

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
Adelaida de la Calle
Juan Jiménez

2 Miogénesis: cómo se hace un músculo
Noticias breves

3 Prostaglandinas, S.A., servicio de mensajería
Noticias breves

4 El altruismo de las especies y el egoísmo de sus genes
Noticias breves

RESPUESTA A EFECTOS NEURÓTOXICOS PRODUCIDOS POR UNA HIPEREXCITACIÓN NEURONAL

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) constituye el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, hallándose presentes sus receptores en la mayoría de las neuronas del cerebro de los mamíferos. Uno de sus receptores se denomina receptor GABAa/benzodiazepinas (GABAa/BZD) porque también es capaz de unir a las benzodiazepinas. Durante la activación del receptor GABAa/BZD se abre, generalmente, un canal para el cloro que es parte de la estructura del receptor. Este receptor pertenece a la clase I de los receptores de hormonas o neurotransmisores, que son receptores/canales directamente activados por transmisores ligando. En la citada clase I también se incluyen los receptores de glicina, los colinérgicos nicotínicos y los de diversos aminoácidos excitadores como los de los ácidos kaínico, quisquálico, L-2-aminofosfobutírico, y N-metil-D-aspartico (NMDA) [Barnard et al., *Trends Neurosci.*, **10**, 502 (1987); Schofield et al. *Nature*, **328**, 221 (1987)]. Todos ellos tienen en común la capacidad de inducir cambios rápidos (en orden de microsegundos) en determinadas conductancias iónicas en la membrana plasmática. Por el contrario, los receptores de la clase II ejercen su acción mediante segundos mensajeros (como los dependientes de procesos de fosforilación), modificando de esta forma al estado funcional de los canales.

La estructura del receptor GABAa/BZD reviste un interés especial, puesto que contiene diversos sitios específicos de fijación de fármacos, que interactúan alostéricamente con la zona que liga GABA-agonista o con el canal cloro de la propia estructura del receptor. Entre estos fármacos se incluyen las benzodiazepinas (ansiolíticos), los barbitúricos (anticonvulsivos e hipnógenos), las beta-carbolinas (ansiogénicos) y la picrotoxina (convulsivo). Diversas combinaciones de cuatro o cinco subunidades configuran el receptor, habiéndose descrito hasta el momento actual catorce subunidades, clasificadas en cuatro grupos denominadas como alfa, beta, gamma y delta. Con excepción de la delta, cada subunidad presenta varias isoformas: alfa 1-6, beta 1-4

y gamma 1-3. Tal heterogeneidad no es apreciable ni se puso de manifiesto hasta la reciente aplicación de las técnicas de clonación. Sin embargo, se desconocen las combinaciones funcionales de las subunidades. Los distintos subtipos de receptor muestran diferentes propiedades electrofisiológicas y especificidades en la unión ("binding") de ligandos.

El receptor de NMDA, por otra parte, está implicado en fenómenos de desarrollo cerebral, aprendizaje y memoria, y en procesos neurodegenerativos. Este receptor se encuentra asociado a un canal permeable a sodio, potasio y calcio. Los agonistas del receptor de NMDA, inyectados intracerebralmente, producen un efecto convulsivo en animales. Sus antagonistas, por el contrario, impiden la degeneración celular (asociada a procesos epilépticos entre otros) de neuronas tanto en cultivo como "in vivo". Diversos experimentos han demostrado la capacidad de antagonizar los efectos neurotóxicos (neurodegenerativos) de diversos aminoácidos excitadores mediante la estimulación específica del receptor GABAa/BZD utilizando benzodiazepinas. La benzodiazepina RO-21-3981 es capaz de reducir "in vivo" la sensibilidad de las neuronas espinales al ácido kaínico y al NMDA, como se ha demostrado mediante registro electrofisiológico intracelular [Davis et al., *Neuropharmacol.*, **22**, 217 (1978)]. El clordiazepóxido disminuye reversiblemente las respuestas eléctricas de las neuronas de la corteza cerebral ante los aminoácidos glutámico y aspártico. El ácido kaínico, administrado sistémicamente, produce alteraciones semejantes a procesos epilépticos y de degeneración en neuronas situadas en áreas límbicas cerebrales, afectando especialmente a neuronas corticales del hipocampo y de la amígdala. Las crisis convulsivas provocadas por el kaínico pueden evitarse mediante la administración previa de benzodiazepinas, mientras que, por otra parte, el "binding" de GABA y benzodiazepinas con su receptor disminuye pasado un plazo desde la administración de kaínico. Probablemente esta reducción en el "binding" neurotransmisor-receptor es consecuencia de la desensibilización del receptor GA-

