



BOLETÍN DE • LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA

NÚMERO 12 • OCTUBRE 1998

ÍNDICE

- Editorial
- Lección 8
Alberto Ferrús
- Reunión en Sevilla
- Opinión
José Olivares
- Presentamos a...
Oviedo
- Resúmenes de Lérida
- Bloc de Notas
- Libros
- Bolsas de viaje

Comité Editor

Roser González Duarte
(Presidenta de la SEG)
Josep Casadesús Pursals
(Vicepresidente)
Mauro Santos Maroño
(Secretario)
M.ª Jesús Puertas Gallego
(Tesorera)
José Fernández Piqueras
Joan Fibla Palazón
Alfonso Jiménez Sánchez
José Luis Ménsua Fernández
Arturo Pérez Eslava
Pedro Ripoll Quintas

Director Editorial

Alfoso Jiménez Sánchez

Edita



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
Depósito Legal: BA 274-1992
I.S.S.N.: 1133-133 X
Imprime: Tecnigraf, S.A.

EDITORIAL

Roser González
Presidenta de la SEG

Apreciados socios de la SEG

Con ilusión os anuncio nuevas actividades científicas cuando está a punto de cumplirse el primer aniversario del Congreso de la SEG. El equipo de La Coruña, dirigido por Fina Méndez, está ya entregado a la organización del II Congreso para septiembre del próximo año. Podéis encontrar información en la WEB www.udc.es/gen y pronto recibiréis la segunda circular. Os animo a presentar vuestros trabajos y a participar con entusiasmo. Hemos tratado de subsanar las deficiencias que observamos en el primero y estamos seguros que esta segunda edición será, si cabe, mejor que la primera.

Os informo además de dos actividades científicas de la SEG en colaboración con las universidades. En febrero del 98 realizamos una jornada científica sobre "Avances en Neurogenética" impulsada por Joan Fibla y organizada por el Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Universidad de Lérida (ver algunos resúmenes en este Boletín). El éxito de la reunión, más de 175 asistentes, nos animó a organizar un segundo seminario científico que coincidirá con la Asamblea Ordinaria de la SEG en la que deberemos elegir una nueva junta directiva, el día 12 de diciembre. La información concreta

de esta segunda actividad científica aparece en este boletín. El departamento anfitrión es Genética de Sevilla; Josep Casadesús está organizando la estancia y una visita al Coto de Doñana que promete ser especialmente interesante. El tema monográfico de "Los Retos de la Genética Vegetal en el Siglo XXI" ha sido cuidadosamente coordinado por José Pío Beltrán y van a participar un número elevado de especialistas para dar una visión muy completa de los nuevos conocimientos adquiridos y las posibles aplicaciones en la mejora vegetal, el impacto en la agricultura y síntesis de variedades transgénicas. Aunque estas actividades generan un gasto importante para la SEG, en esta ocasión contamos con la colaboración de la Universidad de Sevilla, el Instituto de Desarrollo Regional, Monsanto España y Seminis Vegetable Seeds. Por esta razón no habrá una cuota de inscripción.

Os recuerdo que está permanentemente abierta la convocatoria de bolsas de viaje financiada por la SEG. Aunque las ayudas que se dan no son suficientes para cubrir los gastos generados por una corta estancia en otro departamento, son totalmente compatibles con cualquier otra ayuda oficial, por lo que suponen una ayuda extra. En este boletín tenéis el impreso y las bases de esta convocatoria.

Nada más, que progrese el buen trabajo y hasta muy pronto.

LECCIÓN 8

NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA REGULACIÓN *cis*

Alberto Ferrús

Instituto Cajal. CSIC. Madrid

¿Por qué el genoma de un chimpancé y el de un humano siempre un humano? La pregunta no es totalmente idiota si consideramos que las proteínas de ambos tipos de organismos tienen una identidad del 99% mientras que las diferencias de forma y comportamiento son notables, al menos en la mayoría de los casos. La pregunta, más formalmente enunciada, puede convertirse en: ¿hay instrucciones genéticas que resulten en la ordenación topológica de grupos de células y en las pautas de actividad neural? Para la primera parte de la pregunta, la respuesta hasta ayer era un "probablemente no, al menos para los detalles finos". Para la segunda parte de la pregunta, la respuesta ayer y hoy sigue siendo un "rotundamente no". Todo esto, referido a la generalidad de la opinión académica según se plasma en la gran mayoría de libros de texto y se transmite a las generaciones de estudiantes en las aulas. Sin embargo, el estado de opinión está cambiando.

