

## Noticias breves

### Actuación de las toxinas clostridiales

Las neurotoxinas clostridiales, tales como las del tétanos o el botulismo, se encuentran entre las sustancias más tóxicas conocidas. Se trata de proteínas de peso molecular relativamente elevado (alrededor de 150 Kd) que bajo la acción de proteasas bacterianas se dividen en dos cadenas que permanecen reunidas por un puente disulfuro. La cadena pesada (100 Kd) es la responsable de la unión a la superficie neuronal y la entrada en la célula de la cadena ligera. De esta última se sospechaba que podría tratarse de una endopeptidasa, aunque se desconocía como se produce el bloqueo de la transmisión nerviosa. Un grupo italiano de la Universidad de Padua [Schiavo et al., *Nature*, **359**, 832 (1992)] acaba de descubrir el posible papel de la cadena ligera. Se trata en efecto de una zinc-endopeptidasa que corta específicamente la cadena de la sinaptobrevina-2 (una proteína de la membrana de las vesículas sinápticas) exactamente entre los residuos 76 y 77 (glutamina y fenilalanina). Los resultados muestran la trascendencia de la sinaptobrevina-2 en el proceso de liberación de neurotransmisores, pero además permiten atisbar una ruta experimental para el tratamiento clínico del tétanos y el botulismo. Las primeras observaciones de los autores del trabajo, aún no publicadas, indican que inhibidores de

la segunda en la primera [Prusiner, *Science*, **252**, 1515 (1991)].

La otra posibilidad es que la acumulación de PrP<sup>Sc</sup> sea un subproducto de la enfermedad, pero no su agente, o bien que los priones contengan en su interior una hebra de ARN, constituyendo una partícula vírica más o menos convencional cubierta de proteínas del huésped.

¿Cuál es la función fisiológica normal de la PrP? Ha resultado una gran sorpresa el reciente informe de la inactivación del gen PrP en el ratón [Büeler et al., *Nature*, **356**, 577 (1992)]. Los ratones homocigóticos carentes de PrP se desarrollan perfectamente al menos hasta la edad de siete meses, y no muestran trastornos en su comportamiento ni en su fisiología.

Actualmente se estudia la respuesta de esta cepa de ratones a la infección con extractos de cerebros afectados. Cabe la posibilidad de que no desarrollen la enfermedad ni la transmitan, con lo que quedaría claro el papel de la PrP en ambos procesos. Puede que transmitan la enfermedad, aunque no la desarrollen. En este caso, la acumulación de la PrP<sup>Sc</sup> sería causa de la neurodegeneración, pero no su agente. También es posible que estos ratones padezcan y transmitan la EE, lo que daría un fuerte apoyo a la hipótesis del agente convencional y al papel colateral de la PrP. En los próximos meses esperamos contar los resultados desde estas mismas páginas. **R.M.**

## RITMOS CIRCADIANOS

El descanso nocturno no es algo que hayamos inventado los seres humanos con la excusa de irnos a dormir, sino que es inherente al ser vivo y necesario para la vida. Sin embargo, no hay ninguna razón obvia por la que tengamos que dormir. Dormir ciertamente no proporciona más descanso al cuerpo; por lo que al metabolismo se refiere, dormir es poco mejor que leer tranquilamente un libro. Tampoco descansa el cerebro durante el sueño. En una fase del sueño, la actividad cerebral es mayor que cuando una persona está despierta pero sentada tranquilamente. A pesar de todo, todos los animales funcionan con un ritmo circadiano, un ciclo de 24 horas.

Durante mucho tiempo se pensó que el ritmo circadiano estaba determinado simplemente por el día y la noche. Las ratas, por ejemplo, son nocturnas volviéndose activas durante la noche y durmiendo durante el día. Los seres humanos, muchos otros primates y algunas aves de presa confían mucho en la visión y son activos durante el día. Las presas de las aves (tales como los ratones) están sensiblemente inactivas durante el día. Típicamente, las aves y los mamíferos poseen ritmos circadianos bastante precisos. Sin embargo, el ritmo circadiano de actividad no está controlado directamente por la luz y la oscuridad. Así, si se mantienen ratas en luz u oscuridad constantes, éstas continuarán mostrando un ciclo normal de actividad circadiana durante toda su vida,

aunque el ciclo derivará en relación al día o a la noche reales ya que los animales no tienen forma de saber si hay luz u oscuridad fuera. Hay gente que ha vivido durante meses en el interior de cuevas, con un nivel de iluminación constante. Estas personas mostraban un ritmo circadiano normal de sueño y vigilia, aunque difería relativamente al día y la noche fuera de la cueva. Realmente, los seres humanos tienen un ritmo circadiano que está más próximo a 25 horas que a 24. Bastante curioso: el ciclo de la luna alrededor de la tierra es también de 25 horas aproximadamente.

Algún tipo de reloj interno debe regular el ciclo de 24 horas de un organismo. Bajo las circunstancias normales de la vida, la ocurrencia del día y la noche sincroniza el reloj interno. Si el ciclo luz-oscuridad se invierte, las ratas, por ejemplo, cambian gradualmente su ciclo de tal manera que tras una semana o así son activas nuevamente en la oscuridad y descansan en la luz. Cuando una persona da media vuelta alrededor de la tierra puede tardar varias semanas hasta que su ciclo sueño-vigilia se invierte completamente. Este cambio forzado del ciclo sueño-vigilia que sufre mucha gente supone un grave estrés biológico.

Los ritmos circadianos fisiológicos y de comportamiento están regulados en los mamíferos por un mecanismo neuronal centrado en el núcleo supraquiasmático (NSQ), una estructura localizada en

## Noticias breves

zinc-endopeptidasas, tales como el captopril, previenen la intoxicación por estas toxinas en el ratón.

