

Mutaciones humanas

Una de las mayores críticas que tuvo que soportar el Proyecto Genoma Humano en sus inicios fue que poco más que algunos genes nuevos iba a encontrarse. Este no ha sido el caso sino que entre los hallazgos más interesantes se encuentra el de una mutación humana que no había sido descrita en los modelos animales típicos de los estudios genéticos. Este nuevo mecanismo de mutagénesis consiste en aumentar enormemente el tamaño de determinados genes añadiendo copias extra de una secuencia determinada de tres nucleótidos. El primer caso en el que se describió esta mutación fue el de una forma hereditaria de retraso mental conocida como síndrome X-frágil, pero en los últimos dos años se han descrito nuevas enfermedades hereditarias producidas por la expansión de tripletes. Por ejemplo, la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar, y recientemente (en marzo de este año) la enfermedad de Huntington, más conocida en nuestro país como "mal de San Vito". De hecho los tripletes de nucleótidos son muy frecuentes, ya se sabe que al menos 50 genes humanos los poseen. Estas secuencias también han sido encontradas en animales, pero lo que es curioso es que aparentemente no se multiplican ni aumentan de tamaño tan fácilmente como en humanos. Por qué estas repeticiones son tan inestables y se expanden es una de

¿Se transmiten directamente de individuo a individuo?. Parece difícil, puesto que las larvas de los ceratioides viven cerca de la superficie, mientras que los adultos permanecen a varios cientos de metros de profundidad. Por otra parte, ejemplares de anomalópodos mantenidos en un acuario pierden su luminosidad al cabo de un tiempo, y no vuelven a adquirir sus bacterias ni son reinfectados por congéneres recién llegados al acuario y que aún mantienen sus bacterias luminosas y las liberan al medio.

No sólo la vía de colonización es un misterio, sino incluso el propio proceso por el que la larva selecciona la cepa concreta. La homogeneidad genética de las bacterias aisladas en distintos individuos de una misma especie de pez es sorprendente. Y esto sucede en especies de anomalópodos que viven en el mismo área geográfica. Esto recuerda un caso registrado en un calamar, *Euprymna scolopes*, cuyo individuo juvenil adquiere sus bacterias simbiotes, pertenecientes a la especie *Vibrio fischeri*, del agua de mar, pero sólo acepta cepas muy determinadas, mientras que rechaza otras [McFall-Ngai y Ruby, Science, 254, 1491 (1991)]. La adquisición de la cepa correcta acarrea cambios morfológicos para el joven calamar, incluyendo la desaparición de determinadas estructuras epiteliales que se encuentran sobre el órgano luminoso. Estas estructuras, ricas en cilios y microvellosidades, parecen tener como misión la captura y el reconocimiento de la cepa adecuada de bacteria. Si el joven calamar es mantenido en agua de mar estéril, las estructuras epiteliales no desaparecen y no se produce el correcto desarrollo del órgano luminoso.

Interesantes problemas sobre los que se investigará en el futuro. Confiamos en que los resultados arrojen luz, nunca mejor dicho, sobre estos problemas. R.M.

EL INTRIGANTE SUEÑO REM

Aunque sus siglas sean parecidas (REM), no tiene nada que ver con la memoria de los ordenadores. Se trata de una de las etapas que ocurren normalmente durante el sueño de los mamíferos. Su nombre viene del inglés "rapid eye movements", ya que esta fase del sueño se caracteriza, entre otros hechos, por movimientos rápidos de los globos

oculares dentro de sus órbitas.

Durante una noche típica de sueño, una persona adulta normal alterna entre períodos de sueño REM y períodos del denominado sueño de "ondas lentas" (en una noche se suceden normalmente de 4 a 6 de cada uno de estos períodos). Estos distintos períodos del sueño se diferencian fundamentalmente por la actividad eléctrica de la corteza cerebral, medida en forma de electroencefalograma (EEG). Así, el sueño de ondas lentas se caracteriza por un registro de EEG en el que predominan ondas de baja frecuencia y alto voltaje (Dentro del sueño de ondas lentas se distinguen diferentes etapas, 1, 2, 3 y 4, siendo la etapa 4 la que posee las ondas de frecuencia más baja. Cuando una persona cae dormida inicialmente, entra en la fase 1 del sueño de ondas lentas y va pasando seguidamente por las otras tres fases). Durante el sueño de ondas lentas los músculos están relajados, aunque puede aparecer alguna actividad somática, como cambios de la postura corporal. Durante este período, predomina la actividad del sistema nervioso parasimpático: la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea disminuyen, mientras que aumenta la motilidad gastrointestinal. El umbral necesario para despertar a un individuo que se encuentra en la fase de ondas lentas varía inversamente con la frecuencia del EEG, en otras palabras, la etapa 4 del sueño de ondas lentas es la más difícil de interrumpir.

En individuos adultos de la especie humana, aproximadamente unos 90 minutos desde el inicio del sueño, se observan varios cambios fisiológicos importantes. El EEG se caracteriza por un patrón de actividad similar al del estado de vigilia, mostrando ondas de bajo voltaje y alta frecuencia (EEG desincronizado). Como resultado, a este estado de sueño se le conoce como sueño paradójico, sueño activo o sueño desincronizado. Durante este período hay una profunda pérdida del tono muscular por todo el cuerpo. Tan sólo los músculos esqueléticos que controlan los movimientos de los ojos, de los huesecillos del oído medio y la respiración escapan a esta parálisis generalizada. De repente se pierde la capacidad para regular la temperatura corporal, la cual varía en dirección a la temperatura ambiente. Esto es un reflejo de una supresión amplia de la actividad del simpático. Quizás lo más llamativo de este período de sueño sean los movimientos oculares rápidos asociados al EEG desincronizado, de ahí el nombre de sueño REM. Duran-

3

las cuestiones básicas a la que tienen que responder los investigadores, ya que no sólo ayudaría a explicar las enfermedades genéticas asociadas a las repeticiones, sino que también ayudaría a comprender los mecanismos que utilizan las células para estabilizar su material genético de generación en generación.