Los antecedentes de este incipiente cambio tienen su origen hace más de 70 años cuando A.H. Sturtevant descubrió en *Drosophila* que un cambio en la localización de un gen puede tener efectos dramáticos en su expresión. El fenómeno, originalmente descrito para el gen *Bar*, recibió el nombre de "efecto de posición". Su estudio ulterior en múltiples tipos de organismos ha permitido conocer aspectos insospechados sobre los mecanismos moleculares de la regulación génica, la estructura cromosómica y la relación entre ambos. Los efectos de posición pueden clasificarse en tres tipos principales: a) transvección, b) variegación y c) regulación en *cis*. La transvección se define operacionalmente como los cambios en la complementación de dos alelos del mismo gen como consecuencia de la presencia de

reordenamientos cromosómicos próximos al locus. Así, los alelos 1 y 2 del gen X pueden complementar o no, dependiendo si existe o no un reordenamiento en uno de los cromosomas cuyo punto de ruptura se sitúe cercano, pero distinto de, al gen X. El fenómeno ha servido para descubrir que la máxima eficacia de transcripción requiere la sinapsis perfecta de los dos cromosomas homólogos. La variegación es un fenómeno de posición consistente en la inactivación de un gen normal como consecuencia de su translocación a una zona del cromosoma donde la cromatina tiene una estructura distinta del lugar de origen. Los casos más estudiados son las translocaciones desde la eucromatina a la heterocromatina y viceversa. Esta inactivación suele ser un fenómeno clonal que adoptan, o no, las células en sus últimas divisiones del programa mitótico. Como resultado, un tejido puede presentar un aspecto moteado al inactivarse un gen en células o en pequeños grupos de éstas. Es, además, influenciable por la temperatura así como por la acción de proteínas cromosómicas específicas que potencian o suprimen la variegación en general. Según los pocos datos moleculares disponibles, parece que el ámbito de actuación de la variegación es de unas pocas kilobases mientras que la transvección puede hacerse efectiva desde varias decenas. El número de proteínas que participan en la estructura cromatínica y que, por ello, afectan a la variegación y la transvección, se estima en 120 en *Drosophila*, lo que equivale, aproximadamente, a un 5% de la diversidad proteica en esa especie. Hoy, estas proteínas están consideradas como elementos esenciales que mantienen el estado transcripcionalmente activo o reprimido de un gen a partir de un determinado momento del desarrollo, contribuyendo a lo que ha venido en llamarse "memoria celular". En las dos últimas décadas se han descrito en múltiples especies un nuevo tipo de efectos de posición, la regula-

ción *cis*. Se trata de un fenómeno por el que un gen cambia su modo de expresión como consecuencia de su relocalización próxima a secuencias reguladoras. En *Drosophila* ha sido posible realizar una búsqueda, si no saturante al menos generalizada, conocida como "trampa de potenciadores" (*enhancer trap*). El procedimiento consiste en la movilización de un constructo génico que incluye la parte esencial de un elemento transponible, normalmente el P, y uno o varios genes marcadores cuya actividad es fácilmente detectable, normalmente el gen bacteriano *LacZ* y el de *Drosophila*, *white*. Cuando el constructo se inserta en la vecindad de una secuencia reguladora, resulta fácil detectar el evento y, a la vez, descubrir su dominio tisular de expresión. De esta forma ha sido posible detectar una insospechada selectividad de esas secuencias reguladoras en *cis*. Los patrones de expresión detectados pueden llegar a distinguir una sola neurona de entre el total estimado de 105 en el sistema nervioso larvario de *Drosophila*. Un análisis temporal de la expresión de esos reguladores permite, además, visualizar cómo varían su actividad en una misma célula según el momento del desarrollo del tejido, el punto del ciclo celular o, incluso, la fase del ritmo circadiano que cualquier célula experimenta en su actividad metabólica global. Obviamente, la actividad reguladora no es otra cosa que el reflejo de la cinética de las interacciones entre la combinación de factores de transcripción que constituyen el contexto molecular de la célula en cada instante ya que todas las células tienen la misma dotación de secuencias reguladoras. Otra faceta insospechada del grado de especificación genética ha sido el descubrimiento de reguladores *cis* que discriminan grupos de células de entre un conjunto aparentemente homogéneo. Así, de las aproximadamente 800 ommatidias que componen el ojo de *Drosophila* y cuya estructura al microscopio electrónico y fisiología son idénticas

