y 4) la edición de ARN consiste en la adición de algunos nucleótidos en puntos determinados, lo que modifica la malla de lectura y, por tanto, la secuencia de la proteína final. Sobre estos procesos básicos se están describiendo nuevas variantes, como por ejemplo el denominado «tartamudeo» (síntesis con pseudo-molde) de algunas polimerasas virales, o el «procesamiento recursivo» de algunos intrones descrito en *Drosophila*.

«Factores genéticos que controlan el nacimiento, migración y ubicación celular durante el desarrollo cerebral»

Entre el 16 y el 18 de octubre se desarrolló el *workshop* titulado *Genetic Factors that Control Cell Birth, Cell Allocation and Migration in the Developing Forebrain*, organizado por los doctores Pasko Rakic (EE UU), Eduardo Soriano (España) y Arturo Álvarez-Buylla (EE UU). Hubo 20 ponentes invitados y 32 participantes.

El desarrollo del córtex cerebral es un proceso que transcurre en cuatro dimensiones, ya que el factor tiempo resulta crítico para moldear los diferentes tipos celulares dentro de la compleja arquitectura del cerebro adulto. Cómo llega a producirse esta plétora de células corticales es aún un misterio, agravado por el hecho de que este proceso tiene que estar cronometrado con precisión exquisita, para permitir el normal desarrollo de la arquitectura celular. La diversidad de tipos celulares en el sistema nervioso central es notable. Dicha diversidad aparece a través de interacciones

complejas entre mecanismos extrínsecos e intrínsecos. Las señales extrínsecas afectan a la supresión, proliferación y especificación de los tipos celulares, mientras que las señales intrínsecas de las células progenitoras determinan cuándo y cómo se van a recibir e interpretar dichas señales en estadios específicos del desarrollo. Las células progenitoras son heterogéneas e incluyen células madre multipotentes, así como otras células progenitoras más restringidas. La heterogeneidad de las células progenitoras puede generarse tanto mediante mecanismos intrínsecos como por interacciones célula-célula. Es importante señalar que, contrariamente a lo que se creía en el pasado, los procesos de nacimiento y diferenciación de neuronas no se limitan al desarrollo embrionario, sino que ocurren de forma constante en el cerebro adulto. Las capas germinales del cerebro adulto de aves presentan grandes ventajas para el estudio de este proceso.

«Chaperoninas: estructura y función»

Entre el 6 y el 8 de noviembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Chaperonins: Structure and Function*, organizado por los doctores Wolfgang Baumeister (Alemania), José María Valpuesta y José Luis Carrascosa (España). Hubo 21 ponentes invitados y 27 participantes.

Una pregunta central en Biología es la de la relación estructura-función de las proteínas; en otras palabras, cómo la información contenida en la secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica se traduce en una estructura tridimensional específica capaz de llevar a cabo una función biológica. Numerosas investigaciones han demostrado que, cuando este proceso de plegamiento tiene lugar en las células, se realiza con la ayuda de un grupo especial de proteínas denominadas chaperonas. Se distinguen dos grandes grupos dentro de esta denominación general. Las llamadas chaperonas moleculares se unen a las cadenas polipeptídi-

cas emergentes del ribosoma y evitan plegamientos incorrectos y su degradación prematura. El otro gran grupo son las chaperoninas, que facilitan directamente el plegamiento de las proteínas a las que acompañan. Estas proteínas forman estructuras multiméricas del tamaño aproximado de un ribosoma, compuestas por dos anillos de siete unidades. Al igual que las chaperonas, las chaperoninas pueden unirse a muchos polipéptidos distintos y la liberación de éstos requiere la hidrólisis de ATP. Sin embargo, a diferencia de aquéllas, se unen a polipéptidos que ya poseen estructura secundaria, como α hélices o láminas β , facilitando el correcto establecimiento de la estructura terciaria. Las chaperoninas constituyen un grupo de proteínas ubicuo, estando presentes en todos los organismos vivos, desde los humanos a las bacterias y arqueobacterias. A pesar de proceder de orígenes diversos, todas las chaperoninas presentan similitudes, tanto a nivel de secuencia de aminoácidos, como en la estructura de la molécula.

«Comparación entre los mecanismos de fusión de membrana en virus y en vesículas celulares»

Entre el 27 y el 29 de noviembre se desarrolló el *workshop* titulado *Comparison of the Mechanisms of Cellular Vesicle and Viral Membrane Fusion*, organizado por los doctores John J. Skehel (Gran Bretaña) y José Antonio Melero (España). Hubo 18 ponentes invitados y 30 participantes.

