



- La histidina descarboxilasa (HDC, EC 4.1.1.27), enzima productora de histamina, la cual a su vez, al igual que la putrescina, se ha relacionado con la proliferación celular, además de con las reacciones anafilácticas y la neurotransmisión. Está comprobado que, en ciertos tipos de cáncer, la actividad HDC se encuentra elevada y la histamina es esencial para la proliferación del tumor mediante su interacción con macromoléculas. Asimismo, la histamina regula la actividad ODC y los niveles intracelulares de poliaminas (putrescina, espermidina y espermina).

- La L-aminoácido descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos o dopa descarboxilasa (EC 4.1.1.28), productora de serotonina y triptamina, otras 1,4-diaminas relacionadas con la neurotransmisión. Tanto serotonina como triptamina regulan también los niveles de ODC y poliaminas.

Estas enzimas se presentan en células de mamíferos, como la ODC, con una alta inestabilidad y a escasa concentración, son homodímeros dependientes de PLP y sus productos comparten con las poliaminas vías metabólicas, puntos de interacción y efectos fisiológicos. Si bien es cierto que a nivel molecular el caso mejor estudiado es el de la ODC, estos conocimientos podrían servir de base para estudios de fisiología molecular de las vías que implican a estas otras descarboxilasas, y para el desarrollo de fármacos inhibidores de interés especial en Inmunología y Neuroquímica, además de aquellos inhibidores de ODC empleados en la actualidad en Oncología o Parasitología.

E. Pozo (Becaria de Investigación).

la catálisis ácido-base. De hecho, algunos de los inhibidores utilizados *in vitro* e *in vivo*, son análogos "suicidas" de ornitina (ej.: eflornitina), que tras la descarboxilación se une covalentemente a residuos del sitio catalítico impidiendo de nuevo la reacción. Por otra parte, esta enzima, considerada en células de mamíferos como el producto de un protooncogén [Auvinen, M. et al., *Nature*, 360, 355 (1992)], presenta un mecanismo de regulación a corto plazo con múltiples singularidades, recayendo todo el peso de la regulación sobre el control de la síntesis y degradación de la proteína. Por tanto, otra posibilidad es la caracterización de compuestos que impidan la síntesis o favorezcan el particular mecanismo citosólico de degradación rápida de la proteína [Matsufuji, S. et al., *Cell*, 80, 51 (1994)].

Recientemente, se han obtenido numerosas evidencias para creer que la ODC comparte características moleculares, reguladoras y funcionales con otras L-aminoácido descarboxilasas de

alto interés farmacológico, que igualmente producen poliaminas [Viguera, E. et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 19, 318 (1994)].

BIOLOGÍA ANIMAL

¿SE HA ENCONTRADO EL "GEN MAESTRO" PARA EL DESARROLLO DE LOS OJOS?

En el número 19 de *Encuentros en la Biología*, del pasado mes de diciembre, titulábamos una noticia: "¡Mucho ojo con el gen Pax-6!". No sospechábamos entonces lo premonitorio de nuestro titular. En aquella noticia describíamos el aislamiento del gen de la mosca *Drosophila* homólogo del gen Pax-6 de vertebrados [Quiring et al., *Science*, 265, 785 (1994)]. El gen *eyeless* ya era conocido porque las moscas mutantes para este locus sufrían alteraciones en el desarrollo de

los ojos. También el gen Pax-6 está relacionado con la mutación Sey (por *Small eyes*) en el ratón y *Aniridia* en humanos, responsables en ambos casos de graves defectos de formación de los ojos. Debido a que en todos estos casos se trata de genes que codifican para factores de transcripción se pensaba que tanto *eyeless* como Pax-6, intervenían en un momento preciso, pero desconocido, del proceso de desarrollo de los ojos.

Ya era una sorpresa que dos tipos completamente diferentes de ojos (los de la mosca y los de los vertebrados) requirieran el concurso de genes homólogos para su formación. Pero lo mejor estaba por venir. El equipo de Walter Gehring en la Universidad de Basilea acaba de publicar evidencias que sugieren que *eyeless* es un "gen maestro" en el proceso de desarrollo de los ojos compuestos de *Drosophila* [Halder et al., *Science*, 267, 1788 (1995)]. Se entiende por "gen maestro" el capaz de desencadenar por sí solo todos los procesos de diferenciación y morfogénesis que llevan a la formación de un órgano.

La experiencia fundamental realizada por estos investigadores ha consistido en la expresión del gen *eyeless* en discos imaginales de *Drosophila*. Los discos imaginales son grupos de células embrionarias cuyo desarrollo está inhibido durante la fase larvaria. A partir de estos discos, dispersos por todo el cuerpo, se forman las patas, las alas, las antenas y los propios ojos durante la metamorfosis. Sin entrar en los detalles de la técnica, los investigadores suizos consiguieron insertar aleatoriamente en el genoma de las moscas un sistema de transcripción junto con un gen informador (cuyo producto es detectable por una reacción histoquímica) además de la secuencia del gen *eyeless*. De esta forma fue posible seleccionar líneas de moscas en cuyas larvas se expresaba el gen en los discos imaginales durante la metamorfosis.