cas entre sí, numerosos enhancers distinguen subregiones tales como la mitad dorsal o ventral, un tercio anterior o posterior, dos focos polares, etc. La única diferencia patente entre cada una de las células fotoreceptoras del ojo es que su punto de proyección es distinto. Con ello, empieza a ser posible que ese detalle de la conectividad pueda también estar especificado, por mecanismos aún desconocidos, en el genoma. En este punto conviene establecer una nota de precaución. Cuando se conocieron estos primeros casos, llegó a pensarse que se podría tratar de genes con un dominio muy selectivo de expresión. Sin embargo, el estudio ulterior de su expresión por medio de anticuerpos ha demostrado, en varios casos, que la proteína codificada por el gen se expresa en dominios más amplios que el indicado por el enhancer original. De esto cabe deducir que, cada enhancer identificado representa un modo de regulación específico para ese territorio pero no necesariamente un dominio de expresión. Quizá el mejor caso documentado es el de los enhancers específicos de bandas segmentales independientes en el gen *even-skipped* cuyo dominio completo de expresión en el embrión temprano lo forman siete bandas alternantes.

Retomando la pregunta inicial, las diferencias entre los genomas de dos especies, si no radican en la secuencia de las proteínas codificadas, quizás se deban a diferencias en las secuencias reguladoras no traducibles. De hecho ésta es, precisamente, la fracción del genoma para la que no existen bancos de datos que hagan posible una comparación extensa entre especies. Para que esta propuesta sea aceptable, sin embargo, debería cumplirse que el número de zonas *cis* reguladoras en el genoma sea elevado de forma que un pequeño número de cambios en sus secuencias (especialmente entre especies próximas) pudiera tener un efecto combinatorial notable. Los datos que comienzan a emerger sustentan decididamente el caso. Varios genes de erizo y ratón están siendo sistemáticamente analizados en sus

zonas potencialmente reguladoras para determinar el número y tipo de sitios de unión existentes a factores de transcripción conocidos. Con frecuencia, la extensión en kilobases de las zonas reguladoras excede a la unidad de transcripción. Resulta frecuente identificar en una región reguladora de unas cuatro kilobases sitios de unión para varias decenas de factores de transcripción, cada uno de ellos con varios sitios repetidos, bien sea agrupados o dispersos. Más importante aún, el efecto de algunas regiones *cis* reguladoras depende, no sólo de su secuencia, sino de su posición con respecto al promotor de la unidad de transcripción o con respecto a

Las diferencias entre genomas de dos especies, si no radican en las proteínas, quizás se deban a las secuencias reguladoras

otras regiones reguladoras. Así, la regulación en *cis* de un gen se convierte en un verdadero entramado regulador que, a su vez, debe encuadrarse en el entramado de regulación intergenes o en *trans*. Los datos *in vitro* disponibles indican que las secuencias *cis* reguladoras pueden ser muy cortas (p. ejem. un hexanucleotido) y, además, no parecen ajustarse a un consenso muy estricto. Ello dificulta los estudios comparativos así como los análisis mutacionales *in vivo*. No obstante, en el caso del ojo de *Drosophila*, la proporción de *enhancers* específicos de subregiones con respecto a los generales es de un 20%. Este dato *in vivo*, indica que es alta la fracción de *cis* reguladores con un papel discriminatorio entre células aparentemente idénticas. Queda ahora por

demostrar, especialmente en el caso de neuronas, que esa regulación discriminativa es pertinente a su conectividad y, con ello, al comportamiento ulterior del individuo. En todo caso, el estudio de la regulación *cis* está sirviendo para alumbrar vías insospechadas por las que el genoma ejerce una especificidad de control sobre aspectos que hasta ayer se cubrían con el manto de la ignorancia bajo el término de "fenómenos epigenéticos".

BIBLIOGRAFÍA GENERAL:

Arnone, M.I. and Davidson, E.H. (1997). The hardwiring of development: organization and function of genomic regulatory systems. *Development* **124**: 1851-1864.

Dernburg, A.F. et al. (1996). Perturbation of nuclear architecture by long-distance chromosome interactions. *Cell* **85**: 745-759.

Judd, B.H. (1995). Mutations of *zeste* that mediate transvection are recessive enhancers of position-effect variegation in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **141**: 245-253.

O'Kane, C.J. and Gehring, W.J. (1987). Detection *in situ* of genomic regulatory elements in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**: 9123-9127.