La fusión de membranas consiste en la coalescencia de dos bicapas lipídicas, lo que lleva a la formación de un sólo compartimento membranar, topológicamente cerrado, a partir de dos de éstos. Desde el punto de vista biológico, la fusión de membranas es un proceso ubicuo y constante: tiene lugar cientos (o miles) de veces por minuto en cada célula viva. La fecundación de un óvulo por un espermatozoide, la transmisión sináptica del impulso nervioso o la formación de las fibras musculares son algunos ejemplos de procesos biológicos donde la fusión de membranas juega un papel fundamental. Por otra parte, muchos vi-

rus animales poseen una membrana externa. La entrada del virus en la célula huésped requiere un proceso de fusión entre la membrana eucariótica y la viral. De aquí que el proceso de fusión de membrana sea de interés para científicos que trabajan en disciplinas muy alejadas y que emplean, por tanto, técnicas y abordajes muy diferentes. La búsqueda de un foro multidisciplinar para tratar este tema se justifica porque el proceso de fusión de membranas es extremadamente complejo y sumamente rápido (del orden de milisegundos). Por eso es necesario emplear modelos experimentales tan variados como el estudio físico-químico de membranas artificiales o las técnicas de mutagénesis de proteínas implicadas en la fusión. El virus de la gripe constituye, sin duda, el caso mejor conocido. La entrada de este virus está mediada por una glicoproteína, denominada hemaglutinina (HA) que forma una estructura multimérica transmembranaral a modo de espina.

«Abordajes moleculares a la tuberculosis»

Entre el 11 y el 13 de diciembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Molecular Approaches to Tuberculosis*, organizado por los doctores Brigitte Gicquel (Francia) y Carlos Martín (España). Hubo 18 ponentes invitados y 30 participantes.

La tuberculosis, enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, ha sido siempre una de las mayores lacras de la Humanidad. En la actualidad, tiende a pensarse de esta enfermedad como algo perteneciente al pasado y largamente superado. Por desgracia, esta imagen no se corresponde con la realidad. La tuberculosis sigue siendo hoy día un problema de salud pública de primer orden en todo el planeta: 3 millones de personas mueren en todo el mundo cada año por su causa, y un tercio de la población total, en algunos países, es portadora de la bacteria. Además, dos factores se han confabulado para hacer de la

tuberculosis un tema candente. El primero es el sinergismo entre tuberculosis y SIDA, lo que ha provocado un aumento espectacular de su incidencia en las últimas dos décadas. El segundo factor consiste en la aparición de cepas resistentes a los pocos fármacos que la controlaban eficazmente, lo que constituye un motivo de gran preocupación para las autoridades sanitarias de todo el mundo. *M. tuberculosis* fue identificado por Koch en 1882 y desde entonces se han desarrollado vacunas y una terapia química relativamente eficaz; sin embargo, nuestro conocimiento sobre los mecanismos de virulencia y resistencia a esta enfermedad continúa siendo insuficiente. En la reunión se revisó lo que pueden aportar las modernas técnicas de la Biología al estudio de este viejo patógeno. Para ello se reunieron expertos en disciplinas muy distintas y que emplean abordajes y técnicas muy variadas; esto incluye estudios a nivel genómico, abordajes a nivel molecular y celular, así como estudios epidemiológicos y hospitalarios.

Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 2000 aparecieron 14 títulos de la colección que publica el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología:

- N° 104: *1999 Annual Report*. Recoge todas las actividades realizadas a lo largo de 1999 en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología.
- N° 105: *The Molecules of Pain: Molecular Approaches to Pain Research*, organizado por **F. Cervero** y **S. P. Hunt** (28/11-1/III/2000).
- N° 106: *Control of Signalling by Protein Phosphorylation*, organizado por **J. Schlesinger**, **G. Thomas**, **F. de Pablo** y **J. Moscat** (13-15/III/2000).
- N° 107: *Biochemistry and Molecular Biology of Gibberellins*, organizado por **P. Hedden** y **J. L. García-Martínez** (27-29/III/2000).
- N° 108: *Integration of Transcriptional Regulation and Chromatin Structure*, organizado por **J. T. Kadonaga**, **J. Ausió** y **E. Palacián** (10-12/IV/2000).
- N° 109: *Tumor Suppressor Networks*, organizado por **J. Massagué** y **M. Serrano** (8-10/V/2000).
- N° 110: *Regulated Exocytosis and the Vesicle Cycle*, organizado por **R. D. Burgoyne** y **G. Alvarez de Toledo** (22-24/V/2000).
- N° 111: *Dendrites*, organizado por **R. Yuste** y **S. A. Siegelbaum** (5-7/VI/2000). En colaboración con la Universidad de Columbia, tuvo lugar en Nueva York.
- N° 112: *The Myc Network: Regulation of Cell Proliferation, Differentiation and Death*, organizado por **R. N. Eisenman** y **J. León** (19-21/VI/2000).

