

# UN TRIBUTO AL PRIMER NÚMERO DE ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

por JUAN ANTONIO PÉREZ CLAROS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

JHONNY@UMA.ES

Querido lector, quiero compartir contigo el primer número de Encuentros en la Biología, el cual vio la luz en octubre de 1992. Mi motivación para ello radica no sólo por el merecido homenaje a las tres décadas de historia recorrida, aunque reconozco que por sí mismo esto no tiene más que un valor meramente emocional. Sin embargo, hay una razón objetiva añadida que consiste que en él se albergaron una serie de artículos sobre distintos avances en nuestra disciplina que al día de hoy no sólo son de plena actualidad, si no que algunos de ellos se refieren a trabajos que se han convertido en clásicos en su materia. La profundidad con la que se aborda el control biológico de los mosquitos, el origen de las hormonas polipeptídicas en mamíferos o la reflexión sobre la existencia de un hongo gigantesco con más de 1500 años de vida son ejemplos del papel motivador perseguido por esta publicación. En el primer número también se hizo eco de las filogenias moleculares o las transformaciones homeóticas que, aunque son temáticas comunes hoy en día, eran campos que estaban empezando a desarrollarse a inicios de la década de los noventa del siglo pasado. Otra aportación fue la relación entre hipocampo y memoria, abordada de una manera tan rigurosa que sigue siendo hoy en día una cuestión de plena actualidad. Por último también hay un lugar para la Paleontología, disciplina a la que pertenezco, pues se presenta el hallazgo un representante de los monotremas nada menos que en Sudamérica! Estoy convencido de que no te defraudará una nueva lectura del número de 1992.



Portada del primer ejemplar de la revista Encuentros en la Biología, publicado en octubre de 1992.

ENCUENTROS EN LA  
BIOLOGÍA es editado por:

**Editor ejecutivo**  
Salvador Guirado

**Comité editorial**  
Ramón Muñoz-Chápuli  
Antonio de Vicente  
José Carlos Dávila  
Francisco Cánovas  
Francisca Sánchez Jiménez  
Luis Javier Palomo

2 Leer la historia de los  
organismos en el DNA  
de las mitocondrias

Noticias breves

3 Las hormonas de mamí-  
feros, un patrimonio  
cuestionado

Noticias breves

4 Hipocampo y memoria

Noticias breves

Calendario

## Editorial

Hoy se presenta ante vosotros esta publicación editada por profesores de la Facultad de Ciencias, con el ánimo de ver la luz mensualmente. Creemos que la actividad docente no tiene por qué circunscribirse a un aula con un profesor y un horario fijo, y de esta idea nacieron los "Encuentros en la Biología", reuniones en las que profesores procedentes de distintas áreas y alumnos de todos los cursos discuten sobre un tema monográfico con total libertad y naturalidad. Los "Encuentros" seguirán existiendo y ya tendréis noticias de su celebración; de ellos esta publicación hereda el nombre y el espíritu: información, formación, estímulo, participación, alternativa. Queremos que los contenidos de la misma interesen al mayor número posible de los estudiantes de Biología; por tanto haremos un esfuerzo en presentar y comentar temas de la actualidad investigadora usando como

referencias bibliográficas revistas y publicaciones que todos podéis encontrar y utilizar en esta Facultad. Nuestro ánimo no es tratar los temas en profundidad ni con un lenguaje sólo para especialistas. Tampoco es una publicación donde vayáis a ver artículos de opinión, así que este editorial que sirve de 'declaración de intenciones' bien pudiera ser el primero y el último.

Esta publicación no es obra de un grupo cerrado ni tiene vocación de ello; estamos abiertos a colaboraciones de otros compañeros que vendrán en números sucesivos, pero había que dar ejemplo y este primer número cuenta sólo con artículos escritos por miembros del comité editorial. Por supuesto que estamos también abiertos a vuestras sugerencias y, claro, expuestos a vuestras críticas que siempre serán de gran ayuda y nos servirán de estímulo.