Noticias breves

Mecanismos de muerte celular

La muerte celular es una parte normal del desarrollo y del mantenimiento de la homeostasis tanto en vertebrados como invertebrados. En mamíferos, el gen *bcl-2* previene algunas muertes celulares, aunque no se conoce cómo funciona el producto de este gen. Lo que ha hecho un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford [Vaux et al., *Science*, **258**, 1955 (1992)] es expresar el gen humano *bcl-2* en el nematodo *Caenorhabditis elegans* (una especie cuyos fenómenos de muerte celular han sido extensamente caracterizados). El resultado es que la expresión del gen humano reducía el número de muertes celulares programadas en el nematodo, lo que sugiere que el mecanismo por el que *bcl-2* controla la muerte celular en humanos es el mismo que en nematodos.

La palabra más larga

Cuando examinamos una secuencia proteica en el código de una letra por aminoácido, a veces somos sorprendidos por la composición al azar de una palabra más o menos larga. Por ejemplo, la secuencia Proli-*n*-Isoleucina-Glutámico-Arginina-Asparagina-Alanina se leería como "PIERNA". ¿Se nos ha ocurrido imaginar cuál es la palabra más larga y dotada de sentido contenida en las bases

BAa/BZD inducida por el kainico [Kish et al., *Br. J. Pharmacol.*, **22**, 1303 (1983)].

El conjunto de todos estos hechos demostrados apoyan la posibilidad de actuar

selectivamente sobre ciertos tipos del receptor GABAa/BZD con el fin de antagonizar los efectos neurotóxicos de los aminoácidos excitadores resultantes de la hiperexcitación neuronal. A.C.

MIOGÉNESIS: CÓMO SE HACE UN MÚSCULO

La importancia del sistema muscular es, en ocasiones, injustamente olvidada. En los vertebrados, el peso del tejido muscular supone entre la mitad y los dos tercios del peso corporal total. Además, bajo control del sistema nervioso, los músculos se encargan de la locomoción, la captura de alimento, su transporte por el tubo digestivo, el bombeo de la sangre... Los músculos mueven los ojos y gradúan la cantidad de luz que entra en ellos, regulan el flujo sanguíneo a los órganos, ventilan los pulmones, provocan el nacimiento en los mamíferos e intervienen en la termorregulación.

Las fibras musculares estriadas se caracterizan por estar formadas por miotubos resultantes de la fusión de varias células (mioblastos) y por la presencia de miofibrillas. Estas son complejos aparatos contráctiles formados por un número importante de proteínas organizadas en el sarcómero. Entre estas proteínas destacan la actina, la miosina con sus cadenas ligera y pesada, los reguladores tropomiosina y troponina, la titina, la alfa-actinina, etc.

¿Cómo se organiza la síntesis de todo el conjunto de proteínas propias del aparato contráctil? En 1987 causó sensación el clonado del gen *myoD*, al que se consideró una especie de "interruptor maestro" que comprometía una célula embrionaria en la ruta hacia un destino muscular específico [Davis et al., *Cell*, **51**, 987 (1987)]. El producto del gen, la proteína MyoD, era un factor de transcripción que desencadenaba la síntesis de las proteínas del sarcómero. Es más, la eficacia de MyoD era tal, que cuando se introducía el gen en una serie de células en cultivo primario, se obtenían mioblastos que se fusionaban en miotubos dotados de sarcómeros, auténticas fibras musculares que incluso se contraían espontáneamente. Esto sucedía con cultivos de fibroblastos, condroblastos (células formadoras de cartilago), células musculares lisas y células epiteliales pigmentadas de la retina. Curiosamente, células de hepatoma o de epitelio renal eran resistentes a la transformación [Choi et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **87**, 7988 (1990)].

La introducción de *myoD* en cultivos primarios desencadena una secuencia regular de acontecimientos que comienza con la retirada del ciclo celular, la deten-

ción del propio programa de diferenciación de la célula convertida (por ejemplo, los condroblastos dejan de expresar su marcador característico, el colágeno tipo II), y el inicio de la síntesis de desmina (filamento intermedio del citoesqueleto de las células musculares) y de las proteínas del sarcómero. Todo esto sucede con independencia del ambiente extracelular del cultivo.