- N° 113: *Regulation of Messenger RNA Processing*, organizado por **W. Keller, J. Ortín y J. Valcárcel** (2-4/XI/2000).
- N° 114: *Genetic Factors that Control Cell Birth, Cell Allocation and Migration in the Developing Forebrain*, organizado por **P. Rakic, E. Soriano y A. Álvarez-Buylla** (16-18/XI/2000).
- N° 115: *Chaperonins: Structure and Function*, organizado por **W. Baumeister, J. L. Carrascosa y J. M. Valpuesta** (6-8/XI/2000).
- N° 116: *Comparison of Mechanisms of Cellular Vesicle and Viral Membrane Fusion*, organizado por **J. J. Skehel y J. A. Melero** (27-29/XI/2000).
- N° 117: *Molecular Approaches to Tuberculosis*, organizado por **B. Gicquel y C. Marín** (11-13/XII/2000).

Reflejo del Centro en publicaciones científicas

En el año 2000, algunas reuniones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología quedaron reflejadas en los artículos siguientes:

- Waksman, G., Lanka, E. y Carazo, J.-M. (2000). «Helicases as nucleic acid unwinding machines». **Nature Structural Biology** 7 (1): 20-22. (Sobre el «workshop» *Helicases as molecular motors in nucleic acid strand separation*, celebrado en noviembre de 1999.)
- Wise, R. A. (2000). «Addiction becomes a brain disease». **Neuron** 26: 27-33. (Sobre el «workshop» *The neural mechanisms of addiction*, diciembre de 1999.)
- Thomas, G., de Pablo, F., Schlessinger, J. y Moscat, J. (2000). «The ins and outs of protein phosphorylation». **EMBO Reports** 1 (1): 11-15. (Sobre el «workshop» *Control of signalling by protein phosphorylation*, marzo de 2000.)
- Jones, R., Harberd, N. y Kamiya, Y. (2000). «Giberellins 2000». **Trends in Plant Science** 5 (8): 320-1. (Sobre el «workshop» *Biochemistry and molecular biology of gibberellins*, marzo de 2000.)
- Jones, K. A. y Kadonaga, J. T. (2000). «Exploring the transcription-chromatin interface». **Genes and Development** 14: 1992-1996. (Sobre el «workshop» *Integration of trans-*

criptional regulation and chromatin structure, abril de 2000.)

- Serrano, M. y Massagué, J. (2000). «Networks of tumor suppressors». **EMBO Reports** 1 (2): 115-119. (Sobre el «workshop» *Tumor suppressor networks*, mayo de 2000.)
 - Burgoyne, R. D. y Álvarez de Toledo, G. (2000). «Fusion proteins and fusion pores». **EMBO Reports** 1 (4): 304-307. (Sobre el «workshop» *Regulated exocytosis and the vesicle cycle*, mayo de 2000.)
 - Matus, A. y Shepherd, G. M. (2000). «The millennium of the dendrite?». **Neuron** 27: 431-434. (Sobre el «workshop» *Dendrites*, junio de 2000.)
 - Tollervey, D. y Cáceres, J. F. (2000). «RNA processing marches on». **Cell** 103: 703-709. (Sobre el «workshop» *Regulation of messenger RNA processing*, Octubre de 2000.)
- Responsables de relevantes publicaciones científicas han participado en encuentros del Centro en 2000: **Cell** (siete ocasiones); **Neuron** (tres ocasiones); **Science** (cuatro ocasiones); **Nature** (dos ocasiones); **Nature Cell Biology** (dos ocasiones); **Nature Reviews Neuroscience** (dos ocasiones); y **Nature Reviews Molecular Cell Biology**; **Nature Neuroscience**; y **Genes and Development** (una ocasión).