## CONTROL BIOLÓGICO DE MOSQUITOS

El empleo de microorganismos como insecticidas comerciales para el control de plagas en la agricultura es una realidad desde hace algún tiempo. Se han empleado fundamentalmente dos tipos de bioinsecticidas microbiológicos: (i) bacterias y hongos que producen esporas infectivas, y en muchos casos toxinas específicas; (ii) virus que forman cuerpos de inclusión muy resistentes a las condiciones ambientales. De cualquier manera aunque sus ventajas desde el punto de vista medioambiental son evidentes, su implantación se ha visto muy restringida por el éxito de los insecticidas químicos [Deacon, *Microbial Control of Plant Pests and Diseases* (1983)]. El mayor interés entre las bacterias lo presentan algunas cepas de *Bacillus* que producen durante la esporulación unos cristales proteicos, en muchos casos codificados por plásmidos, y con actividad tóxica específica para distintos grupos de insectos (Lepidópteros, Dípteros, Coleópteros,...) [Burges, *J. Appl. Bacteriol.*, **61**, 127S (1986)].

El interés por estos plaguicidas biológicos se ha extendido a su empleo en el

control de insectos hematófagos. Durante la esporulación, algunas cepas de *Bacillus sphaericus* sintetizan una inclusión o cristal parasporal que contiene proteínas tóxicas para larvas de distintas especies de mosquitos (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*...). Estos cristales se forman dentro del exosporio de la endospora y presentan dos proteínas (51 y 42 KDa) que no son inicialmente tóxicas para la larva (protoxinas). Tras la ingestión del complejo espora-cristal por las larvas susceptibles, éste se solubiliza en el tracto gastrointestinal por las condiciones de pH alcalino, y la acción de las proteasas origina las proteínas con actividad tóxica (43 y 39 KDa) [Baumann et al., *Microbiol. Rev.*, **55**, 425 (1991)]. La unión de las toxinas a las células epiteliales del final del intestino de la larva desencadena el efecto letal a través de un mecanismo aún desconocido, aunque inicialmente se observan problemas de permeabilidad en estas células. Se trata de una toxina binaria, y una combinación de cantidades iguales de ambas toxinas es la que provoca la máxima toxicidad para la larva del mosquito. *B.*

## Noticias breves

### Un hongo grande y viejo.

A pesar de la popularidad de las setas, su estructura vegetativa, el talo fungal o micelio, goza de mucho menos reconocimiento. La complejidad de sus redes de filamentos y su extensión espacial hace difícil en ocasiones distinguir entre individuos. Dos científicos canadienses y un estadounidense han conseguido demostrar la individualidad genética de un gigantesco talo del hongo *Armillaria bulbosa*, parásito de raíces de árboles, que ocupa un mínimo de 15 hectáreas en el norte de Michigan (USA), pesa más de diez toneladas y ha permanecido genéticamente estable durante más de 1.500 años [Smith et al., *Nature*, **356**, 429, (1992)]. La cuestión es ¿hasta qué punto la identidad genética puede interpretarse, en el caso de los hongos, como prueba de la existencia de una individualidad funcional y una continuidad espacial?

### Monotremas en Sudamérica.

Los Monotremas, ornitorrincos y equidnas, son mamíferos con características muy primitivas, cuya distribución actual está restringida exclusivamente a Australia y Tasmania. Su escaso registro fósil también estaba localizado hasta ahora en esta región, y esto planteaba algunos problemas biogeográficos. Australia, Sudamérica y la Antártida, integrantes del

*sphaericus* y *B. thuringiensis* subsp. *israelensis* se han empleado satisfactoriamente para el control biológico de especies de mosquito que son vectores de enfermedades humanas y animales, como la malaria o la fiebre amarilla [Priest, *J. Appl. Bacteriol.*, **72**, 357 (1992)]. Las dos proteínas de 51 y 42 KDa son antigénicamente distintas, aunque presentan una homología del 25% en sus secuencias de aminoácidos. Sus genes han sido clonados, secuenciados y expresados en *Escherichia coli*; su organización sugiere que ambos genes constituyen una sola unidad transcripcional y que las regiones conservadas en estos genes son esenciales para la toxicidad. No hay aún evidencias definitivas sobre la localización de dichos genes en el cromosoma bacteriano o en

plásmidos [Baumann et al., *Microbiol. Rev.*, **55**, 425 (1991)].

La preparación de insecticidas de *Bacillus* exige disponer de una cantidad adecuada de cristales de proteína que puedan ser ingeridos por las larvas, además de ser manejables y estables. A pesar de las ventajas evidentes que supondría la estrategia del control biológico frente al uso de insecticidas de síntesis química, se necesita aún avanzar en algunos aspectos como el espectro de actividad, la persistencia de la toxicidad durante tiempo suficiente en el medio ambiente, encontrar formulaciones más efectivas para estos insecticidas bacterianos y, como no, abaratar los costos [Charnley, *Letters in Appl. Microbiol.*, **12**, 149 (1991)].

