

Editor ejecutivo
Salvador Guirado

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

Colaboradores en este número
Adelaida de la Calle
Juan Jiménez

2 Miogénesis: cómo se
hace un músculo
Noticias breves

3 Prostaglandinas, S.A.,
servicio de mensajería
Noticias breves

4 El altruismo de las especies
y el egoísmo de sus genes
Noticias breves

RESPUESTA A EFECTOS NEURÓTOXICOS PRODUCIDOS POR UNA HIPEREXCITACIÓN NEURONAL

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) constituye el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, hallándose presentes sus receptores en la mayoría de las neuronas del cerebro de los mamíferos. Uno de sus receptores se denomina receptor GABAa/benzodiazepinas (GABAa/BZD) porque también es capaz de unir a las benzodiazepinas. Durante la activación del receptor GABAa/BZD se abre, generalmente, un canal para el cloro que es parte de la estructura del receptor. Este receptor pertenece a la clase I de los receptores de hormonas o neurotransmisores, que son receptores/canales directamente activados por transmisores ligando. En la citada clase I también se incluyen los receptores de glicina, los colinérgicos nicotínicos y los de diversos aminoácidos excitadores como los de los ácidos kaínico, quisquálico, L-2-aminofosfobutírico, y N-metil-D-aspartico (NMDA) [Barnard et al., *Trends Neurosci.*, **10**, 502 (1987); Schofield et al. *Nature*, **328**, 221 (1987)]. Todos ellos tienen en común la capacidad de inducir cambios rápidos (en orden de microsegundos) en determinadas conductancias iónicas en la membrana plasmática. Por el contrario, los receptores de la clase II ejercen su acción mediante segundos mensajeros (como los dependientes de procesos de fosforilación), modificando de esta forma al estado funcional de los canales.

La estructura del receptor GABAa/BZD reviste un interés especial, puesto que contiene diversos sitios específicos de fijación de fármacos, que interactúan alostéricamente con la zona que liga GABA-agonista o con el canal cloro de la propia estructura del receptor. Entre estos fármacos se incluyen las benzodiazepinas (ansiolíticos), los barbitúricos (anticonvulsivos e hipnógenos), las beta-carbolinas (ansiogénicos) y la picrotoxina (convulsivo). Diversas combinaciones de cuatro o cinco subunidades configuran el receptor, habiéndose descrito hasta el momento actual catorce subunidades, clasificadas en cuatro grupos denominadas como alfa, beta, gamma y delta. Con excepción de la delta, cada subunidad presenta varias isoformas: alfa 1-6, beta 1-4

y gamma 1-3. Tal heterogeneidad no es apreciable ni se puso de manifiesto hasta la reciente aplicación de las técnicas de clonación. Sin embargo, se desconocen las combinaciones funcionales de las subunidades. Los distintos subtipos de receptor muestran diferentes propiedades electrofisiológicas y especificidades en la unión ("binding") de ligandos.

El receptor de NMDA, por otra parte, está implicado en fenómenos de desarrollo cerebral, aprendizaje y memoria, y en procesos neurodegenerativos. Este receptor se encuentra asociado a un canal permeable a sodio, potasio y calcio. Los agonistas del receptor de NMDA, inyectados intracerebralmente, producen un efecto convulsivo en animales. Sus antagonistas, por el contrario, impiden la degeneración celular (asociada a procesos epilépticos entre otros) de neuronas tanto en cultivo como "in vivo". Diversos experimentos han demostrado la capacidad de antagonizar los efectos neurotóxicos (neurodegenerativos) de diversos aminoácidos excitadores mediante la estimulación específica del receptor GABAa/BZD utilizando benzodiazepinas. La benzodiazepina RO-21-3981 es capaz de reducir "in vivo" la sensibilidad de las neuronas espinales al ácido kaínico y al NMDA, como se ha demostrado mediante registro electrofisiológico intracelular [Davis et al., *Neuropharmacol.*, **22**, 217 (1978)]. El clordiazepóxido disminuye reversiblemente las respuestas eléctricas de las neuronas de la corteza cerebral ante los aminoácidos glutámico y aspártico. El ácido kaínico, administrado sistémicamente, produce alteraciones semejantes a procesos epilépticos y de degeneración en neuronas situadas en áreas límbicas cerebrales, afectando especialmente a neuronas corticales del hipocampo y de la amígdala. Las crisis convulsivas provocadas por el kaínico pueden evitarse mediante la administración previa de benzodiazepinas, mientras que, por otra parte, el "binding" de GABA y benzodiazepinas con su receptor disminuye pasado un plazo desde la administración de kaínico. Probablemente esta reducción en el "binding" neurotransmisor-receptor es consecuencia de la desensibilización del receptor GA-

Noticias breves

Mecanismos de muerte celular

La muerte celular es una parte normal del desarrollo y del mantenimiento de la homeostasis tanto en vertebrados como invertebrados. En mamíferos, el gen *bcl-2* previene algunas muertes celulares, aunque no se conoce cómo funciona el producto de este gen. Lo que ha hecho un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford [Vaux et al., *Science*, **258**, 1955 (1992)] es expresar el gen humano *bcl-2* en el nematodo *Caenorhabditis elegans* (una especie cuyos fenómenos de muerte celular han sido extensamente caracterizados). El resultado es que la expresión del gen humano reducía el número de muertes celulares programadas en el nematodo, lo que sugiere que el mecanismo por el que *bcl-2* controla la muerte celular en humanos es el mismo que en nematodos.

