

Editor ejecutivo
Salvador Guirado

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

**Colaborador en este
número**
Ignacio Hernández Carrero

2

Ritmos circadianos

Noticias breves

3

Porphyra umbilicalis:
un menú para el invierno

Noticias breves

4

Noticias breves

ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

AÑO 1, NÚMERO 4, ENERO 1993

PRIONES Y "VACAS LOCAS"

Cuando en 1986 se identificaron los primeros casos de encefalopatía espongi-forme (EE) en un grupo de vacas inglesas [Wells et al., *Vet. Rec.*, **121**, 419 (1987)], nadie pudo imaginar que se estaba en los comienzos de una auténtica epidemia que hasta ahora ha supuesto el sacrificio de 47.000 vacas en el Reino Unido. Afortunadamente, la enfermedad está restringida a Gran Bretaña, aunque se ha informado de casos esporádicos en Francia, Suiza y Omán. Los animales afectados (las "vacas locas") muestran trastornos en su comportamiento, con agresividad, temblores y falta de coordinación motora. Tras 6-8 semanas, todos los animales afectados terminan falleciendo sin que ningún tratamiento pueda evitarlo. En sus cerebros destaca la fuerte vacuolización celular, la muerte neuronal y el aumento de la neuroglía.

Tras diversos estudios epidemiológicos se llegó a la conclusión de que la enfermedad se extendía a causa del consumo de harinas animales elaboradas con despojos de ovejas. A partir de 1980, el proceso de elaboración de estas harinas se modificó en el Reino Unido, eliminando la tradicional cocción que, al parecer, había inactivado hasta entonces el agente infeccioso. A partir del cese del nuevo proceso de elaboración la epidemia debería remitir en los próximos años, a menos que existan otras vías de transmisión (por ejemplo de madre a hijo) que pueden convertir la enfermedad en endémica.

La EE de las vacas se encuadra en una familia de trastornos neurodegenerativos conocidos como encefalopatías espongiiformes subagudas y transmisibles (EEST). A este grupo pertenecen la tembladera del ganado ovino, enfermedad endémica en el área mediterránea, y dos enfermedades humanas, el síndrome de Creutzfeldt-Jacob (con trastornos motores, demencia y muerte) y el kuru de los indígenas Fore de Nueva Guinea.

La forma de transmisión de las EEST es todo un rompecabezas. Para empezar, extractos de cerebro de animales afectados inyectados en el cerebro de un animal sano pueden provocar la enfermedad. Es posible transmitir la EE de la oveja al ratón, pero no de la oveja al hamster. En

cambio, el ratón infectado por la oveja sí que infecta al hamster. En el caso de los humanos, se conocen casos de contagio a causa de electrodos implantados en el cerebro, trasplantes de córnea o canibalismo funerario (este es el caso de los Fore de Nueva Guinea). Si bien estos datos parecen avalar la presencia de un agente infeccioso clásico, como un virus, existen opiniones en contra. Por ejemplo, se conoce una forma de EEST familiar, que se transmite de forma autosómica y dominante (la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker). Casi un 10% de los casos de síndrome de Creutzfeldt-Jacob son también familiares. Por otra parte, extractos de tejido nervioso infectado tratados con nucleasas o irradiados con rayos X no disminuyen su patogenicidad, pero sí desaparece esta capacidad infectiva si el extracto es tratado con proteinasas o desnaturalizantes proteicos. También se conoce un gen, en el cromosoma 2 del ratón, con dos alelos que controlan el periodo de incubación de la enfermedad.

Todo esto llevó al enunciado de la hipótesis de los priones, partículas proteínicas fibrosas que transmitirían la enfermedad sin intervención de ácidos nucleicos. Los priones, siempre presentes en homogeneizados del tejido nervioso afectado, están constituidos por la proteína PrP ("proteína resistente a las proteasas"), codificada por el gen ya mencionado del cromosoma 2 en el ratón. Según la hipótesis de Stanley Prusiner, de la Universidad de California en San Francisco, las EEST serían un tipo de "enfermedades postranscripcionales", una alteración de la síntesis proteica que conduce a la acumulación de una forma anormal de PrP, la PrP^{Sc}, de mayor peso molecular y más resistente a la proteinasa K que la forma normal. Esta última, la PrP^C, se encuentra en la superficie de las neuronas y otras células, como los linfocitos, tanto en adultos como durante el desarrollo. El problema está en explicar cómo puede transmitirse la alteración metabólica de un individuo a otro, aunque se ha señalado la posibilidad de una interacción, quizá conformacional, entre la PrP^{Sc} transmitida y la PrP^C del huésped que transforme

