

proviene de un ancestro común primitivo o es el resultado de un mecanismo adaptativo a las condiciones medioambientales, Coufaloni *et al.* [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6971 (1993)] han clonado y secuenciado el gen que codifica a la girasa-inversa, resultando que su secuencia nucleotídica proviene de la fusión de dos genes, uno de la helicasa y otro de una topoisomerasa-DNA. Las implicaciones de este importante descubrimiento son trascendentales para conocer el origen de la vida, ya que la girasa-inversa debe aparecer después de una evolución en el mundo del DNA.

El hecho de que la girasa-inversa no parezca ser un enzima primitivo crea serias dudas sobre la existencia de un eslabón directo entre un origen termófilo de la vida (los procariotas hipertermófilos) y el ancestro universal. Forterre [*In: "Frontiers of Life" (1993)*] ha propuesto una hipótesis alternativa para explicar: 1) el por qué todos los hipertermófilos actuales son procariotas; y 2) el por qué el ancestro común de todos los procariotas fue probablemente un hipertermófilo. La hipótesis sugiere que tanto las arqueobacterias como las eubacterias actuales se originaron de progenitores mesófilos por un proceso de reducción conducido por la adaptación a la termofilia. Para explicar el origen de los procariotas la hipótesis de la "termorreducción" se apoya en el hecho de que el "talón de Aquiles" de los termófilos sería la alta sensibilidad de sus macromoléculas a la temperatura reinante, en particular el RNA. Sin embargo, el fenotipo procariótico parece estar muy bien diseñado para esta vida termofila, ya que poseen un alto "turnover" macromolecular y un gran acoplamiento entre los procesos de transcripción y traducción, lo cual les permite obviar o paliar el problema de la degradación del RNA mensajero a altas temperaturas.

Por consiguiente, sigue abierta la pregunta que nos planteamos en el título ¿son los procariotas hipertermófilos formas ancestrales de vida similares a los eucariotes? o, por el contrario, ¿son formas muy evolucionadas con un mecanismo de adaptación a nivel genético muy especializado hacia la termofilia?.

**J. J. Borrego (Profesor Titular de Microbiología).**

## BIOLOGÍA CELULAR

### OSTEOCLASTOS: LOS DESTRUCTORES DEL HUESO

En el número de octubre de *Encuentros en la Biología* hablábamos de los 'basureros del cerebro', macrófagos del sistema nervioso cuya función principal era la de 'limpiar' los restos celulares que se producían tras una lesión en el cerebro. Esta vez vamos a tratar de un tipo de macrófago específico del hueso, los denominados *osteoclastos*. Al contrario de lo que podría pensarse, el tejido óseo (el sistema esquelético de soporte del cuerpo) es un tejido dinámico que está siendo continuamente formado por unas células denominadas osteoblastos, destruido por los *osteoclastos*, y mantenido por los osteocitos. Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica del hueso y regulan su mineralización. Éstos se transforman en osteocitos cuando quedan encerrados en la matriz mineralizada sintetizada por ellos. Los osteocitos no son responsables de ningún incremento neto de matriz ósea, pero son esenciales en el mantenimiento y recambio rutinario de la matriz. Osteoblastos y osteocitos pueden considerarse, por lo tanto, como distintos estadios de maduración de un mismo tipo celular, cuyo origen son células mesenquimáticas que revisten las superficies externas e internas del hueso. Los *osteoclastos*, por el contrario, tienen un origen diferente. Aunque durante mucho tiempo ha sido largamente debatido el origen de estas células, hoy día se está de acuerdo en que los *osteoclastos* se originan de la fusión de varios monocitos procedentes de la sangre. Esto da como consecuencia células multinucleadas gigantes (más de 100  $\mu\text{m}$ ). Su presencia en las áreas donde ocurre crecimiento o remodelación del hueso, así como su gran tamaño y numerosos núcleos, son las señas de identidad de estos extraordinarios macrófagos tisulares. Estas células destruyen el hueso pegándose a su superficie, deslizándose de un lado para otro, y disolviendo los componentes de la matriz en un hoyo situado debajo de la célula. La membrana plasmática del *osteoclasto* en contacto con el hueso se encuentra muy aumentada en forma de profundos pliegues, que le dan el aspecto de un borde arrugado. El hoyo extracelular que queda entre el osteoclasto y el hueso es el lugar de resorción. Una bomba de protones localizada en la membrana del borde arrugado mantiene unas altas concentraciones de  $\text{H}^+$  en el hoyo, y el bajo