## LEER LA HISTORIA DE LOS ORGANISMOS EN EL DNA DE LAS MITOCONDRIAS

Desde hace una década, el estudio del DNA de las mitocondrias (mtDNA) se ha revelado como una valiosa herramienta para establecer relaciones de parentesco entre taxones y poblaciones animales. Esto se debe a varias razones. En primer lugar, el mtDNA varía con mayor rapidez que el DNA nuclear. Se ha calculado que en mamíferos la tasa de sustituciones de nucleótidos es unas cinco a diez veces mayor, lo que implica aproximadamente un 2% de sustituciones cada millón de años [Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 1967, (1979)]. Además, el mtDNA se hereda sólo por vía materna. Esto tiene importantes consecuencias; por ejemplo, todos los descendientes del cruce entre dos organismos diploides compartirán un único tipo de mtDNA, heredado de la madre y no sujeto a recombinación. En poblaciones aisladas reproductivamente y no demasiado grandes, fenómenos estocásticos pueden causar pérdidas de determinados tipos de mtDNA. Pensemos por ejemplo en una pareja de la cual sólo llegan a edad reproductora descendientes masculinos. El tipo particular de mtDNA de esta familia se pierde irremisiblemente en las sucesivas generaciones. Esto, unido a la alta tasa de sustituciones, se traduce en una buena probabilidad de diferenciar poblaciones aisladas y de reconstruir episodios históricos de un determinado grupo de poblaciones. Este es el caso de los patrones biogeográficos de los salmó-

nidos en Canadá [para revisión, Billington y Hebert, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **48**, 80, (1991)].

Otra ventaja que proporciona el mtDNA es metodológica. En una sola célula del hígado de mamífero pueden existir varios miles de copias de mtDNA. El mtDNA extraído y purificado puede someterse al ataque de endonucleasas de restricción, que cortan la cadena en lugares donde existen secuencias de bases específicas. El estudio de los fragmentos mediante electroforesis, permite estimar el número de secuencias comunes existentes entre distintos individuos, y el grado de su divergencia genética.

Con esta técnica, el equipo de Allan C. Wilson en Berkeley ha reforzado la hipótesis acerca de un origen de la especie humana en Africa [Cann et al., *Nature* **325**, 31, (1987)]. La muestra "africana" (negros estadounidenses en su mayor parte) mostró el mayor grado de divergencia, lo cual sugiere una mayor antigüedad de su origen. Este estudio dio lugar a un concepto desafortunado, pero que conoció una gran resonancia periodística. La divergencia encontrada en la muestra africana (alrededor del 0,55% de sustituciones) parece indicar que hace 140.000-290.000 años, un individuo hembra legó a toda la especie humana un tipo determinado de mtDNA. Hubo quien afirmó que este estudio demostraba la existencia de un núcleo poblacional muy pequeño, qui-

## Noticias breves

paleocontinente de Gondwana, completaron su separación entre el Eoceno y el Oligoceno (hace 35-45 millones de años), mientras que el origen de los Monotremas se presume muy anterior, hacia el Cretácico inferior (hace más de 130 millones de años). ¿Cómo explicar que su distribución no se hubiera extendido a toda la Gondwana, como sucedió con los marsupiales? Un grupo australiano-argentino ha localizado en Patagonia un molar de omitorrinco datado en el Paleoceno inferior [Pascual et al., *Nature*, **356**, 704, (1992)]. Los monotremas, por tanto, debieron extenderse por toda la región templada de la Gondwana, desapareciendo de Sudamérica y la Antártida por razones climáticas y de competencia con otros grupos.

### Primera transformación homeótica en mamíferos.

Los genes homeóticos están implicados en procesos de desarrollo especificando la identidad de cada segmento en los organismos metaméricos. Sus mutaciones, en *Drosophila*, causan a veces efectos sorprendentes, como la presencia de patas en lugar de antenas, o el desarrollo de un segundo par de alas. Las inactivaciones de homeogenes en mamíferos hasta ahora provocaban diversas malformaciones, pero no cambios de identidad en segmentos corpora-

zá una sola pareja de fundadores (Adán y Eva, la "Eva mitocondrial"). Sin embargo, ya hemos señalado antes que el mtDNA es muy sensible a fuertes reducciones estocásticas en su variabilidad que no implican necesariamente reducciones drásticas del efectivo de una población. De hecho, el grupo de Jan Klein del Instituto Max Planck de Biología ha encontrado que muchas de las variantes humanas del complejo principal de histocompatibilidad están presentes también en especies de monos antropomorfos, lo que hace improbable la idea del cuello de botella genético [Klein et al., *Trends Genetics*, **6**:7, (1990)].