La palabra más larga

Cuando examinamos una secuencia proteica en el código de una letra por aminoácido, a veces somos sorprendidos por la composición al azar de una palabra más o menos larga. Por ejemplo, la secuencia Proli-na-Isoleucina-Glutámico-Arginina-Asparagina-Ala-nina se leería como "PIER-NA". ¿Se nos ha ocurrido imaginar cuál es la palabra más larga y dotada de sentido contenida en las bases

BAa/BZD inducida por el kainico [Kish et al., *Br. J. Pharmacol.*, **22**, 1303 (1983)].

El conjunto de todos estos hechos demostrados apoyan la posibilidad de actuar

selectivamente sobre ciertos tipos del receptor GABAa/BZD con el fin de antagonizar los efectos neurotóxicos de los aminoácidos excitadores resultantes de la hiperexcitación neuronal. A.C.

MIOGÉNESIS: CÓMO SE HACE UN MÚSCULO

La importancia del sistema muscular es, en ocasiones, injustamente olvidada. En los vertebrados, el peso del tejido muscular supone entre la mitad y los dos tercios del peso corporal total. Además, bajo control del sistema nervioso, los músculos se encargan de la locomoción, la captura de alimento, su transporte por el tubo digestivo, el bombeo de la sangre... Los músculos mueven los ojos y gradúan la cantidad de luz que entra en ellos, regulan el flujo sanguíneo a los órganos, ventilan los pulmones, provocan el nacimiento en los mamíferos e intervienen en la termorregulación.

Las fibras musculares estriadas se caracterizan por estar formadas por miotubos resultantes de la fusión de varias células (mioblastos) y por la presencia de miofibrillas. Estas son complejos aparatos contráctiles formados por un número importante de proteínas organizadas en el sarcómero. Entre estas proteínas destacan la actina, la miosina con sus cadenas ligera y pesada, los reguladores tropomiosina y troponina, la titina, la alfa-actinina, etc.

¿Cómo se organiza la síntesis de todo el conjunto de proteínas propias del aparato contráctil?. En 1987 causó sensación el clonado del gen *myoD*, al que se consideró una especie de "interruptor maestro" que comprometía una célula embrionaria en la ruta hacia un destino muscular específico [Davis et al., *Cell*, **51**, 987 (1987)]. El producto del gen, la proteína MyoD, era un factor de transcripción que desencadenaba la síntesis de las proteínas del sarcómero. Es más, la eficacia de MyoD era tal, que cuando se introducía el gen en una serie de células en cultivo primario, se obtenían mioblastos que se fusionaban en miotubos dotados de sarcómeros, auténticas fibras musculares que incluso se contraían espontáneamente. Esto sucedía con cultivos de fibroblastos, condroblastos (células formadoras de cartilago), células musculares lisas y células epiteliales pigmentadas de la retina. Curiosamente, células de hepatoma o de epitelio renal eran resistentes a la transformación [Choi et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **87**, 7988 (1990)].

La introducción de *myoD* en cultivos primarios desencadena una secuencia regular de acontecimientos que comienza con la retirada del ciclo celular, la deten-

ción del propio programa de diferenciación de la célula convertida (por ejemplo, los condroblastos dejan de expresar su marcador característico, el colágeno tipo II), y el inicio de la síntesis de desmina (filamento intermedio del citoesqueleto de las células musculares) y de las proteínas del sarcómero. Todo esto sucede con independencia del ambiente extracelular del cultivo.

Sin embargo, pronto se comprobó que el gen *myoD* no era el único con capacidad miogénica, sino que formaba parte de toda una familia de factores de transcripción denominados los bHLH miogénicos (de "basic helix-loop-helix") así llamados por la presencia constante de una región de 68 aminoácidos, necesaria y suficiente para la miogénesis, que consta de un dominio básico que interacciona con el DNA y dos alfa-hélices separadas por un bucle. Miembros de esta familia son, además del gen *myoD*, el gen de la miogenina y los *myf-5* y *myf-6*, codificante este último de la herculina [Weintraub et al., *Science*, **251**, 761 (1991)].

¿Qué papel juegan los distintos bHLH miogénicos en la formación del músculo? Al parecer existe un patrón espacial y temporal de expresión de los distintos genes miogénicos. El gen de la miogenina, por ejemplo, se expresa muy pronto en los miotomos de los primeros somitos del ratón, casi al mismo tiempo que comienza la síntesis de uno de los primeros marcadores musculares, la alfa-actina cardíaca. Luego aparece en el miotomo la cadena pesada de la miosina y sólo entonces, dos días más tarde, comienza la expresión del gen *myoD* [Sassoon et al., *Nature*, **341**, 303 (1989)]. Sorprendentemente, en los esbozos de los miembros, donde se formará la musculatura apendicular, ambos genes si se expresan simultáneamente. ¿Existen, pues, diferentes tipos de mioblastos en los que el programa miogénico se regula de forma diferente? En cualquier caso parecía cada vez más lejos la idea de un "interruptor maestro" capaz de desencadenar el programa miogénico. El golpe definitivo acabó de darlo dos recientes publicaciones en las que se anuncian los resultados de la inactivación de los genes *myoD* y *myf-5* en el ratón, por recombinación homóloga [Braun et al., *Cell*, **71**, 369 (1992); Rud-