### Transmisión de señales eléctricas en las plantas

Cuando una planta sufre una agresión mecánica (por ejemplo, cuando una hoja es mordida por una oruga) las hojas vecinas desarrollan respuestas defensivas, entre ellas la síntesis de inhibidores de proteasas (codificados por los genes *pin 1* y *2*) que son potencialmente tóxicos para el atacante. Durante mucho tiempo se pensó que la señal para la activación de los genes *pin* era de naturaleza química, y se propusieron candidatos como el ácido jasmónico, el ácido abscísico o el pequeño polipéptido llamado sistemina. Todos ellos, aplicados a una hoja, inducen la síntesis de los inhibidores de proteasas. Sin embargo, un reciente estudio [Wildon et al., *Nature*, **360**, 62, (1992)] parece mostrar que la naturaleza de la señal es eléctrica. El aplastamiento de un cotiledón de tomate provoca la lenta (1-4 mm/s) transmisión de un potencial de acción que alcanza la primera hoja en coincidencia con el comienzo de la transcripción del gen *pin 2*. Cortando el peciolo del cotiledón justo antes y justo después del paso del potencial de acción puede bloquearse selectivamente la expresión

el hipotálamo anterior, justo encima del quiasma óptico. El tamaño relativo y la estructura de este pequeño núcleo hipotálamico parecen esencialmente idénticos en el ratón y en el hombre. Aparentemente, el NSQ realiza su tarea de la misma manera en todos los mamíferos. Aunque existen otros osciladores en el sistema circadiano, el NSQ es el único que ha sido localizado y el que se ha demostrado que oscila endógenamente y que regula ritmos abiertos. Sus propiedades de marcapasos han sido confirmadas por la demostración de que un NSQ trasplantado a un animal hecho arritmico previamente por una lesión del NSQ restablece la organización circadiana, y lo que es más importante, el período del ritmo restablecido está determinado por la composición genética del donante, no del receptor [Ralph et al., *Soc. Neurosci. Abstr.* **14** (1988)]. Como marcapasos para el sistema circadiano, el NSQ cumple dos funciones primarias: la generación interna de ritmos circadianos y su sincronización con el horario local, principalmente aquel proporcionado por los ciclos luminosos ambientales.

La sincronización con el horario local tiene lugar a través de los estímulos luminosos que alcanzan los ojos del animal. Algunas de las fibras del nervio óptico que se proyectan desde el ojo, abandonan el nervio óptico a nivel del quiasma e inervan las neuronas del NSQ. La luz activa a las fibras del nervio óptico y a las neuronas del NSQ. Sin embargo, esta influencia desde el nervio óptico sirve para "ajustar" o modificar la actividad de las neuronas del núcleo, pero no para controlarlas. Así por ejemplo, si se cortan los nervios ópticos de un animal, las neuronas del NSQ continúan mostrando un rit-

mo circadiano de actividad, al igual que todo el animal, aunque derivará relativamente con respecto a la luz u oscuridad exterior. Parece, por tanto, que las neuronas del NSQ tienen un ciclo inherente de actividad aumentada y disminuida de 24 horas. Aunque este ritmo inherente de las neuronas del NSQ puede ser modificado por la actividad del nervio óptico, parece que puede existir en ausencia de cualquier entrada neuronal. Incluso si el NSQ se aísla quirúrgicamente del resto del cerebro, sus neuronas continúan mostrando un ritmo circadiano de actividad. Se han propuesto varios neurotransmisores o neuromoduladores posiblemente relacionados con la generación y ajuste del ritmo circadiano en el NSQ; entre ellos están la serotonina, la acetilcolina, los aminoácidos excitadores, el GABA y varios neuropéptidos.

El NSQ es el reloj maestro que controla el ciclo sueño-vigilia y el ciclo de actividad circadiana. Durante un tiempo se pensó que este núcleo era el único reloj del cerebro. Sin embargo, trabajos recientes sugieren que el ciclo circadiano de la temperatura puede tener un reloj que está, al menos parcialmente, separado. Normalmente, el ciclo de la temperatura está sincronizado íntimamente con el ciclo sueño-vigilia, siendo la temperatura corporal más baja durante el sueño. Sin embargo, las lesiones del NSQ, que eliminan completamente la actividad cíclica circadiana en ratas y monos, no eliminan el ritmo circadiano de la temperatura. Numerosos procesos corporales, como por ejemplo la secreción de muchas hormonas, muestran ritmos circadianos. El grado en que estos ritmos están bajo control directo del NSQ está por determinar. J.C.D.

---

## *Porphyra umbilicalis*: UN MENÚ PARA EL INVIERNO.

Durante la estación invernal el litoral malagueño ofrece la oportunidad de consumir un manjar nuevo, algo especial con que sorprender a ese compromiso al que hemos de invitar a cenar. Se trata de un exquisito plato cuya base la forma el alga *Porphyra umbilicalis* (L.) Kützinger, conocida genéricamente junto con otras especies de macroalgas (*Condrus crispus* y *Gigartina stellata*) como Musgo Irlandés

(Irish Moss), o más concretamente como Nori púrpura (Purple nori). Esta especie se consume con frecuencia en varias regiones y países como Japón, Inglaterra, Gales, Irlanda del Norte o en la costa occidental de los Estados Unidos [Chapman y Chapman, *Seaweeds and their uses*, (1980)], aunque otras especies de *Porphyra* (*P. columbina*, *P. laciniata*, *P. yezoensis*...) se consumen en medio mundo.