Una técnica más informativa es la secuenciación directa de segmentos de mtDNA después de su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de nucleó-

tidos obtenidas pueden compararse directamente entre especímenes pertenecientes a diferentes taxones. Esta técnica se está aplicando en la actualidad en muchos laboratorios del mundo, con lo que el volumen de datos disponibles en un próximo futuro contribuirá a esclarecer no pocos problemas filogenéticos. Con esta técnica, Wilson y sus colaboradores han comparado recientemente la secuencia del gen mitocondrial del citocromo b en 19 especies de mamíferos [Irwin et al., *J. Mol. Evol.* **32**, 28, (1991)]. Por otra parte, se ha descubierto que la calibración del reloj molecular del mtDNA debe ser revisada en vertebrados inferiores. La tasa de sustitución de nucleótidos podría ser más lenta en tiburones [Martin et al., *Nature*, **357**:153, (1992)] y tortugas [Avise, *Mol. Biol. Evol.*, **9**, 3, (1992)].

## LAS HORMONAS DE MAMÍFEROS, UN PATRIMONIO CUESTIONADO

La moderna Endocrinología se ha desarrollado a través de la búsqueda de soluciones a problemas biomédicos (diabetes, enanismo, etc.); en consecuencia, las hormonas se han considerado productos exclusivos de órganos endocrinos de vertebrados, suponiéndose para muchas de ellas un origen evolutivo reciente.

Sin embargo, resultados obtenidos durante la última década cuestionan algunos de estos paradigmas. En los medios de cultivo de microorganismos se han detectado factores polipeptídicos que presentan reacción cruzada con anticuerpos desarrollados frente a hormonas de mamíferos así como características físico-químicas muy similares. Además, frecuentemente el factor microbiano presenta algunas de las actividades biológicas de su homólogo en mamíferos. Este es el caso de polipéptidos producidos por *Tetrahymena pyriformis*, *Neurospora crassa* y *Escherichia coli*, los cuales añadidos a cultivos de células de mamífero mimetizan el papel de la insulina [LeRoith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 6184 (1980)]. Igualmente el factor  $\alpha$  de *Saccharomyces cerevisiae* presenta una homología del 80% con el factor de liberación de gonadotropina y desplaza a éste de los sitios de unión en la membrana de células de hipófisis [Loumaye et al., *Science*, **218**, 1323 (1983)].

También existen ejemplos recíprocos, es decir, la hormona de mamíferos es capaz de inducir respuestas en el microorganismo. Estos resultados sugieren que igualmente deben existir proteínas receptoras de los factores hormonales muy parecidas tanto en microorganismos como en mamíferos.

Actualmente se barajan dos hipótesis para explicar la expresión de una hormona polipeptídica o sus receptores en microorganismos [Lenard et al., *Trends Biochem. Sci.*, **17**, 147 (1992)]: que se trate de un gen que codifique para una proteína muy conservada con un origen evolutivo remoto; o bien, puede haberse insertado más recientemente en el genoma del microorganismo a través de algún evento de recombinación. Para ambas hipótesis existen pruebas experimentales.

¿Qué papel biológico tiene la expresión de estas "hormonas polipeptídicas" en un organismo unicelular? Algunos autores defienden que forman parte de los sistemas de comunicación inter-organismos de los cuales actualmente conocemos tan sólo una pequeña parte. Curiosamente, esto significa que de alguna manera su función en microorganismos es también la misma que en animales pluricelulares: la comunicación intercelular. Lo que no corresponde en el caso de los seres unicelulares es el término "endocrino", que no es más que una definición creada por los científicos.

## Noticias breves

les determinados. El grupo de Philippe Brûlet, del Institut Pasteur de París, ha conseguido reemplazar la secuencia del homeógeno Hox-3.1 por el gen lacZ de *E. coli* [Le Mouellic et al., *Cell*, **69**, 251, (1992)]. En el tronco de los ratones homocigóticos obtenidos, entre otros cambios, se detectó la unión del octavo par de costillas al esternón (normalmente libre) y un par de costillas extra en la primera vértebra lumbar (normalmente desprovista). Cada segmento esquelético, por tanto, se asemeja al inmediatamente anterior.