Sin embargo, pronto se comprobó que el gen *myoD* no era el único con capacidad miogénica, sino que formaba parte de toda una familia de factores de transcripción denominados los bHLH miogénicos (de "basic helix-loop-helix") así llamados por la presencia constante de una región de 68 aminoácidos, necesaria y suficiente para la miogénesis, que consta de un dominio básico que interacciona con el DNA y dos alfa-hélices separadas por un bucle. Miembros de esta familia son, además del gen *myoD*, el gen de la miogenina y los *myf-5* y *myf-6*, codificante este último de la herculina [Weintraub et al., *Science*, **251**, 761 (1991)].

¿Qué papel juegan los distintos bHLH miogénicos en la formación del músculo? Al parecer existe un patrón espacial y temporal de expresión de los distintos genes miogénicos. El gen de la miogenina, por ejemplo, se expresa muy pronto en los miotomos de los primeros somitos del ratón, casi al mismo tiempo que comienza la síntesis de uno de los primeros marcadores musculares, la alfa-actina cardíaca. Luego aparece en el miotomo la cadena pesada de la miosina y sólo entonces, dos días más tarde, comienza la expresión del gen *myoD* [Sassoon et al., *Nature*, **341**, 303 (1989)]. Sorprendentemente, en los esbozos de los miembros, donde se formará la musculatura apendicular, ambos genes si se expresan simultáneamente. ¿Existen, pues, diferentes tipos de mioblastos en los que el programa miogénico se regula de forma diferente? En cualquier caso parecía cada vez más lejos la idea de un "interruptor maestro" capaz de desencadenar el programa miogénico. El golpe definitivo acabó de darlo dos recientes publicaciones en las que se anuncian los resultados de la inactivación de los genes *myoD* y *myf-5* en el ratón, por recombinación homóloga [Braun et al., *Cell*, **71**, 369 (1992); Rud-

Noticias breves

de datos de secuencias proteicas? A quienes sí se les ha ocurrido es a dos investigadores del Institute for Scientific Computation de Zurich, cuyos ordenadores han sido capaces de comparar todas las secuencias proteicas contenidas en la base Swissprot con las palabras contenidas en el Diccionario Oxford de la lengua inglesa (20 volúmenes) [Gonnet y Benner, *Nature*, **361**:121 (1993)]. Utilizando un soporte lógico propio, la comparación tardó tan sólo 23 minutos. ¿Las palabras más largas encontradas? Dos de nueve letras: "HIDALGISM" (hidalguía), que se encuentra en las posiciones 247-255 de la integrase del bacteriófago lambda, y "ENSILISTS" (ensiladores, los que guardan la cosecha en silos), posiciones 81-89 de la proteína PRRB de *Escherichia coli*. ¿Quién se anima a buscar la palabra española más larga?

Visión ciega

Las ratas topo son un grupo de roedores del Viejo Mundo adaptados a la vida en galerías subterráneas. La especie *Spalax ehrenberghi* es un ejemplo extremo de degeneración visual entre los vertebrados. Los ojos son muy pequeños y están cubiertos por la piel. Las vías y centros nerviosos visuales están muy reducidos o ausentes. La ausencia de potenciales corticales o alteraciones del comportamien-

nicki et al., *Cell*, **71**, 383 (1992)]. Primera constatación: los ratones homocigóticos (con inactivación funcional de ambos alelos) desarrollan músculo, por lo que ninguno de los dos genes parece esencial para activar el programa miogénico. Los ratones con *myf-5* inactivo muestran retraso en el desarrollo muscular y mueren al nacer por insuficiencia respiratoria provocada por la falta de costillas, lo que sugiere algún tipo insospechado de inducción entre tejido miogénico y esclerotómico. La expresión del gen *myoD* en estos ratones *myf-5* defectuosos es menor de lo normal.

Por su parte, los ratones *myoD* defectuosos son normales y fértiles, aunque su supervivencia es un 50% menor que los

ratones control, por causas aún no aclaradas. En estos ratones hay una sobreexpresión del gen *myf-5*, por lo que parece que existe algún tipo de retroalimentación entre ambos genes en la que *myf-5* ocuparía un lugar predominante respecto de *myoD*.