Reuter, G. and Spierer, P. (1992). Position effect variegation and chromatin proteins. *BioEssays* **14**: 605-612.

Rivier, D.H. and Pillus, L. (1994). Silencing speaks up. *Cell* **76**: 963-966.

Tartof, K.D. and Henikoff, S. (1991). Trans-sensing effects from *Drosophila* to humans. *Cell* **65**: 201-203.

Wilson, C.; Sellen, H.J. and Gehring, W.J. (1990). Position effects on eukaryotic gene expression. *Annu. Rev. Cell Biol.* **6**: 679-714.

REUNIÓN DE SEVILLA

10 DE DICIEMBRE VISITA AL COTO DE DOÑANA

La reserva para esta visita fue anunciada a través de SEGDIR y el plazo concluyó el 5 de octubre. Contactar con Alfonso Jiménez Sánchez (ajime@unex.es) para ver la posibilidad de reservar alguna plaza con posterioridad.

Las personas que hayan hecho la reserva serán informadas del lugar y hora de salida a través del correo electrónico.

11 DE DICIEMBRE II SEMINARIO SEG. LOS RETOS DE LA GENÉTICA VEGETAL EN EL SIGLO XXI

Organizado por el Departamento de Genética (Universidad de Sevilla) y la Sociedad Española de Genética

Anfitrión: Dr. Josep Casadesús, VicePresidente de la SEG.

Coordinador: Dr. José Pío Beltrán.

Lugar: Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, Avda. Reina Mercedes.

No hay cuota de inscripción.

Programa Preliminar

8:30 Recepción.

9:00 Dr. José Luis Micol (Universidad Miguel Hernández, Alicante).
Título: Disección genética de la morfogénesis de la hoja en *Arabidopsis*.

9:40 Dr. José Miguel Martínez Zapater (INIA).
Título: Control del tiempo de floración en *Arabidopsis*: del fenotipo al gen y al revés.

10:20 Dr. Javier Paz (Centro Nacional de Biotecnología, Madrid).
Título: Respuesta de las plantas al ayuno de fosfato.

11:00 CAFÉ.

11:20 Dr. Nicolás Jouve (Universidad de Alcalá de Henares, Madrid).
Título: Utilización de marcadores citogenéticos y moleculares para detectar introgresión y asistir a la selección en mejora vegetal.

12:00

Dr. Vicente Moreno (Universidad Politécnica de Valencia)
Título: Transformación y mejora genética.

12:40 Dr. José Pío Beltrán (Instituto Biología Molecular y Celular de Plantas, UPV CSIC, Valencia)

Título: Análisis genético del desarrollo floral en leguminosas.

13:20 COMIDA.

16:00 Dr. Rafael Lozano (Departamento de Genética, Almería)

Título: Marcadores moleculares para la mejora de la calidad del fruto en tomate y resistencia al virus del moteado necrótico del melón.

16:40 Dr. José Ignacio Cubero (ETSIA, Córdoba)

Título: Perspectivas de la mejora vegetal en el siglo XXI.

17:20 DESCANSO.

17:45 MESA REDONDA: Agricultura y Genética en el siglo XXI

Daniel Ramón (TATA, CSIC)

Marcelino Pérez de la Vega (Universidad de León)

Antonio Martín (IAS, Córdoba)

Montserrat Pagés (CSIC, Barcelona) Jaume Costa (Monsanto)

Germán Anastasio (Seminis Vegetable Seeds)

Juan Fernández Escobar (Koipesol Semillas)

(20 min. de intervención para cada participante de la mesa)

20:00 Discusión y clausura del seminario.

12 DE DICIEMBRE ASAMBLEA GENERAL DE LA SEG

Facultad de Biología,
Universidad de Sevilla

ELECCIÓN DEL NUEVO PRESIDENTE DE LA SEG

En fechas más cercanas se
informará a través de SEGDIR
sobre los candidatos
presentados y el orden del
día definitivo