## Calendario

En esta sección fija se dará noticia de aquellos acontecimientos de interés en el ámbito de la Facultad (lectura de tesis, tesinas, conferencias, etc.) que se le hagan saber al comité editorial.

## HIPOCAMPO Y MEMORIA

El hipocampo es una estructura cortical presente en el cerebro de todos los mamíferos y que en primates y humanos se localiza en la profundidad del lóbulo temporal. Su nombre deriva de la semejanza que posee esta estructura en el cerebro humano con el caballito de mar (*Hippocampus*). Junto con el cerebelo es una de las regiones del sistema nervioso central donde mejor se conocen la organización sináptica y las características funcionales de sus neuronas. A pesar de ello, se desconoce casi completamente cómo interviene el hipocampo en una serie de funciones en las cuales juega un papel clave, como pueden ser los fenómenos de aprendizaje y memoria. El interés en el hipocampo deriva también del hecho de que la patofisiología de esta estructura puede tener consecuencias clínicas serias. Por ejemplo, el hipocampo es el blanco de enfermedades degenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer. Además, es relativamente propenso a los ataques epilépticos. Por todas estas razones, una gran parte de las investigaciones que se realizan actualmente sobre el sistema nervioso están dirigidas a obtener nuevos datos sobre la biología neuronal y sobre los mecanismos celulares subyacentes a la actividad neuronal hipocámpal.

Los estudios neuropsicológicos sugieren que el hipocampo juega un papel clave en ciertos aspectos del aprendizaje y la memoria. Aunque la naturaleza exacta de las funciones realizadas por el hipocampo no está todavía clara, esta región parece ser esencial en humanos para lo que se denomina "sistema de memoria declarativa" (memoria que se puede contar o narrar). La evidencia citada más comúnmente para esta afirmación es el caso trágico del paciente H.M. En 1953, H.M. fue sometido a una lobotomía temporal medial de los dos hemisferios cerebrales para el tratamiento de una epilepsia. Tras la operación su coeficiente intelectual quedaba por encima de la media, pero sufría una amnesia anterógrada grave: no podía recordar los sucesos que habían ocurrido tan sólo 5 minutos atrás, ni podía reconocer al personal médico que le atendía año tras año, pero podía recordar sucesos de varios años antes de la operación. Las habilidades motoras (memoria motora) tampoco quedaron afectadas, y H.M. era capaz todavía de aprender algunas tareas relativamente complicadas,

como jugar al tenis. La eliminación del hipocampo de H.M. no suprimió la memoria de su vida antes de la operación, pero estaba impedido para almacenar nuevas informaciones en la memoria. Parece por tanto que en el hipocampo no es donde se almacena la memoria de las experiencias, sino que interviene más bien en la fijación de dicha memoria, siendo necesario para que se puedan almacenar nuevas experiencias. Probablemente, el almacén de la memoria esté distribuido por varias regiones corticales.

Los experimentos neurofisiológicos están comenzando a proporcionarnos una visión de la naturaleza del procesado de la información que ocurre en el hipocampo y de algunos de los mecanismos celulares adaptativos que podrían operar en esta región del cerebro. Algunas de las sinapsis del hipocampo muestran una forma notable de plasticidad, denominada potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*), que podría ser relevante para las funciones mnemónicas de esta región [Madison et al., *Ann. Rev. Neurosci.*, **14**, 379 (1991)]. La potenciación sináptica a largo plazo es un incremento persistente en la eficacia sináptica que puede ser inducido rápidamente. Una actividad apropiada, con una duración del orden de segundos o menos, causa un fortalecimiento sináptico que puede durar horas, días o más. Por muchas razones, la LTP es un firme candidato para un mecanismo sináptico de aprendizaje rápido en mamíferos. La inducción de LTP parece estar controlada, al menos en parte, por un subtipo de receptor para el neurotransmisor glutamato. Este receptor denominado NMDA (*N-metil-D-aspartato*) se localiza en la membrana neuronal postsináptica de las sinapsis excitadoras que utilizan glutamato y forma un complejo con un canal para el calcio.

Además de su papel en los procesos de memoria en el hipocampo, la LTP y el receptor NMDA han sido asociados con fenómenos de plasticidad durante el desarrollo y maduración en áreas sensoriales como la corteza visual [*Neurosci. Facts*, **3** (1992)] y también en fenómenos de muerte celular asociada a ciertas enfermedades degenerativas del sistema nervioso [Choi y Rothman, *Ann. Rev. Neurosci.*, **13**, 171 (1990); *Neurosci. Facts*, **3** (1992)].