Las moscas resultantes del desarrollo de estas líneas mostraban ojos compuestos, pequeños pero perfectamente formados, sobre las patas, las alas, los balancines e incluso en el extremo de las antenas. Algunas moscas mostraban hasta catorce ojos ectópicos, todos normales desde el punto de vista histológico o ultraestructural. La pregunta es inevitable: ¿Son funcionales estos ojos? No hay respuesta todavía. No se han encontrado evidencias de proyecciones nerviosas desde los ojos hasta el sistema nervioso central, aunque parece que los ojos ectópicos manifiestan actividad eléctrica cuando son iluminados.

La expresión ectópica, fuera de su lugar habitual, del gen *eyeless* parece ser todo lo que algunas células de un disco imaginal necesitan para comprometerse en la formación de un ojo compuesto, adherido a la pata, el ala o la antena que se forman a partir de dicho disco imaginal. En este sentido puede hablarse de un "gen maestro". Es importante distinguir entre este fenómeno y las mutaciones homeóticas en las que se produce un cambio de identidad en un

segmento determinado del cuerpo. El cambio de identidad provoca la especificación de un programa de desarrollo diferente para las estructuras de dicho segmento.

Terminamos con dos evidencias más que apoyan la hipótesis de que *eyeless* es un gen maestro. Los investigadores de la Universidad de Basilea sustituyeron en un experimento la secuencia de *eyeless* por la de *Pax-6*, su homólogo vertebrado. El resultado fue el mismo, la aparición ectópica de ojos en distintas partes del cuerpo de la mosca. Por supuesto, los ojos formados bajo control de *Pax-6* fueron ojos de mosca, multifacetados, no ojos simples de vertebrados. Por otra parte, Gehring y su equipo ha encontrado genes presuntamente homólogos en cefalópodos, que tienen ojos, y en ascidias, que no los tienen. Por ello, los autores del artículo proponen que la función de *eyeless/Pax-6*, debe ser universal en los animales, en relación con las células especializadas en la detección de la luz. Es probable que estas células, en el curso de la evolución y siempre bajo control del "gen maestro", se hayan ido organizando en sistemas complejos que permitieron la visión. Artrópodos, cefalópodos o vertebrados están entre los privilegiados seres vivos que son capaces de captar imágenes de su medio ambiente, con ojos muy diferentes pero, al parecer, con un punto de partida común.

R. Muñoz-Chápuli (Profesor Titular de Biología Animal).

NOTICIAS

Cretácico DNA

No sabemos cuánto le debe esta noticia a la estela del "Parque Jurásico" de Steven Spielberg, pero el anuncio de la obtención de una secuencia de DNA a partir de presuntos huesos de dinosaurio ha sido recibida con expectación popular, sensacionalismo periodístico y un cierto escepticismo científico. La noticia es esta: Un equipo de microbiólogos de la Universidad Brigham Young de Utah ha aislado, amplificado y secuenciado un fragmento de DNA procedente de dos huesos encontrados en una mina de carbón, a 610 metros de profundidad [Woodward et al., *Science*, 266, 1229 (1994)]. Dado el tamaño de los huesos y la datación del yacimiento (Cretácico superior, 80 millones de años de antigüedad) los autores piensan que se trata

de dinosaurios, los únicos grandes vertebrados terrestres existentes en esa época. La técnica, consistió en extraer DNA de los huesos por técnicas convencionales y amplificarlo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando diferentes cebadores. El resultado, tras casi tres mil ensayos, fue de nueve secuencias más o menos similares a partir de las cuales se obtuvo una secuencia consenso de 134 bases. Comparada la secuencia con las depositadas en las bases de datos se llegó a la conclusión de que se trataba de un fragmento del gen mitocondrial del citocromo B.

El problema estriba en que existen grandes diferencias, no inferiores al 30%, entre la secuencia consenso y las secuencias conocidas del gen *cyt b* de reptiles, aves y mamíferos. Si se trata de DNA de dinosaurio, sería de esperar que no existieran demasiadas diferencias entre estas secuencias y las de las aves, que desde el punto de vista filogenético no son más que "dinosaurios con plumas". Existen varias explicaciones para las diferencias encontradas. Quizá el DNA estaba tan degradado que la técnica PCR no pudo permitir una amplificación fiel del original. Pero también es posible que el DNA procediese de algún microorganismo desconocido existente en los fragmentos de huesos. Estos han sido distribuidos por varios laboratorios para que los resultados sean confirmados de forma independiente, pero no es posible obtener nuevo material, de momento. La galería donde aparecieron los huesos se ha hundido, impidiendo el acceso de los investigadores.

Informaciones

Jornadas Interdisciplinarias de Ciencia, Tecnología y Sociedad.

8-19 Mayo 1995.

Organiza I.C.E. (Información en el propio I.C.E. y tfnos. 2132956-57).

Correspondencia a:
Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos, 29071 (Málaga)
Tfno.: (95) 2131961
Fax: (95) 2132000