Juego de palabras

En una ocasión comentamos como, por azar, las secuencias de aminoácidos en las proteínas, escritas en el código de una letra por aminoácido, a veces contienen palabras con sentido más o menos largos (Encuentros en la biología, 6, p. 2). Uno de estos casos, bastante divertido, ha sido expuesto por dos biólogos de la Universidad Estatal de Pensilvania [Hughes y Hughes, *Nature*, 362, 595 (1993)]. Resulta que el principal parásito responsable del paludismo, *Plasmodium falciparum*, es inyectado al hospedador por el mosquito *Anopheles* en el estado denominado esporozoito, resultante de la fase sexual de la reproducción. Este esporozoito expresa grandes cantidades de una proteína de superficie que provoca una fuerte respuesta inmune por parte del sujeto infectado. Respuesta inmune que, dicho sea de paso, es poco efectiva. Se ha sugerido que la función de dicha proteína sería

te el sueño REM, el umbral para despertar al individuo mediante estímulos externos aumenta, con lo que esta fase REM es la más profunda del sueño.

Lo más intrigante de la fase REM es su relación con los "sueños" visuales. Aunque mucha gente piense que soñar es algo que ocurre con relativa poca frecuencia, los estudios fisiológicos modernos han mostrado que todos soñamos en ciclos regulares varias veces cada noche. La razón de que se crea que los sueños son poco frecuentes es que éstos no se recuerdan bien. Así por ejemplo, la probabilidad de recordar un sueño disminuye hasta prácticamente cero si el individuo es despertado tan sólo 8 minutos después de haber pasado la fase REM. Por tanto, normalmente sólo recordamos aquellos sueños que ocurren por la mañana. A lo largo de la noche, la intensidad de los fenómenos fisiológicos asociados al sueño REM (movimientos oculares rápidos, contracciones de los músculos del oído medio, irregularidades cardiorrespiratorias) se intensifica en los sucesivos períodos REM. También hay un incremento paralelo en la intensidad del tono emocional y la actividad de la imaginación visual del sueño a lo largo de los sucesivos períodos REM. En este sentido, los movimientos de los ojos parecen estar relacionados con las imágenes del sueño, esto es, los sueños emocionantes o llenos de acción están asociados con una mayor frecuencia de movimientos oculares que los sueños inactivos (hay gran controversia sobre si existe una correspondencia más detallada, o incluso causal; si, por ejemplo, los ojos están rastreando o mirando al sueño). Hay que señalar que los sueños son ante todo visuales; las personas ciegas de nacimiento tienen sueños "auditivos" y aquellas que pierden la visión gradualmente pierden la capacidad para soñar visualmente.

La erección del pene es un hecho fisiológico común que se asocia normalmente con el sueño REM. La erección precede ligeramente, y luego acompaña, a cada período REM en machos. Generalmente tiene poca relación con el contenido del sueño, y raramente se correlaciona con sueños claramente sensoriales, aunque puede incluso haber eyaculación en momentos apropiados del sueño (la capacidad para alcanzar una erección normal durante el sueño REM se usa en sexoterapia para distinguir entre causas físicas y psicógenas de impotencia).

Aunque los sueños intensos ocurren fundamentalmente durante el período REM, también hay actividad mental durante el sueño de ondas lentas, aunque ésta se recuerda pobremente, es menos intensa y visual, menos emocional y más conceptual.

Lo que más sorprende de todo esto es que la mayoría de las preguntas sobre las funciones del sueño REM y el porqué de los sueños no tienen todavía respuestas científicas convincentes. El sueño REM (tal y como es caracterizado por el EEG) no es exclusivo de los humanos, ya que ha sido reconocido en aves y mamíferos, y al menos en algunas especies de este último grupo se asume que también se presentan sueños. Se sabe que el cerebro necesita episodios periódicos de sueño para poder funcionar eficientemente durante la vigilia, pero la función del sueño REM no está clara. Así, por ejemplo, si se priva selectivamente de esta fase del sueño durante un período de tiempo suficientemente largo a algunos individuos, no se observan signos de alteraciones psicológicas, aunque estos períodos se alargan considerablemente cuando se les deja dormir sin interrupción. Más intrigante es todavía el papel de los sueños en la función cerebral. Desde la antigua creencia que consideraba que los sueños podrían proporcionar indicios sobre el futuro (existía ya un tratado sobre interpretación de los sueños escrito en el siglo II por Artemidorus de Daldis), pasando por la interpretación freudiana según la cual los sueños podrían representar una ventana abierta al inconsciente, hasta las ideas más recientes que proponen algún papel de la fase REM y de los sueños en el desarrollo del sistema nervioso o en el establecimiento de la memoria. El propósito de soñar, sin embargo, está aún sin explicar. J.C.D.

PARKINSON, UNA POSIBLE NUEVA TERAPIA

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurológicas mejor caracterizadas (y más comunes) desde que en 1817 James Parkinson, en Londres, describió las anomalías motoras que ahora llevan su nombre. Sus síntomas principales son 1) temblor rítmico en