

Noticias breves

Premios Nobel.

El premio Nobel de Medicina o Fisiología de este año ha sido concedido a dos bioquímicos estadounidenses por el descubrimiento de un mecanismo fundamental que regula el metabolismo celular. Edwin Krebs (por cierto sin ninguna relación con otro premio Nobel, Hans Krebs, quien describió el ciclo que lleva su nombre) y Edmon Fischer empezaron los experimentos que les han llevado a conseguir el premio en la década de los 50, ambos en la Universidad de Washington. Trabajando en tejido muscular demostraron que las proteína quinasas catalizan una reacción en la que un grupo fosfato se transfiere desde el ATP a una proteína (fosforilación), y que este cambio activa la proteína y contrae el músculo. Desde entonces se han encontrado cientos de nuevas proteína quinasas. Más recientemente los dos científicos han identificado algunas de las enzimas que catalizan reacciones en la dirección contraria, es decir, eliminando grupos fosfato de las proteínas (a esas enzimas se les llama fosfatasa). Combinando ambos mecanismos de transferencia de grupos fosfato, una proteína puede quedar activa o inactiva, y este es un mecanismo regulador fundamental en el metabolismo de la célula.

ASPECTOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA MUCOVISCIDOSIS

La mucoviscidosis o fibrosis quística (CF de "cystic fibrosis") es una grave enfermedad hereditaria que se manifiesta, entre otros síntomas, por la producción de un mucus espeso en determinados epitelios. Aunque existen diversas presentaciones y un grado de severidad variable en las manifestaciones clínicas, el mucus anormal dificulta generalmente la respiración y la absorción intestinal y bloquea los conductos pancreáticos y deferentes, causando insuficiencia pancreática y esterilidad. La esperanza de vida es reducida, debido a las repetidas infecciones pulmonares. Se trata de la enfermedad hereditaria autosómica y recesiva más frecuente en poblaciones de raza blanca, afectando a unas 50.000 personas en todo el mundo.

A lo largo de los años ochenta, varios grupos de investigación han realizado una auténtica caza del gen CF en el genoma de las familias afectadas. En 1985 se logró por fin localizar el gen CF en el brazo largo del cromosoma 7 [Knowlton et al., *Nature*, **318**, 380 (1985)] entre dos marcadores distantes entre sí aproximadamente 1,5 megabases [White et al., *Nature*, **318**, 382 (1985)]. A partir de este momento continuó la búsqueda a lo largo de esta parte del cromosoma. Tras una primera identificación errónea, se logró localizar una región que debía corresponder al gen implicado en la enfermedad. Se trataba de una región muy extensa (unas 250 kb) que incluía 26 exones. El RNAm correspondiente tenía una longitud de 6,4 kb y la proteína codificada un peso molecular de 170 Kd [Rommens et al., *Science*, **245**, 1059 (1989) y Riordan et al., *Science*, **245**, 1066 (1989)].

El estudio de la secuencia de la proteína codificada por el gen CF mostró que poseía las características de un canal iónico transmembranario, por lo que esta proteína fue bautizada como CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). De hecho, ya se había sospechado que la CF podría estar relacionada con una alteración en el transporte de cloro. El desequilibrio del flujo extracelular de agua e iones cloro sería responsable del bajo nivel de hidratación de las secreciones mucosas.

La secuenciación del gen CF en individuos afectados permitió localizar la

anomalía a nivel molecular. Casi el 70% de los enfermos mostraban una delección de tres bases que originaba la pérdida de un residuo fenilalanina en la posición 508 (la mutación $\Delta F508$), en un dominio intracitoplasmático relacionado con la fijación de nucleótidos [Kerem et al., *Science*, **245**, 1073 (1989)]. Posteriormente se han localizado otras 170 mutaciones más raras en el gen CF [Collins, *Science*, **256**, 774 (1992)].

¿Qué estrategia seguir a partir de este momento? El estudio del desarrollo y la terapia de cualquier enfermedad se ven muy beneficiados por la disponibilidad de un modelo animal que la reproduzca. Un grupo de la Universidad de Carolina del Norte logró introducir en el gen CF de células embrionarias de ratón una secuencia que contenía un codón de parada en el exón 10 [Snouwaert et al., *Science*, **257**, 1083 (1992)]. Los ratones homocigóticos obtenidos morían hacia los 30 días del nacimiento debido a obstrucción intestinal, un síndrome similar al que sufren algunos bebés homocigóticos afectados por la CF. El problema estaba en la falta de síntomas característicos en pulmones, páncreas y conductos deferentes, lo que hacían este modelo poco práctico. Un modelo más ajustado a la CF humana ha sido obtenido en Edimburgo mediante un vector de inserción, duplicando una secuencia comprendida entre el intrón 9 y el exón 10 [Dorin et al., *Nature*, **359**, 211 (1992)]. Los ratones homocigóticos sobrevivían al destete y, al igual que en los humanos, desplegaban un conjunto variado de síntomas, incluyendo afectación intestinal, respiratoria y reproductiva.