OPINIÓN

A PROPÓSITO DE LA TERCERA REVOLUCIÓN VERDE

José Olivares
Estación Experimental del
Zaidín, CSIC, Granada

El interesante libro del Profesor García Olmedo "La Tercera Revolución Verde", recientemente aparecido (y cuya lectura recomiendo a todos aquellos que se interesen por el tema), trae a colación algo que el autor incluye en la transcripción de una mesa redonda, y en lo que creo necesario insistir. La Humanidad ha progresado y ha llegado donde está gracias a dos revoluciones verdes. La domesticación de las especies vegetales a lo largo de 10.000 - 12.000 años permitió el nivel de desarrollo cultural y social alcanzado hasta mediados de este siglo. La segunda revolución verde, basada en la obtención de variedades más productivas de las especies vegetales más importantes, así como en una fertilización adecuada, ha redimido del hambre extensas regiones del planeta. No ha llegado más lejos por factores socioeconómicos que han impedido -e impiden aún- el aprovechamiento de esos recursos. Hoy nadie pone en duda que se producen suficientes alimentos para la población mundial de 1998 y que la presencia del hambre es un problema derivado del mal reparto de los excedentes (o de la prohibición de que éstos pudieran existir, como pretende la UE). En los países pobres, otro factor es la falta de la aplicación de la tecnología necesaria para

alcanzar los niveles potenciales de producción.

La tercera revolución verde, la aplicación de la ingeniería genética a las plantas, está en sus comienzos. Es mucho lo que se espera de ella. Por ejemplo, trigo, maíz, arroz, etc. más productivos, de mejor calidad, resistentes a enfermedades, plagas o condiciones ambientales adversas. Cuando esté en pleno desarrollo se habrá acabado el problema del hambre para una población creciente. Además, habrá disminuido la contaminación como consecuencia de la menor utilización de agroquímicos. Sin embargo, la impresión de que todo está previsto es errónea. El triunfo, aunque parcial, de la primera y segunda revolución se debió a resultados derivados del manejo empírico de plantas a lo largo de varios milenios, o de la aplicación de conocimientos científicos. Pero su puesta en práctica requirió subvenciones estatales a fondo perdido o provenientes de fundaciones altruistas. En la segunda revolución verde tuvieron gran protagonismo centros de investigación internacionales (CIMMYT, IRRI, ICRISAT, ICARDA, etc.), creados sin ánimo de lucro y adecuadamente distribuidos por la superficie del planeta para el desarrollo de variedades vegetales propias de cada región. Sus logros fueron, por tanto, de bajo valor añadido y no han podido ser aprovechados por todos los pueblos. Que eso no vuelva a

ocurrir en el futuro depende de factores políticos o sociales.

La obtención de plantas transgénicas con vistas a su comercialización es cara y ha caído en manos de las compañías que pueden abordarla. La "creación" de una especie vegetal provista de algún carácter especial exige un trabajo largo y arduo. Lamentablemente, en este campo ha habido falta de inversión pública. Sólo el capital privado, hasta ahora, ha acudido a apoyarla nueva revolución verde, aunque -también hay que decirlo- la mayoría de las veces de la mano de la investigación más o menos oficial. El resultado es un producto con un valor añadido tal que difícilmente será asequible a muchas economías, a menos que se subvencionen adecuadamente. No podemos engañarnos. Las empresas no van a vender sus productos a países subdesarrollados o en vías de desarrollo que no puedan pagarlos. Un ejemplo es la fallida revolución de Borlaug, que no ha podido ponerse en práctica por el alto coste de la fertilización requerida. No basta que el sector público apoye la investigación básica. Para que la tecnología en ciernes tenga una amplia incidencia, para que llegue a todos y a los lugares más desfavorecidos, es imprescindible que sea subvencionada por el sector público. En asuntos de salud, alimentación y ambiente, convendría dejar a un lado la rentabilidad económica de la inversión realizada.

PRESENTAMOS A ... OVIEDO

ÁREA DE GENÉTICA, UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Dirección
Área de Genética
Departamento de Biología Funcional
Universidad de Oviedo
c/ Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo
tel.: 98 510 35 61, fax: 98 510 35 34

DOCENCIA

Licenciatura en Biología

- Citogenética (Carácter: OP; Créditos: 3 Teor., 3 Prác.)
- Genética (Carácter: TR; Créditos: 6 Teor., 5 Prác.)
- Genética de Poblaciones y Evolución (Carácter: OB; Créditos: 4 Teor., 3 Prác.)

- Genética del Comportamiento (Carácter: OP; Créditos: 3 Teor., 2 Prác.)
- Genética del Desarrollo (Carácter: OP; Créditos: 3 Teor., 2 Prác.)
- Genética Humana (Carácter: OP; Créditos: 3 Teor., 3 Prác.)
- Genética Molecular (Carácter: TR; Créditos: 4 Teor., 3 Prác.)
- Mejora Genética (Carácter: OP; Créditos: 3 Teor., 2 Prác.)
- Mutagénesis (Carácter: OP; Créditos: 3 Teor., 3 Prác.)