2

Noticias breves

Actuación de las toxinas clostridiales

Las neurotoxinas clostridiales, tales como las del tétanos o el botulismo, se encuentran entre las sustancias más tóxicas conocidas. Se trata de proteínas de peso molecular relativamente elevado (alrededor de 150 Kd) que bajo la acción de proteasas bacterianas se dividen en dos cadenas que permanecen reunidas por un puente disulfuro. La cadena pesada (100 Kd) es la responsable de la unión a la superficie neuronal y la entrada en la célula de la cadena ligera. De esta última se sospechaba que podría tratarse de una endopeptidasa, aunque se desconocía como se produce el bloqueo de la transmisión nerviosa. Un grupo italiano de la Universidad de Padua [Schiavo et al., *Nature*, **359**, 832 (1992)] acaba de descubrir el posible papel de la cadena ligera. Se trata en efecto de una zinc-endopeptidasa que corta específicamente la cadena de la sinaptobrevina-2 (una proteína de la membrana de las vesículas sinápticas) exactamente entre los residuos 76 y 77 (glutamina y fenilalanina). Los resultados muestran la trascendencia de la sinaptobrevina-2 en el proceso de liberación de neurotransmisores, pero además permiten atisbar una ruta experimental para el tratamiento clínico del tétanos y el botulismo. Las primeras observaciones de los autores del trabajo, aún no publicadas, indican que inhibidores de

la segunda en la primera [Prusiner, *Science*, **252**, 1515 (1991)].

La otra posibilidad es que la acumulación de PrP^{Sc} sea un subproducto de la enfermedad, pero no su agente, o bien que los priones contengan en su interior una hebra de ARN, constituyendo una partícula vírica más o menos convencional cubierta de proteínas del huésped.

¿Cuál es la función fisiológica normal de la PrP? Ha resultado una gran sorpresa el reciente informe de la inactivación del gen PrP en el ratón [Büeler et al., *Nature*, **356**, 577 (1992)]. Los ratones homocigóticos carentes de PrP se desarrollan perfectamente al menos hasta la edad de siete meses, y no muestran trastornos en su comportamiento ni en su fisiología.

Actualmente se estudia la respuesta de esta cepa de ratones a la infección con extractos de cerebros afectados. Cabe la posibilidad de que no desarrollen la enfermedad ni la transmitan, con lo que quedaría claro el papel de la PrP en ambos procesos. Puede que transmitan la enfermedad, aunque no la desarrollen. En este caso, la acumulación de la PrP^{Sc} sería causa de la neurodegeneración, pero no su agente. También es posible que estos ratones padezcan y transmitan la EE, lo que daría un fuerte apoyo a la hipótesis del agente convencional y al papel colateral de la PrP. En los próximos meses esperamos contar los resultados desde estas mismas páginas. **R.M.**

RITMOS CIRCADIANOS

El descanso nocturno no es algo que hayamos inventado los seres humanos con la excusa de irnos a dormir, sino que es inherente al ser vivo y necesario para la vida. Sin embargo, no hay ninguna razón obvia por la que tengamos que dormir. Dormir ciertamente no proporciona más descanso al cuerpo; por lo que al metabolismo se refiere, dormir es poco mejor que leer tranquilamente un libro. Tampoco descansa el cerebro durante el sueño. En una fase del sueño, la actividad cerebral es mayor que cuando una persona está despierta pero sentada tranquilamente. A pesar de todo, todos los animales funcionan con un ritmo circadiano, un ciclo de 24 horas.

