

**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**  
Fco. Javier Ruiz Cantón

2

La inducción del mesodermo en vertebrados

Noticias breves

3

Chaperones: asistencia para el ensamblaje de las macromoléculas

Noticias breves

4

El dolor de la memoria

Noticias breves

# ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

AÑO 1, NÚMERO 3, DICIEMBRE 1992.

## EL PROCESO DE DOMESTICACIÓN ANIMAL

La domesticación animal ha intrigado tanto a biólogos como a arqueólogos. Las conclusiones que Darwin obtuvo sobre el origen de las especies se vieron influenciadas por sus conocimientos sobre la cría de animales en cautividad. Actualmente el proceso no es del todo conocido [Clutton-Brock, *Evolution of Domesticated Animals* (1989); Hemmer, *Domestication: the Decline of Environmental Appreciation*, (1990)]. Los perros fueron los primeros animales asociados al hombre (hace 12.000 años) y afectaron a otras especies salvajes. En Australia se ha relacionado la extinción de los grandes marsupiales con la llegada hace 10.000 años del Dingo, junto a los primeros aborígenes [Diamond, *Quaternary Extinctions, a Prehistoric Revolution* (1984)]. La domesticación es un proceso tanto biológico como social y como indica Ducos [*The Walking Larder: Patterns of Domestications, Pastoralism and Predation* (1989)] los animales no pueden ser domesticados a menos que sean poseídos por alguien en particular. El sentido de la propiedad, por parte de un grupo humano, tiene un significado más importante del que se cree. Por razones culturales, muchos grupos de cazadores recolectores nunca llegaron a tener ganado doméstico, pese a que convivían con perros. Los nativos norteamericanos nunca llegaron a domesticar al carnero, ni los aborígenes australianos o de Suráfrica al canguro o al orix. Además, es esencial que las especies disponibles sean gregarias y tengan un modelo de comportamiento social compatible con el humano. Las cabras y ovejas cumplen estas condiciones, pero las gacelas no.

Hace 9.000 años los hombres del Neolítico cazaban asiduamente gacelas en las estepas más orientales de Asia, tal y como habían hecho durante miles de años. Los cambios climáticos que acontecieron [Cohen, *The Food Crisis in Prehistory* (1977)] provocaron un aumento general de la aridez. Los herbívoros disminuyeron y las plantas se hicieron más difíciles de recolectar. Grupos familiares se establecieron cerca de fuentes constantes de agua y comenzaron a plantar semillas y a mantener a ejemplares jóvenes de cabras y ovejas (de reacciones más lentas

que las gacelas) en cautividad. Incluso podían ser alimentadas con los excedentes de los cultivos. El primer paso estaba dado, los pueblos del Neolítico pudieron subsistir con recursos alimenticios propios en ambientes cada vez más áridos. Estos animales permanecían aislados del resto de las poblaciones salvajes y su reproducción, organización territorial y alimentación quedó totalmente bajo control humano. Se incorporaron a las comunidades humanas y pasaron a ser objeto de propiedad, herencia, adquisición y cambio. Finalmente acabaron siendo seleccionados artificialmente, por razones económicas, culturales e incluso estéticas.

A partir de estos asentamientos y durante los 4.000 años siguientes, la ganadería se difundió lentamente hacia el este hasta cubrir toda Asia, Europa y parte de África. La presencia de estas especies protegidas por el hombre dañó a la fauna endémica y favoreció la extinción de los grandes mamíferos del Pleistoceno, no sólo por competencia directa sino en algunos casos por transmisión de enfermedades (como el ántrax, *Bacillus anthracis*) introducidas por el ganado doméstico.

La domesticación ha tenido ciertos efectos sobre los animales. Por ejemplo, la reducción corporal (selección de animales pequeños y dóciles, frente a los voluminosos con comportamiento dominante y agresivo), reducción de la capacidad craneal. Hemmer (1990) ha constatado que las formas domésticas poseen un menor número de pliegues y circunvoluciones en el neocórtex y que a esta disminución, junto al menor tamaño de las cápsulas suprarrenales, se debe su menor percepción y reacción ante el estrés. También son frecuentes fenómenos de neotenia (retención de caracteres y comportamiento juveniles en el adulto, ej. el perro pekinés).