Licenciatura en Bioquímica

- Genética Molecular e Ingeniería Genética (Carácter: TR; Créditos: 4 Teor., 2 Prác.)
- Toxicogenética (Carácter: OP; Créditos: 2 Teor., 1 Prác.)
- Genética (Carácter: OB; Créditos: 4 Teor., 2 Prác.)
- Evolución Molecular (Carácter: OP; Créditos: 2 Teor., 1 Prác.)

Licenciatura en Medicina

- Genética Humana (Carácter: TR; Créditos: 5 Teor., 5 Prác.)
- Bases del Análisis Genético (Carácter: OP; Créditos: 1 Teor., 2 Prác.)

Diplomatura en Enfermería

- Fundamentos de Genética (Carácter: OP; Créditos: 1 Teor., 4 Prác.)

INVESTIGACIÓN

GRUPO DE GENÉTICA ACUÍCOLA

jafsp@sauron.quimica.uniovi.es

Componentes del grupo:

José Antonio Sánchez Prado (Prof. Titular U.)
 Gloria Blanco Lizana (Prof. Asociado)
 Emilia Vázquez Menéndez (Prof. Asociado)
 Dolores Ramos Sánchez (Contratada, Doctoranda)
 Elena Cagigas Pacheco (Becaria U.O., Doctoranda)
 Agustín Fernández Fernández (Doctorando)
 Miguel Corujo Corteguera (Doctorando)
 Cristina Alonso Montes (Estudiante)
 Marta García González (Estudiante)

Líneas de trabajo

- Evaluación genética de stocks reproductores de peces
- Utilización de marcadores moleculares para el diseño de programas de mejora genética de especies cultivadas de peces
- Mejora y conservación de recursos genéticos en poblaciones naturales de peces

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGICYT PB94-1348: Utilización de la manipulación cromosómica y técnicas moleculares en la mejora genética del rodaballo.
- DF/95-216-2: Ploidía inducida en especies acuáticas.
- UE: Aplicaciones prácticas de los marcadores microsatélites en salmón atlántico.
- Gobierno Foral de Navarra: Caracterización genética de las poblaciones piscícolas de los ríos navarros.

- Servicio Territorial de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio de León, junta de Castilla y León: Estudio de la caracterización genética de las líneas existentes en el centro piscícola experimental de Vegas del Condado, León.
- Departamento de Agricultura y Espacios Naturales. Diputación Foral de Guipúzcoa: Caracterización genética de las poblaciones de trucha de los ríos guipuzcoanos.

Publicaciones relevantes

- Sánchez, J.A.; Blanco, G. & Vázquez, E. (1993). Genetic status of Atlantic salmon in Asturian rivers (northern Spain). En: Genetic Conservation of Salmonids Fish. pp. 219-225. Cloud, J.G. y Thorgard, G. (Editores). Plenum Publishing Co.
- Sánchez, J.A.; Clabby, C.; Ramos, M.D.; Blanco, G.; Flavin, F.; Vázquez, E. & Powell, R. (1996). Protein and microsatellite single locus variability in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Heredity* 77:423-432
- Faundez, V.; Blanco, G.; Vázquez, E. y Sánchez, J.A. (1997) Allozyme variability in brown trout, *Salmo trutta*, in Chile. *Freshwater Biology* 37:507-514
- Blanco, G.; Cagigas, E.; Vázquez, E. y Sánchez, J.A. (1998) Genetic impact of introduced domesticated strains on Spanish native populations of brown trout (*Salmo trutta*) En: Stocking and Introduction of Fish. pp371-381. I.Cows (De.). Blackweel. Londres
- Blanco, G.; Presa, P.; Vázquez, E. y Sánchez, J.A. (1998) Allozyme heterozygosity and development in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Fish Physiology and Biochemistry*. En prensa

GRUPO DE GENÉTICA DE ESPECIES PISCÍCOLAS

egv@sauron.quimica.uniovi.es

Componentes del grupo:

Eva García Vázquez (Prof. Titular U.)
 Jorge I. Izquierdo Gutiérrez (Prof. Asociado)
 Ana Rosa Linde Arias (Prof. Contratada, Dra.)
 Paloma Morán Martínez (Becaria Postdoctoral FPI)
 Juliana Pérez Suárez (Becaria Consejería Agricultura, Doctoranda)
 José Luis Martínez Fernández (Becario Consejería Agricultura, Doctorando)
 Sonia Sánchez Galán (Becaria FICYT, Doctoranda)
 Fernando Ayllón Gómez (Becario MAPFRE, Doctorando)

Líneas de trabajo:

- Elaboración de mapas genéticos en salmónidos.
- Genética de poblaciones de especies piscícolas.
- Desarrollo de bioindicadores de contaminación en especies fluviales.