Actualmente se esperan con impaciencia los resultados del cruce entre los ratones *myoD* y *myf-5* defectuosos, que serán publicados en breve. ¿Desarrollarán músculo los portadores homocigóticos de ambos genes inactivados?. Otra expectativa: todo lo descrito se refiere al músculo esquelético. Aún no se ha descubierto ningún gen miogénico para el músculo cardíaco, que parece tener su particular programa de desarrollo. **R.M.**

PROSTAGLANDINAS, S.A., SERVICIO DE MENSAJERÍA.

En un organismo pluricelular las células se comunican a distancia siguiendo tres estrategias diferentes: a través de hormonas, de neurotransmisores, o de mediadores químicos locales. A estas estrategias se les denomina señalización endocrina, sináptica y paracrina respectivamente, y las diferencias fundamentales entre estos sistemas de señalización son la velocidad y la especificidad con que se transportan los mensajes hasta las células diana (una célula diana es aquella que recibe un mensaje, por tanto cualquier célula puede emitir mensajes en forma de sustancias químicas que segrega al exterior, pero también es diana de los mensajes emitidos por otras células). De hecho existen células especializadas en la utilización como mensajeros celulares de hormonas o de neurotransmisores, pero algunos mensajeros del tercer tipo, los mediadores químicos locales, tienen un origen más difuso. Las prostaglandinas, una familia de compuestos de 20 carbonos derivados de ácidos grasos insaturados y polioxigenados, son un ejemplo de ello ya que son producidas por células de todos los tejidos, al menos en mamíferos. Las prostaglandinas regulan diversas funciones de los sistemas circulatorio y respiratorio y del aparato digestivo, y también son cruciales en funciones defensivas tales como la inflamación, la reparación del daño de los tejidos o la respuesta inmune. Ciertas prostaglandinas producidas en el útero desempeñan un papel importante en la relajación de la musculatura uterina en el momento del parto (actualmente se utilizan como agentes farmacológicos para

provocar el aborto). Otras prostaglandinas han demostrado un valor terapéutico como agentes antitumorales o como inductoras al sueño.

La reciente síntesis orgánica de prostaglandinas permite la producción comercial de análogos de gran valor terapéutico y existen en la actualidad varios proyectos que caminan en la dirección de construir nuevas prostaglandinas sintéticas [Noyori y Suzuki, *Science*, **259**, 44 (1993)]. Particularmente interesante es la síntesis de isocarbaciolina (un análogo de la prostaglandina natural prostaciolina), un agente que se está utilizando en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades isquémicas cerebrales y de vasos sanguíneos periféricos.

Otra prostaglandina sintética, la PGA_1 metil éster, está siendo utilizada en estudios preclínicos para el tratamiento de tumores de ovario resistentes a la quimioterapia.

Las prostaglandinas de las series A y J regulan los ciclos celulares y participan en la defensa celular contra las infecciones virales. Tales prostaglandinas, que detienen el ciclo celular en la fase G_1 e inhiben la replicación viral a dosis no tóxicas, pueden ser utilizadas en nuevas estrategias terapéuticas.

La gran variedad de mensajes celulares con los que están relacionados tanto las prostaglandinas naturales como las de síntesis hace que estas sustancias hayan acaparado una gran atención en campos tan diversos como la química orgánica, la bioquímica, la farmacología o la medicina. **S.G.**

Noticias breves

to en respuesta a la luz permiten concluir que la rata topo es completamente ciega. Sin embargo, estudios estructurales y moleculares insistían en que la retina de estos animales era perfectamente funcional. Un reciente estudio de zoólogos franceses e israelíes ha resuelto la paradoja [Cooper et al., *Nature*, **361**:156 (1993)]. Efectivamente, la retina de la rata topo tiene muy reducidas proyecciones a los centros visuales (el núcleo geniculado lateral y el colículo superior), pero en cambio las proyecciones al núcleo supraquiasmático del hipotálamo no sólo se mantienen, sino que están más desarrolladas que en otros roedores. Esto no permite ver a la rata topo, pero sí proporcionarle información sobre la duración del fotoperiodo, regulando de esta forma los ritmos biológicos, el ciclo reproductor y otras actividades diarias y estacionales.

EL ALTRUISMO DE LAS ESPECIES Y EL EGOÍSMO DE SUS GENES.