El aislamiento bajo condiciones ambientales distintas conduce a la aparición de razas diferentes, que se mantienen gracias al hombre. Estas razas sufren la consanguinidad y los fenómenos de deriva genética. Además, la cría selectiva puede anclar caracteres que sólo se daban esporádicamente, ej.: los dos espolones trase-

## Noticias breves

### La resistencia de los animales al calor

¿Qué temperatura puede soportar un animal?. Siempre se ha pensado que más allá de los 60°C los organismos eucariotas no pueden mantener la integridad de las membranas de los orgánulos celulares. La cuestión ha sido reavivada por la observación de que la hormiga plateada del desierto del Sahara (*Cataglyphis bombycina*) desarrolla una frenética actividad de búsqueda de alimento sólo durante algunos minutos en el momento más tórrido del día, cuando la temperatura, medida a la altura del cuerpo de la hormiga, supera exactamente los 46,5°C. Esta actividad no se detiene hasta cerca de los 54°C [Wehner et al., *Nature*, **357**, 586, (1992)]. La explicación de este fenómeno se ha querido atribuir a que de esta forma las hormigas se libran de ciertas lagartijas que se alimentan de ellas y que no pueden soportar esa temperatura. Al parecer el registro de un animal terrestre con mayor aguante a temperaturas elevadas lo tiene un seudoescorpión del desierto de Namibia (*Eremogarypus perfectus*), que no parece verse muy conmovido cuando la temperatura alcanza 65°C [Heurtault y Vannier, *Acta Zool.Fenn.*, **190**, 165 (1990)]. Pero este logro queda empalidecido ante los anélidos poliquetos marinos del género *Alvinella*, concretamente *A. pompejana*. Estos gusanos viven a gran profundidad, en las proximidades de las chime-

ros del mastín de los Pirineos. Las variaciones climáticas también se manifiestan en las formas domésticas: los gatos salvajes del norte de Escocia con orejas menores, patas rechonchas y cuerpo pesado contrastan con las gráciles formas del norte de África. Los gatos domésticos de estas regiones presentan patrones semejantes.

Clásicamente [Berry, *The Domestication and Exploitation of Plants and Animals* (1969)] las formas domésticas han sido consideradas ecotipos locales de una

especie concreta. Hoy en día otros autores [Clutton-Brock, *A Natural History of Domesticated Mammals*, (1987)] aceptan que la domesticación es una forma de evolución. El aislamiento reproductor está ligado al concepto de especie y éste suele darse (en condiciones normales) entre las formas salvajes y las domésticas, por lo que no tendría sentido asignar la misma denominación zoológica a ambas formas. L.J.P.

## LA INDUCCIÓN DEL MESODERMO EN VERTEBRADOS

El desarrollo de los organismos es un fascinante proceso por el que un huevo fecundado va a dar lugar a un número ingente de células que progresivamente adquirirán características específicas en el marco de un plan de organización corporal determinado. La diversidad del animal adulto contrasta con la aparente simplicidad del huevo, observación que nos conduce a un tema central de la Biología del desarrollo: ¿Qué procesos llevan a la formación de las principales hojas embrionarias y al establecimiento del plan de organización corporal?

El desarrollo de los vertebrados se caracteriza por la diferenciación temprana de tres capas celulares, ectodermo, endodermo y mesodermo. El ectodermo dará lugar básicamente a la epidermis y al tejido nervioso, el endodermo al epitelio digestivo y respiratorio, hígado y páncreas, pero es el mesodermo el responsable de organizar el eje corporal, amén de dar lugar a los sistemas esquelético, muscular, circulatorio y excretor.

En un modelo clásico del desarrollo, la blástula de rana, una esfera hueca con una sola capa de células o blastómeros, el ectodermo se origina a partir de los blastómeros del polo animal y el endodermo de los del polo vegetal, más grandes y ricos en vitelo. Son los blastómeros vegetales quienes inducen la transformación del ectodermo cercano en mesodermo. Si el polo animal se aísla del vegetal antes de esa inducción, continúa su desarrollo y se diferencia en epidermis. Si un polo animal aislado se pone en contacto con un extracto de blastómeros vegetales se transforma en derivados mesodérmicos (músculo, notocorda o células sanguíneas) [Smith, *Development*, **899**, 3, (1987)].