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGICYT PB94-1327: Elaboración de mapas físicos comparativos en Salmonidos e integración con el mapa genético mediante la utilización de familias génicas y microsatélites.
- FICYT: Efecto de la contaminación de poblaciones piscícolas de la red fluvial asturiana: cuantificación de metales pesados y desarrollo de bioindicadores.

- DGICYT HA1996-0094 (Acción Integrada Hispano-Alemana): La metalotioneína como bioindicador de contaminación por metales pesados en ecosistemas fluviales.
- DGICYT HP1997-0010 (Acción Integrada Hispano-Portuguesa): Poblaciones ancestrales de trucha común de la vertiente Atlántica europea: efecto de la latitud en su composición genética.
- DGICYT HF1997-0215 (Acción Integrada Hispano-Francesa): Evaluación de estrategias de reproducción y éxito reproductor de salmónidos mediante análisis genético de paternidades.
- Consejería de Medio Ambiente y Urbanismo del Principado de Asturias, Consejería de Agricultura de Asturias: Sexado de los salmones capturados durante la temporada de pesca en los ríos asturianos; determinación genética de los stocks de trucha empleados en repoblación; recuento de frezaderos de salmón en ríos asturianos.
- Consejería de Agricultura y Pesca del Principado de Asturias (Servicio de Conservación de la Naturaleza y Espacios Protegidos): Distribución espacio-temporal del salmón Atlántico en los ríos asturianos.

Publicaciones relevantes

- Martínez J.L., Morán P., García-Vázquez E., Pendas A.M. (1996). Chromosomal localization of the major and SSrRNA genes in the European eel (*Anguilla anguilla*) *Cytogenet. Cell Genet.* **73**: 149-152.
- Morán P., Pendas A.M., Beall E., García-Vázquez E. (1996). Genetic assessment of the reproductive success of Atlantic salmon precocious parr by means of VNTR loci. *Heredity* **77**: 655-660.
- Pérez J., Morán P., Pendas A. M., García-Vázquez E. (1997) Applications of single-locus minisatellite DNA probes to the study of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) population genetics *J. Hered.* **88**(1): 79-82.
- Sánchez-Galán S., Linde A. R., Izquierdo J. L., García-Vázquez E. (1998) Micronuclei and fluctuating asymmetry in brown trout (*Salmo trutta*): complementary methods to biomonitor in situ freshwater ecosystems *Mutation Res.* 2559. En prensa.

GRUPO DE GENÉTICA EVOLUTIVA

pcg@sauron.quimica.uniovi

Componentes del grupo:

Pelayo Casares Guillem (Prof. Titular U.)

M^a del Carmen Carracedo Cabanas (Prof. Titular U.)

Rafael Piñeiro Belloso (Prof. Asociado)

Asenjo Ferreiro, Ana (Doctoranda)

Rodríguez Martínez, David (Doctorando)

Suárez Fernández, Carmen (Doctoranda)

Suárez Prendes, Amelia (Doctoranda)

Líneas de trabajo

- Estudio de factores implicados en el reconocimiento de especie en *Drosophila*.
- Localización de genes responsables del aislamiento pre y postzigótico en el grupo *melanogaster*.

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGICYT DG-94-PB-1347: Caracterización de sistemas genéticos involucrados en el proceso de reconocimiento de especie y en la aparición del aislamiento reproductivo en *Drosophila*.