En el comportamiento de los animales pueden encontrarse pautas que no dejan de sorprendernos. Quizás influenciados por el alto valor que para la especie humana tiene la vida, una de las que más han llamado la atención de muchos etólogos, es precisamente aquel comportamiento en el que un determinado individuo de una determinada especie, arriesga su vida para salvar la de otros de su misma especie. Este caso, en el que se da la vida para salvar la de otros, es un caso extremo de comportamiento altruista. El altruismo es una característica de las especies. Hay especies que lo son, con independencia del ambiente y el aprendizaje, y otras que no lo son, por lo que podemos pensar que hay "genes que determinan el carácter altruista de cada especie" [Hamilton, *J Theor Biol* **7**, 1, (1964)]. La perdiz, por poner algún ejemplo, es una especie de comportamiento altruista; cuando una perdiz hembra tiene a sus perdigones amenazados por una rapaz, levanta el vuelo de forma suicida para atraer sobre ella la atención del predador que, en efecto, en la mayoría de los casos termina con su vida.

Sorprendentemente, el altruismo no es exclusivo de eucariontes superiores, con pautas de comportamiento complejas; los microorganismos también pueden ser altruistas [Jimenez y Casadesus, *J. Heredity*, **804**, 335 (1989)]. *Rhizobium*, una bacteria fijadora de nitrógeno en simbiosis con las leguminosas, es un ejemplo de ello. La bacteria que hace la simbiosis entra en el citoplasma de la célula vegetal y sólo fija nitrógeno cuando se diferencia en un "bacterioide" intracelular que, terminada la simbiosis, muere. La muerte del bacterioide otorga a la planta la ventaja de fijar nitrógeno, y ésta produce exudados en la raíz, que alimenta específicamente a los demás *Rhizobium* libres en el suelo. El efecto global dentro del microorganismo es que el suicidio altruista de unos pocos bacteroides ayuda a alimentar a muchas bacterias de su especie.

Desde el punto de vista de la supervivencia en muchas generaciones, en tiempo evolutivo, es la especie, más que el individuo particular, lo que cuenta. Este suicidio altruista se interpreta de hecho como una pauta ventajosa de supervivencia para la especie, porque permite que la muerte de pocos beneficie a muchos. Sin embargo, el fondo de la cuestión es difícil de comprender, sobre todo, porque el altruismo está estrechamente ligado a la consanguinidad; es decir, que la defensa

altruista sólo ocurre en aquellas especies donde existe la certeza natural de que se defiende, no sólo a individuos de su especie, sino a aquellos individuos estrechamente emparentados. Es obvio que la defensa de la consanguinidad asegura indirectamente la defensa de la especie, pero como veremos más adelante, este efecto de consanguinidad arroja dudas sobre el sentido del altruismo. La asociación entre altruismo y consanguinidad se hace quizás más evidente en las especies carentes de este comportamiento. La rana es un caso de especie nada altruista; en cualquier orilla donde existan muchas de ellas, una culebra puede atrapar una y engullirla bajo la mirada impávida del resto, que no hacen el más mínimo esfuerzo por ayudar a la víctima. Este tipo de especies no altruistas apoyan más la idea de que el altruismo está más asociado a la consanguinidad que a la defensa exclusiva de la especie. En especies como la rana, el sistema de reproducción impide que una pueda dar la vida por otras altamente consanguíneas porque, como mezclan los huevos de unas y otras, no podría saberse cual es consanguínea de cual. Por tanto, podría pensarse que para que una especie sea altruista se exige la certeza de que el individuo que muere beneficia a individuos consanguíneos; es decir, que la perdiz arriesga su vida para salvar su descendencia, pero no arriesgaría mucho si en lugar de su prole, fueran los perdigones de otra perdiz los que peligrasen y, desde luego, aún menos si peligraran individuos de otra especie, por cercana que sea.

Así pues, aplicando la idea de consanguinidad, una madre perdiz defiende a sus hijos, no porque sean perdices también, sino porque son los portadores de sus genes. Al salvarlos, aumenta la probabilidad de que sean sus genes los que se perpetúen en el tiempo. Una rana, por desconocer la consanguinidad que existe entre la que muere y las que se salvan, no sabe si está aumentando la supervivencia de sus genes o los de otra no consanguínea. Indirectamente, está claro que el altruismo es un comportamiento que consigue aumentar la probabilidad de éxito de una especie, pero en realidad es una pauta egoísta, que trata de asegurar la perpetuidad de los propios genes del individuo, frente a los de los demás de la misma especie. ¡El altruismo de las especies no es pues otra cosa que una consecuencia del egoísmo de sus genes! **J.J.**