Aunque el fenómeno de la inducción es conocido desde hace más de sesenta años, sólo muy recientemente se está empezando a comprender sus causas. Una primera constatación es que la inducción del mesodermo es diferente a nivel dorsal y ventral. Los blastómeros vegetales dorsales inducen mesodermo dorsal y anterior (p.e. la notocorda, el primer eje esquelético corporal) mientras que los ventrales inducen mesodermo ventral y posterior. Varias moléculas han sido reconocidas como capaces de inducir mesodermo *in vitro*. Estas sustancias pertenecen a dos familias, la de los factores de crecimiento de los fibroblastos (en particular el bFGF) y la de los factores de crecimiento transformantes  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Una primera sugerencia fue que la activina-A (un péptido de la familia TGF $\beta$  responsable en adultos de la liberación de la hormona foliculo estimulante, FSH, y que interviene también en la diferenciación de eritrocitos) era la sustancia inductora *in vivo* del mesodermo dorsal [Smith et al., *Nature*, **345**, 729, (1990)]. Más adelante se señaló el probable papel del bFGF en la inducción del mesodermo ventral y posterior [Amaya et al., *Cell*, **66**, 257, (1991)].

A pesar de la primera oleada de entusiasmo, pronto surgieron algunas dudas. Por ejemplo, si el RNAm de la activina se inyecta en la parte ventral de la blástula debería inducir la formación de un segundo eje corporal ventral completo, pero esto no sucede. En cambio, otras sustancias, relacionadas con el protooncogén Wnt, si inducen mesodermo dorsal cuando se expresan en la parte ventral de la blástula, [Sokol et al., *Cell*, **67**, 741, (1991); Smith y Harland, *Cell*, **70**, 829, (1992)]. Aparentemente, la combinación de estas sustancias con el bFGF explica-

## Noticias breves

neas de los manantiales hidrotermales submarinos, donde el gradiente de temperatura puede ir desde los 2°C hasta los 350°C en unos cuantos decímetros. Este tremendo gradiente dificulta las medidas, por lo que es difícil saber qué temperatura soporta un individuo determinado en un momento dado. En las galerías donde viven los poliquetos se han registrado temperaturas que van desde los 20°C de la abertura hasta 100°C a 10 cm. de profundidad, aunque no puede precisarse donde se coloca el gusano. Sorprendentemente, cuando la expedición franco-estadounidense HERO procedía a unas mediciones esta pasada primavera, un gusano fue desalojado de su galería, se enroscó en torno al sensor de temperatura durante algunos minutos y luego prosiguió nadando tranquilamente hacia la superficie de la chimenea. La temperatura registrada en esos momentos fue de 105°C [Chevaldonné et al., *Nature*, **359**, 593, (1992)]. Un auténtico desafío para fisiólogos y bioquímicos, si consideramos los problemas que implica esta temperatura para la organización de membranas celulares o para procesos tales como la actividad enzimática o la respiración mitocondrial.

ba la inducción del mesodermo sin recurrir a la vía de las activinas [Christian et al., *EMBO J.*, **11**, 33, (1992)].

Sin embargo, un reciente trabajo vuelve a colocar a las activinas en el centro de la atención. Un equipo de la Universidad de Harvard ha logrado inyectar en el huevo de rana el RNAm codificante para un receptor truncado de la activina-A ( $\Delta$ IXAR1), capaz de unirse a su ligando, pero carente del dominio intracitoplasmático serina/treonina quinasa [Hemmati-Brivanlou y Melton, *Nature*, **359**, 608 (1992)]. Este receptor interfiere con el receptor normal, impidiendo la transducción de la señal aportada por la activina. ¿Qué consecuencias tiene esta interferencia en el desarrollo? Muchas, y algunas sorprendentes. En primer lugar, no se desarrolla el mesodermo dorsal ni el eje corporal, a pesar de la presencia en el medio de sustancias inductoras (activina, bFGF). Esto indica que un ligando para el receptor de la activina es necesario para el desarrollo. En segundo lugar, dado que la vía bFGF no se interfiere, cabría esperar