pH resultante disuelve el componente inorgánico, la hidroxapatita. Por otra parte, los lisosomas del *osteoclasto* se fusionan con la membrana plasmática del borde arrugado y vierten su contenido al espacio extracelular del hoyo. Los enzimas lisosómicos liberados mediante exocitosis son activados por el bajo pH del hoyo, y comienzan a degradar los componentes orgánicos de la matriz ósea, tales como el colágeno y los proteoglicanos (moléculas complejas formadas por polisacáridos denominados glucosaminoglicanos unidos covalentemente a proteínas). La gran actividad de bombeo iónico del *osteoclasto* es sustentada por la gran superficie de membrana proporcionada por el borde arrugado y por la gran cantidad de mitocondrias asociadas a esa región de la célula. El hoyo extracelular es análogo a los lisosomas secundarios de otros tipos celulares. En ambos casos, la digestión ocurre a un pH bajo mantenido por una bomba iónica de membrana. Lo que es especial en la acción del *osteoclasto* es la exocitosis de los enzimas lisosómicos y su acción fuera de la célula en vez de dentro. Las grandes cantidades de calcio liberadas durante la actividad digestiva del *osteoclasto* podrían ser incompatibles con el funcionamiento intracelular. Los productos orgánicos e inorgánicos resultantes de la actividad del *osteoclasto* entran en los capilares y pasan a la circulación sanguínea.

La definición de los osteoblastos como formadores de hueso y los *osteoclastos* como destructores de hueso es una visión correcta pero simplista de estas células. La formación y la resorción del hueso están íntimamente unidas, de tal manera que normalmente no ocurre una sin la otra. Numerosas evidencias sugieren que los osteoblastos son esenciales para ambas funciones. Así, en cultivo, los *osteoclastos* no pueden resorber hueso en ausencia de osteoblastos. Además, los osteoblastos poseen receptores para la hormona paratiroidea, la cual produce un aumento de la actividad de los *osteoclastos* y un incremento de la resorción ósea, mientras que los *osteoclastos* no poseen tales receptores. Por otra parte, los componentes de la matriz ósea liberados por la actividad lítica de los *osteoclastos* pasan a la sangre para ser reciclados en otras

localizaciones y, alternativamente, podrían actuar como señales para la proliferación o diferenciación de las células mesenquimáticas hacia osteoblastos formadores de hueso.

Durante el crecimiento y remodelación continua del hueso, los osteoblastos y los *osteoclastos* trabajan juntos en el equilibrio de formación y resorción. La colocación de osteoblastos y *osteoclastos* determina la forma de los huesos conforme éstos crecen. En el cráneo en desarrollo, las actividades de resorción del *osteoclasto* sobre la superficie interna son equilibradas por la formación de hueso por los osteoblastos en la superficie externa. Una interacción como ésta mantiene el grosor del cráneo conforme éste se expande para acomodarse al cerebro en desarrollo.

En la especie humana, a partir de los 20 años, el equilibrio entre la formación y la resorción ósea cambia, de manera que la resorción osteoclástica no es re-

parada completamente por los osteoblastos. La reducción en la masa ósea resultante incrementa la susceptibilidad a las fracturas. En mujeres, la pérdida acelerada de hueso parece seguir la reducción de los niveles de estrógeno en la menopausia. La administración de estrógeno en ese momento produce un incremento de la masa ósea. El estrógeno parece actuar a dos niveles. Por una parte produciría un aumento de la síntesis de la matriz del hueso actuando directamente sobre los osteoblastos, los cuales tienen receptores de estrógenos. Por otro lado, un efecto del estrógeno es inhibir la síntesis de interleucina-6, una citoquina que estimula el desarrollo de los *osteoclastos*. Con estas dos acciones, por tanto, se mantendría la masa ósea equilibrando la síntesis y la resorción.

**J.C. Dávila (Profesor Titular de Biología Celular).**

en definitiva con las reglas de juego de nuestra sociedad. Les aseguro que los biólogos del desarrollo tenemos menos información sobre nuestras células que sobre nosotros mismos en sociedad. Así pues, como empresa parece viable.