Durante mucho tiempo se pensó que el ritmo circadiano estaba determinado simplemente por el día y la noche. Las ratas, por ejemplo, son nocturnas volviéndose activas durante la noche y durmiendo durante el día. Los seres humanos, muchos otros primates y algunas aves de presa confían mucho en la visión y son activos durante el día. Las presas de las aves (tales como los ratones) están sensiblemente inactivas durante el día. Típicamente, las aves y los mamíferos poseen ritmos circadianos bastante precisos. Sin embargo, el ritmo circadiano de actividad no está controlado directamente por la luz y la oscuridad. Así, si se mantienen ratas en luz u oscuridad constantes, éstas continuarán mostrando un ciclo normal de actividad circadiana durante toda su vida,

aunque el ciclo derivará en relación al día o a la noche reales ya que los animales no tienen forma de saber si hay luz u oscuridad fuera. Hay gente que ha vivido durante meses en el interior de cuevas, con un nivel de iluminación constante. Estas personas mostraban un ritmo circadiano normal de sueño y vigilia, aunque difería relativamente al día y la noche fuera de la cueva. Realmente, los seres humanos tienen un ritmo circadiano que está más próximo a 25 horas que a 24. Bastante curioso: el ciclo de la luna alrededor de la tierra es también de 25 horas aproximadamente.

Algún tipo de reloj interno debe regular el ciclo de 24 horas de un organismo. Bajo las circunstancias normales de la vida, la ocurrencia del día y la noche sincroniza el reloj interno. Si el ciclo luz-oscuridad se invierte, las ratas, por ejemplo, cambian gradualmente su ciclo de tal manera que tras una semana o así son activas nuevamente en la oscuridad y descansan en la luz. Cuando una persona da media vuelta alrededor de la tierra puede tardar varias semanas hasta que su ciclo sueño-vigilia se invierta completamente. Este cambio forzado del ciclo sueño-vigilia que sufre mucha gente supone un grave estrés biológico.

Los ritmos circadianos fisiológicos y de comportamiento están regulados en los mamíferos por un mecanismo neuronal centrado en el núcleo supraquiasmático (NSQ), una estructura localizada en

Noticias breves

zinc-endopeptidasas, tales como el captopril, previenen la intoxicación por estas toxinas en el ratón.

Transmisión de señales eléctricas en las plantas

Cuando una planta sufre una agresión mecánica (por ejemplo, cuando una hoja es mordida por una oruga) las hojas vecinas desarrollan respuestas defensivas, entre ellas la síntesis de inhibidores de proteasas (codificados por los genes *pin 1* y *2*) que son potencialmente tóxicos para el atacante. Durante mucho tiempo se pensó que la señal para la activación de los genes *pin* era de naturaleza química, y se propusieron candidatos como el ácido jasmónico, el ácido abscísico o el pequeño polipéptido llamado sistemina. Todos ellos, aplicados a una hoja, inducen la síntesis de los inhibidores de proteasas. Sin embargo, un reciente estudio [Wildon et al., *Nature*, **360**, 62, (1992)] parece mostrar que la naturaleza de la señal es eléctrica. El aplastamiento de un cotiledón de tomate provoca la lenta (1-4 mm/s) transmisión de un potencial de acción que alcanza la primera hoja en coincidencia con el comienzo de la transcripción del gen *pin 2*. Cortando el peciolo del cotiledón justo antes y justo después del paso del potencial de acción puede bloquearse selectivamente la expresión

el hipotálamo anterior, justo encima del quiasma óptico. El tamaño relativo y la estructura de este pequeño núcleo hipotálamico parecen esencialmente idénticos en el ratón y en el hombre. Aparentemente, el NSQ realiza su tarea de la misma manera en todos los mamíferos. Aunque existen otros osciladores en el sistema circadiano, el NSQ es el único que ha sido localizado y el que se ha demostrado que oscila endógenamente y que regula ritmos abiertos. Sus propiedades de marcapasos han sido confirmadas por la demostración de que un NSQ trasplantado a un animal hecho arritmico previamente por una lesión del NSQ restablece la organización circadiana, y lo que es más importante, el período del ritmo restablecido está determinado por la composición genética del donante, no del receptor [Ralph et al., *Soc. Neurosci. Abstr.* **14** (1988)]. Como marcapasos para el sistema circadiano, el NSQ cumple dos funciones primarias: la generación interna de ritmos circadianos y su sincronización con el horario local, principalmente aquel proporcionado por los ciclos luminosos ambientales.