Junto a los avances en los modelos de la enfermedad, era preciso examinar las consecuencias de la mutación $\Delta F508$ en la funcionalidad de la proteína CFTR. Aunque en un primer momento se pensó que la delección interferiría con la fijación de ATP o AMP cíclico, se puso luego de manifiesto que la mutación $\Delta F508$ provocaba la retención de la proteína en el retículo endoplasmático de células en cultivo, sin poder alcanzar la membrana celular donde debe ejercer su función [Cheng et al., *Cell*, **63**, 827 (1990)]. Sorprendentemente, cuando el gen defectuoso se expresaba en oocitos de rana, el CFTR sí alcanzaba la superficie celular,

Noticias breves

Tras la pista del oso pardo

¿Cómo puede hacerse un análisis genético de una población animal amenazada de extinción? En determinados casos, la conservación de especies animales exige conocer las relaciones genéticas entre poblaciones aisladas, cuyos individuos deben ser interferidos lo menos posible. De esta forma pueden revelarse relaciones familiares, problemas de endogamia o éxito en la reproducción de animales introducidos. Es lo que ha sucedido con dos estudios realizados en pequeñas poblaciones de oso pardo (*Ursus arctos*) de los Pirineos franceses y norte de Italia. Los riesgos de una anestesia son elevados por lo que se decidió intentar extraer DNA mitocondrial de residuos orgánicos dejados por los osos, y amplificar secuencias determinadas por PCR (polymerase chain reaction). Un grupo francés de Grenoble ha utilizado las raíces de los pelos dejados por los osos en cercas de alambre o en los troncos donde se rascan [Taberlet y Bouvet, *Nature*, **358**, 197 (1992)]. Otro grupo de zoólogos alemanes ha recurrido a los excrementos recientes de los osos italianos [Höss et al., *Nature*, **359**, 199 (1992)]. En ambos casos se logró amplificar un segmento de la región de control del DNA mitocondrial en cantidad suficiente para su secuenciación directa. Los primeros resultados parecen mostrar que la población italiana está genéti-

pero no era correctamente regulado por el AMP cíclico [Drumm et al., *Science*, **254**, 1797 (1991)]. Uno de los dos mecanismos debe ser el que causa la anomalía *in vivo*, pero ¿cuál de ellos?. Un reciente estudio aparentemente ha resuelto el problema [Denning et al., *Nature*, **358**, 761 (1992)]. Al parecer el transporte del CFTR defectuoso sí es bloqueado a 37°C (células en cultivo), pero alcanza la superficie celular cuando la temperatura es inferior (lo que sucede en la incubación de oocitos de rana). En este segundo caso la proteína en su destino definitivo no funciona correctamente, pero retiene la suficiente funcionalidad para hacer suponer que el problema, en humanos afectados de CF, es el bloqueo de transporte de-

pendiente de la temperatura. ¿Bastaría enfriar al paciente (digamos hasta 35°C) para facilitar el acceso del CFTR a la superficie epitelial y paliar el problema?. Los autores del estudio señalan que esto sería demasiado drástico, pero que tal vez la inhalación de aire frío podría reducir la temperatura del epitelio respiratorio en grado suficiente para un correcto procesamiento del CFTR defectuoso. Es preciso recordar que el mayor problema en la CF son las infecciones pulmonares repetidas. En cualquier caso, también queda abierta la posibilidad de interferir con la función del retículo endoplásmico para permitir el escape del CFTR atrapado hacia la superficie celular. **R.M.**

EVOLUCIÓN MOLECULAR DE LOS FÉLIDOS

Un nuevo intento de resolver las relaciones taxonómicas y evolutivas de los Félidos ha surgido recientemente [O'Brien, *Molecular Evolution of Cats* (1991)]; se basa en los principios de la evolución molecular: cuanto antes haya sido la separación de dos especies, mayor será la divergencia en la secuencia de DNA en genes homólogos. Utilizando simultáneamente cinco métodos diferentes (isoenzimas, electroforesis bidimensional, distancia inmunológica, hibridación de DNA y análisis de secuencia de DNA) se obtuvieron unos resultados bastante concordantes entre sí. Los Félidos actuales surgen de tres líneas principales. La primera se separó hace 12 millones de años (m.a.) y originó al grupo de los félidos suramericanos (ocelote, gato de las pampas, etc); la segunda aconteció hace 8 -

10 m.a. e incluye a los gatos de pequeño tamaño (incluido el gato doméstico) que abundan sobre todo por la región Oriental. A partir de los 4 - 6 m.a., se produce la diversificación que da lugar a la más numerosa de las líneas, la de los Panterinos. Primero surgen los pumas y gatos dorados, y tan sólo hace 2 m.a. aparecen los grandes gatos (leones, tigres, leopardos y lince). La mayor sorpresa es la situación de los guepardos, un carnívoro superespecializado y de situación taxonómica confusa (grupo *Incertae sedis*) y que la mayor parte de los autores consideran que se había separado muy rápidamente de las líneas que dan lugar a los otros félidos. Los datos moleculares sitúan al guepardo junto a los pumas, en una línea central de la radiación de los panterinos. **L.J.P.**

MUERTE CELULAR PROGRAMADA

A lo largo del reino animal existe una muerte celular que ocurre de forma natural tanto durante el desarrollo como en el mantenimiento de la homeostasis. A esta forma de muerte celular no patológica se le ha denominado muerte celular programada y ha sido estudiada ampliamente en el sistema nervioso en desarrollo y en el sistema inmunitario de vertebrados así como en muchos tejidos diferentes durante el desarrollo de invertebrados.

La función precisa de esta muerte celular programada, cómo se regula y cómo ocurre, está siendo objeto de una intensa

investigación. ¿Por qué ocurre la muerte celular programada? Basados en sus estudios en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, Horvitz y sus colaboradores [Ellis et al., *Ann. Rev. Cell Biol.*, **7**, 663 (1991)] sugieren que las células que mueren de forma natural pueden dividirse en cinco categorías: (a) células que parecen no tener función (quizá porque son vestigios evolutivos) y que, por tanto, pueden ser eliminadas, (b) células que han sido generadas en exceso (de tal forma que algunas pueden desaparecer), (c) células que no se desarrollan de una forma correcta, (d)