Cuando terminen los proyectos de GENOMA HUMANO, y otros paralelos establecidos para varias especies, nos van a asegurar el archivo global de nuestra información genética. Los genéticos moleculares han hecho algo más, han comparado las secuencias nucleotídicas de dichos genes y han encontrado que en cada genoma existen genes similares, a los que en principio llaman homólogos, sin saber si tienen la misma función o no, o si efectivamente corresponden a genes divergidos de un gen común. Lo que no hacen los biólogos moleculares es estudiar la función de dichos genes en las células que construyen las distintas partes del organismo, misión ésta de los genéticos de desarrollo, que aprovechan el trabajo molecular para interpretar sus resultados. Dicho de otra manera, Ed Lewis (California) y A. García-Bellido (Madrid) descubrieron la existencia de unos genes que identificaban metámeros y determinaban la existencia y distribución espacial de tipos celulares sin saber a que genes correspondían, esto es, sin saber su estructura molecular. En su caso fueron factores de transcripción pero podían no haberlo sido. El conocimiento de la existencia y función de los genes de desarrollo se inició antes de saber su identidad, su esencia. Esto quiere decir que el conocimiento de la secuencia de todos nuestros genes no nos asegura el conocimiento de las partes de un organismo, si el genético del desarrollo no trabajase. No podríamos saber cómo funciona o cómo se construye el cerebro de los animales con el conocimiento único de las secuencias de los genes que alguna vez se expresan en él. Necesitamos, por lo tanto, conocer los métodos de estudio que permitan estudiar dichas reglas de desarrollo.

La genética del desarrollo de distintas especies - nos aventuramos a hablar de especies sin saber por que lo son, ¡somos muy valientes! - de nematodos, dípteros, anfibios, peces o mamíferos tiene como objetivo el estudio de dichas reglas. Los análisis clásicos genético-mutacionales, los moleculares y la introducción de nuevos genes exógenos en individuos transgénicos son nuestras herramientas. El estudio comparado de secuencias será como veremos la clave para poder extender nuestros estudios a otras especies, entre ellas la nuestra, defendida hasta ahora por las leyes ante

## BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

### ¿CÚALES SON NUESTRAS SEÑAS DE IDENTIDAD?

Si dejásemos la discusión sobre nuestra identidad en manos del criterio de los que nos rodean obtendríamos opiniones muy diferentes y plurales basadas en cada experiencia particular. Si por el contrario pudiésemos describir nuestro propio ser, por supuesto de una manera imperfecta, describiríamos a alguien especial, con grandes dotes y pequeños defectos, señas de nuestra identidad supuesta. Pulsando en nuestra sociedad a amistades, colaboradores, familia, etc, verificaríamos si aquello que pensamos de nosotros mismos es verdad o no.

La genética del desarrollo trata de dar sentido también, junto a la taxonomía, inmunología y el psicoanálisis, a la identidad no ya de un individuo o población sino de una parte de dicho individuo, eso sí de entre los diferentes a nosotros. Los genéticos consideran que es en el DNA donde reside toda la responsabilidad de las "reglas de desarrollo": investigando la actividad de genes en el interior de las células responsables de la construcción durante el desarrollo de dicha parte, podríamos conocer sobre su identidad. Dichas células sintonizan la expresión de sus genes según la información proce-

dente de las células vecinas o globalmente dependientes de sustratos nutricionales y señales hormonales. Cada una de estas células necesita además recordar dicha información impresa en señales extracelulares, en transformaciones químicas del DNA y en la síntesis de ciertos grupos de proteínas. Estas proteínas son codificadas por el conjunto de genes que los genéticos de desarrollo llamamos genes formadores de patrones, o comúnmente genes de desarrollo, haciendo mención a su importancia en la estructuración de la organización corporal de estos individuos.

En una visión un tanto utópica, el propio concepto de especie, tanto entendido como individuo o como población, habría de pasar obligatoriamente (y ese es mi criterio y el de muchos genéticos del desarrollo) por el conocimiento de todos los sistemas de organización celulares, esto es, todos los genes de desarrollo responsables de todas las partes de cada miembro de dicha especie: la verdadera esencia de la misma. Si esta empresa parece difícil, la podría comparar con el establecimiento del organigrama de nuestro Estado, con el texto de la Constitución y de todas nuestras leyes y