que los embriones inyectados manifestaran al menos mesodermo ventral, pero esto no es así. Por tanto las activinas deben jugar algún papel también en la inducción del mesodermo ventral. Pero el resultado más inesperado es que en el ectodermo de animales inyectados con  $\Delta$ IXAR1 se expresan marcadores de tejido neural (como la N-CAM, "neural-cell adhesion molecule"). La visión clásica de la inducción neural es que el ectodermo dorsal del embrión requiere de una señal procedente del mesodermo para su transformación en placa neural, y recordemos que el mesodermo está ausente de los embriones inyectados con  $\Delta$ IXAR1. ¿Es posible que la señal para la inducción neural sea un antagonista de la activina, y que ésta mantenga al ectodermo en la vía de su diferenciación como epidermis? Actualmente se trabaja con dos de dichos antagonistas, la folistatina y la inhibina, conocidos por inhibir la acción foliculoestimulante de la activina en los adultos. Los resultados pueden ser una auténtica

## CHAPERONES: ASISTENCIA PARA EL ENSAMBLAJE DE LAS MACROMOLÉCULAS.

La hipótesis del autoensamblaje de las cadenas polipeptídicas asume que la secuencia de aminoácidos es suficiente para determinar la estructura tridimensional que confiere a las proteínas sus propiedades y función biológica. Se trataría de un proceso espontáneo que no necesita ninguna información extrínseca adicional.

Aunque se conocían excepciones, como las proteínas que intervienen en el ensamblaje de algunos bacteriófagos, en la mayoría de los libros de texto se aceptaba que el autoensamblaje es el proceso predominante para la biogénesis de las estructuras de las proteínas.

Una gran cantidad de trabajos realizados en la década pasada han demostrado que en muchos casos las interacciones polipeptídicas intra e intercatenarias necesitan ser controladas para reducir la probabilidad de formación de estructuras incorrectas no funcionales. Este control es ejercido por proteínas preexistentes que evitan interacciones moleculares no correctas y que no formarán parte de la estructura final. A estos asistentes del plegado e interacción polipeptídica se les conoce como chaperones.

El término procede de la palabra inglesa "chaperone" con el cual se designaban a las damas de compañía de las jóve-

nes, que las acompañaban en público para evitar "interacciones" no deseadas. El término fue empleado por primera vez en un artículo de Laskey y col. [Laskey, R. A. et al. *Nature*, **275**, 416 (1978)] para describir la función de la nucleoplasmina, una proteína soluble nuclear que media el ensamblaje de nucleosomas a partir de histonas y DNA.

En 1987 el concepto se había generalizado a una amplia variedad de proteínas que actuaban como chaperones y se habían encontrado en vegetales, animales y bacterias. El elevado número de proteínas encontradas que desempeñaban este papel sugirió por una lado la importancia en las células de esta función y por otro que el autoensamblaje no podía ser el proceso predominante para la biogénesis de estructuras macromoleculares.

¿Quiere decir esto que los chaperones portan información de la estructura tridimensional de las proteínas cuyo plegamiento asisten? El concepto de chaperone no necesariamente implica que estas proteínas contengan información estructural que especifique procesos del ensamblaje. La hipótesis del autoensamblaje supone que las interacciones que se dan dentro de una cadena polipeptídica y entre cadenas transcurren siempre de forma correcta

# 4

## Noticias breves

### Pájaros venenosos

Muchas especies animales usan venenos para repeler a los predadores, pero entre ellas no se encuentran los pájaros, al menos hasta ahora lo parecía así. En un número reciente de *Science* (30 Octubre 1992), Dumbacher y colaboradores describen tres especies de pájaros que son altamente venenosos. Pertenecen al género *Pitohui* y son endémicos de Nueva Guinea. Los pájaros contienen en sus plumas, piel y músculos una sustancia tóxica que podría funcionar como un medio defensivo químico. La toxina ha sido identificada como la homobatraco toxina, un alcaloide esteroideo previamente conocido como el principio activo del veneno de la ranas del género *Phyllobates* (usadas por los indios colombianos para envenenar sus dardos). Este descubrimiento ofrece un ejemplo impresionante de evolución convergente ya que los pájaros *Pitohui* y las ranas *Phyllobates* están separados filogenética y geográficamente, y son los únicos organismos conocidos que contienen batraco toxinas.