La sincronización con el horario local tiene lugar a través de los estímulos luminosos que alcanzan los ojos del animal. Algunas de las fibras del nervio óptico que se proyectan desde el ojo, abandonan el nervio óptico a nivel del quiasma e inervan las neuronas del NSQ. La luz activa a las fibras del nervio óptico y a las neuronas del NSQ. Sin embargo, esta influencia desde el nervio óptico sirve para "ajustar" o modificar la actividad de las neuronas del núcleo, pero no para controlarlas. Así por ejemplo, si se cortan los nervios ópticos de un animal, las neuronas del NSQ continúan mostrando un rit-

mo circadiano de actividad, al igual que todo el animal, aunque derivará relativamente con respecto a la luz u oscuridad exterior. Parece, por tanto, que las neuronas del NSQ tienen un ciclo inherente de actividad aumentada y disminuida de 24 horas. Aunque este ritmo inherente de las neuronas del NSQ puede ser modificado por la actividad del nervio óptico, parece que puede existir en ausencia de cualquier entrada neuronal. Incluso si el NSQ se aísla quirúrgicamente del resto del cerebro, sus neuronas continúan mostrando un ritmo circadiano de actividad. Se han propuesto varios neurotransmisores o neuromoduladores posiblemente relacionados con la generación y ajuste del ritmo circadiano en el NSQ; entre ellos están la serotonina, la acetilcolina, los aminoácidos excitadores, el GABA y varios neuropéptidos.

El NSQ es el reloj maestro que controla el ciclo sueño-vigilia y el ciclo de actividad circadiana. Durante un tiempo se pensó que este núcleo era el único reloj del cerebro. Sin embargo, trabajos recientes sugieren que el ciclo circadiano de la temperatura puede tener un reloj que está, al menos parcialmente, separado. Normalmente, el ciclo de la temperatura está sincronizado íntimamente con el ciclo sueño-vigilia, siendo la temperatura corporal más baja durante el sueño. Sin embargo, las lesiones del NSQ, que eliminan completamente la actividad cíclica circadiana en ratas y monos, no eliminan el ritmo circadiano de la temperatura. Numerosos procesos corporales, como por ejemplo la secreción de muchas hormonas, muestran ritmos circadianos. El grado en que estos ritmos están bajo control directo del NSQ está por determinar. **J.C.D.**

Porphyra umbilicalis: UN MENÚ PARA EL INVIERNO.

Durante la estación invernal el litoral malagueño ofrece la oportunidad de consumir un manjar nuevo, algo especial con que sorprender a ese compromiso al que hemos de invitar a cenar. Se trata de un exquisito plato cuya base la forma la alga *Porphyra umbilicalis* (L.) Kützinger, conocida genéricamente junto con otras especies de macroalgas (*Condrus crispus* y *Gigartina stellata*) como Musgo Irlandés

(Irish Moss), o más concretamente como Nori púrpura (Purple nori). Esta especie se consume con frecuencia en varias regiones y países como Japón, Inglaterra, Gales, Irlanda del Norte o en la costa occidental de los Estados Unidos [Chapman y Chapman, *Seaweeds and their uses*, (1980)], aunque otras especies de *Porphyra* (*P. columbina*, *P. laciniata*, *P. yezoensis*...) se consumen en medio mundo.

Noticias breves

del gen. El enfriamiento del peciolo, que bloquea el transporte de sustancias por el floema, no tiene efectos sobre la inducción de los inhibidores de proteasas. Todo esto parece reivindicar un concepto que ha tenido bastante mala prensa, el de la transmisión de información en plantas vía propagación de señales eléctricas, de una forma análoga a la de la conducción epitelial en animales muy primitivos.

La secuencia de DNA más vieja

Un equipo de investigadores del American Museum of Natural History ha conseguido secuenciar DNA de una termita fosilizada en ámbar hace 30 millones de años [Grimaldi et al., *Science*, **257**, 1860 (1992)]. También ha sido extraído y secuenciado DNA de una abeja fosilizada en ámbar por la misma época. Los especímenes preservados en ámbar son tridimensionales, de tal forma que sería posible correlacionar aspectos del tamaño y forma del cuerpo con secuencias de DNA. Si sólo se estudiaran unos pocos ejemplares, el hecho no dejaría de ser una curiosidad científica y un "record" para el equipo de científicos, pero si se pudieran obtener suficientes datos serían muy interesantes como herramientas en la investigación paleontológica.

P. umbilicalis es un alga roja perteneciente a la familia de las bangiáceas. La fase macroscópica o gametofítica de su ciclo de vida es la que se consume. Se puede encontrar en relativa abundancia, desde finales de Diciembre a finales de Marzo, sobre rocas de las playas de Maro o Lagos entre otras localidades del litoral malagueño [Hernández et al., *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, **159**, 1 (1992)]. La identificación de esta especie es muy sencilla. Es una lámina simple, monoestromática, de unos 9 x 5 cm aproximadamente. Se suele disponer semiarrugada, cubriendo cual sabanitas la superficie de rocas de la zona supralitoral. Es de color marrón-rojizo, aunque puede presentar algunas tonalidades verdosas. Por su forma recuerda a una *Ulva rigida* pero es más laxa y ligera.

Para la preparación de la especie con vistas a su consumo, se ha de seguir el siguiente protocolo. Una vez recolectada, la *Porphyra* se corta en pequeños trozos y se lava. En primer lugar en agua de mar limpia y posteriormente en agua dulce, para eliminar los contaminantes como algunas diatomeas (tal como se haría con una lechuga, pero con trozos más pequeños). Se escurre el agua y los trozos del alga se dejan secar, de forma que queden dispuestos en láminas delgadas parecidas a una cuartilla de papel. Para tal fin se puede utilizar un rodillo o colocar la suspensión de algas sobre un tamiz horizontal que deje escurrir el agua. En esta forma se pueden almacenar durante varios meses. Otra forma posible de pretratamiento consiste en hervir las algas durante un mínimo de 10 minutos en agua con sal (el tiempo puede ampliarse hasta varias horas), dejar secar durante una noche y guardarlas como una especie de mermelada.

Con esta disposición final del alga se pueden preparar varias recetas. La contribución mayor de *Porphyra* al paladar radica en su sabor característico, debido a algunos aminoácidos (ácido glutámico, glicina y alanina) y ácidos grasos volátiles que contiene. Las láminas secas se pueden tostar ligeramente para que queden crujientes y no ofrezcan una cierta sensación gomosa al comerlas. Posteriormente se puede untar aceite de sésamo o soja y espolvorear un poco de sal (o azúcar) para añadir sabor (Ajitsuke-nori). También se

pueden harinar (con harina de avena) y freír en grasa de bacon o mantequilla, y comer como tortitas en el desayuno junto con bacon. Esta forma de consumo es especialmente utilizada por los galeses durante los fines de semana, sustituyendo tales días los huevos por las tortitas de *Porphyra* [Guiry y Blunden, *Seaweed resources in Europe. Uses and potential*, (1991)].

Otra forma de consumo consiste en desmenuzar las láminas (una vez secas y tostadas) en forma de escamas o copos (Momi-nori) y espolvorearlas sobre cualquier comida (guisados, ensaladas) o mezclarlas con otros ingredientes antes de servir a la mesa.

Se puede añadir *Porphyra* a cualquier tipo de comida como sopas, fideos, salsas o caldos; lo que les añade un sabor especial. Para ello simplemente las algas recién cogidas se cuecen hasta que el color de las mismas se tome verde. Se parten en trocitos y se añaden (Hoshi-nori).

Un plato típico de Corea del Sur consiste en cubrir con Hoshi-nori una capa de arroz hervido (a modo de finísimo sandwich) y enrollar el conjunto, colocando algunas legumbres o carne picada en el interior del rollito. Los japoneses añaden una pieza de pescado crudo sobre cada rollito, en lo que se conoce como "Sushi" (B. Kim, comunicación personal).

Estos platos pueden formar parte del menú durante el invierno. En caso de tener algún prejuicio se ha de recordar que consumir este alga no es muy diferente de comer una lechuga o unas espinacas y que, con un poco de *marketing*, ésta y otras especies de algas pronto formarán parte de la dieta alimenticia de los europeos [Guiry y Blunden, *ib.*]. El valor de *P. umbilicalis* como alimento sano queda resumido en los siguientes datos [Chapman y Chapman, *ib.*]: es fuente de vitaminas B y C (entre 0,44 y 0,83 mg de ácido ascórbico por g de peso fresco; peso por peso cerca del doble de la vitamina C de una naranja), proteínas (entre un 25 y un 35 % del peso seco) y sales minerales (especialmente yodo). *Porphyra* tiene un bajo contenido en grasas y ayuda a disminuir el colesterol, por lo que el cuerpo lo agradecerá. **I.H.**