produciendo la conformación funcional. Sin embargo, se ha observado que tanto *in vivo* como *in vitro* se producen interacciones incorrectas, lo cual sugiere que durante un proceso de plegamiento y ensamblaje hay una cierta probabilidad de que dichas interacciones lleven a la formación de estructuras no funcionales. En los casos en que esta probabilidad sea baja los chaperones no serán necesarios, pero en aquellos en que sea alta serán esenciales para producir estructuras útiles a las necesidades celulares.

Se ha comprobado que es posible desarrollar *in vitro* el ensamblaje correcto de las subunidades de la ribulosa bisfosfato carboxilasa/oxigenasa en ausencia de chaperones bajo ciertas condiciones no fisiológicas. Por tanto, el principio de autoplegamiento de las proteínas no es violado por el nuevo concepto, ya que toda la información necesaria para determinar la estructura tridimensional de una proteína re-

side en la secuencia de aminoácidos de la misma.

Los detalles moleculares de la acción de estas proteínas se desconocen, aunque se apunta la posibilidad de que reconozcan ciertas características estructurales responsables de la interacción intra e intercadenas uniéndose a ellas no covalentemente para formar un complejo estable en el cual las vías de ensamblaje incorrecto son inhibidas.

El concepto de chaperone puede ser interesante en medicina, puesto que alteraciones en el funcionamiento de estas proteínas conllevarían fallos en el proceso de plegamiento y ensamblaje de subunidades de las proteínas a las que asisten. También puede ser útil en el campo de la biotecnología donde frecuentemente los organismos transformados con genes de otras especies son incapaces de producir la proteína extraña en la forma activa requerida. **F.J.R.**

---

## EL DOLOR DE LA MEMORIA

¿Quién no ha tenido un dedo inflamado por cualquier causa que se hace especialmente sensible al dolor?, parece que todos los golpes van a parar allí: el más ligero roce cuando menos molesta si no duele. Este es un fenómeno conocido como hiperalgia: después de un daño o herida las terminaciones nerviosas que registran el dolor se hacen supersensibles y disparan con mayor facilidad de lo normal.

Pero no es sólo un problema de terminales nerviosos periféricos sensibilizados sino que alguna de las acciones tienen lugar a nivel del sistema nervioso central. Las vías que conducen el dolor hacen una primera escala en la médula espinal y desde allí se dirigen al tálamo dorsal que es el encargado de filtrar y pasar la información sensitiva hacia la corteza cerebral. En un reciente congreso sobre neurociencia celebrado en California (Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 25-30 Octubre 1992) el equipo de científicos encabezado por Ronald Dubner ha informado que los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) tienen un papel destacado en la hiperalgia porque contribuyen a aumentar los mensajes de sensaciones dolorosas en la primera escala que la vía del dolor hace en la médula espinal.

Los receptores NMDA responden al neurotransmisor excitador glutamato y

son muy populares hoy día entre los neurobiólogos porque intervienen en reforzar alguna conexiones durante ciertas formas de aprendizaje. En términos técnicos son responsables de la potenciación a largo plazo (LTP, del inglés "long term potentiation") en el hipocampo, y está demostrado que la LTP es necesaria para el establecimiento de la memoria (ver Hipocampo y memoria, en el número 1 de Encuentros). En la LTP, los receptores NMDA del hipocampo sólo abren canales cuando una neurona es estimulada repetidamente y una vez activados hacen que la neurona responda más intensamente la siguiente vez que es estimulada. Los receptores NMDA de la médula espinal parecen actuar de la misma manera: los impulsos dolorosos normales no los activan, pero sí los impulsos repetitivos que tienen lugar después de una herida, y una vez activados, ya lo hemos visto: la siguiente sensación es mucho más intensa.

Cuando menos es excitante comprobar que existe una similitud de mecanismos en fenómenos en principio tan lejanos como el establecimiento de la memoria y la sensación del dolor. ¿Pero son de verdad tan lejanos? ¿Tendrían razón los antiguos que pregonaban "la letra con sangre entra"? **S.G.**