Publicaciones relevantes

- Carracedo M.C., Piñeiro R., Casares P. (1995). A chromosomal substitution analysis of receptivity and sexual isolation in *Drosophila melanogaster* females. *Heredity* **75**: 541-546.
- Jamart J. A., Casares P., Carracedo M. C., Piñeiro R. (1995). Consequences of homo- and heterospecific rapid remating in the fitness of *Drosophila melanogaster* females. *J. Insect. Physiol.* **41**:1019-1026.
- Carracedo M. C., Asenjo A. and Casares P. (1998). Inheritance mode of *Drosophila simulans* female mating propensity with *D. melanogaster* males. *J. of Heredity* **89**: 101-104.
- Carracedo M. C., Suárez A., Asenjo A. and Casares P. (1998). Genetics of hybridization between *Drosophila simulans* females and *D. melanogaster* males. *Heredity* **80**: 17-24.
- Casares P., Carracedo M. C., del Río B., Piñeiro R., García-Flórez L. and Barros A. R. (1998). Disentangling the effects of mating propensity and mating choice in *Drosophila*. *Evolution* **52**: 126-133.

GRUPO DE GENÉTICA DE POBLACIONES I

ads@sauron.quimica.uniovi.es

jalbornoza@sauron.quimica.uniovi.es

Componentes del grupo:

Jesús Albornoz Pons (Prof. Titular U.)

Ana Domínguez Sanjurjo (Prof. Titular U.)

Trinidad Pérez Méndez (Becaria U.O., Doctoranda)

Líneas de trabajo:

- Elementos transponibles en *Drosophila*. Tasas de transposición. Efectos sobre caracteres cuantitativos.
- Marcadores moleculares en mamíferos. Aplicación al estudio de poblaciones naturales. Pruebas de identidad y de paternidad en animales domésticos.

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGICYT, PB-94-1345-A: Genética de poblaciones de los elementos transponibles: Independencia entre familias, efectos en la eficacia biológica y en caracteres cuantitativos. (I. Principal: Jesús Albornoz Pons)
- Empresa Asturiana de Servicios Agrarios S.A. (EASA): Control de autenticidad de la carne de Asturias mediante huella dactilar de ADN. (I. Principal: Ana Domínguez Sanjurjo)

Publicaciones relevantes

- Santiago E., Albornoz J., Domínguez A., Toro M.A., López-Fanjul C. (1992). The distribution of effects of spontaneous mutations on quantitative traits and fitness in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **132**: 771-781.
- Albornoz J., Domínguez A. (1994). Inversion polymorphism and accumulation of lethals in selected lines of *Drosophila melanogaster*. *Heredity* **73**: 92-97.

- Domínguez A., Albornoz J. (1996). Rates of movement of transposable elements in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Gen. Genet.* **251**:130-139.
- Pérez T., Albornoz J., García-Vázquez E., Domínguez A. (1996). Application of DNA fingerprinting to population study of chamois (*Rupicapra rupicapra*). *Biochem. Genet.* **34**: 313-320.
- Pérez T., Albornoz J., Domínguez A. (1998). An evaluation of *RAPD* fragment reproducibility and nature. *Mol. Ecol.* (En prensa).

GRUPO DE GENÉTICA DE POBLACIONES II

esr@sauron.quimica.uniovi.es

Componentes del grupo:

Enrique Santiago Rubio (Prof. Titular U.)

Líneas de trabajo

- Predicción de la heterocigosidad media y proporción de sitios segregantes.
- Diseño estrategias para reducir la consanguinidad en procesos de selección artificial y en sistemas de conservacionismo de especies.

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGE-95-PB-0909-C0202: "Variación mutacional espontánea de los componentes de eficacia biológica"

Publicaciones relevantes:

- Grundy B., Caballero A., Santiago E., Hill W.G. (1994). A note on using biased parameter values and non-random mating to reduce rates of inbreeding in selection programmes. *Anim. Prod.* **59**:465-468.
- Santiago E., Caballero A. (1995). Effective size of populations under selection. *Genetics* **139**:1013-1030.
- Caballero A., Santiago E., Toro M.A. (1996). Systems of mating to reduce inbreeding in selected populations. *Animal Science* **62**:431-442.
- Santiago E. (1998). Linkage and the maintenance of variation for quantitative traits by mutation-selection balance: an infinitesimal model. *Genet. Res. Camb.* **71**: 84-89.
- Santiago E., Caballero A. (1998). Effective size of linked neutral loci in populations under directional selection. *Genetics* (en prensa).

GRUPO DE GENÉTICA Y CITOGENÉTICA DE PLANTAS

giraldez@sauron.quimica.uniovi.es

Componentes del grupo:

Ramón Giraldez Ceballos-Escalera (Catedrático U.)
 Agustín Roca Martínez (Prof. Titular U.)
 Francisco Lacalle Arias (Prof. E.S., Doctorando)
 Pilar Garre Rubio (Becaria U.O., Doctoranda)
 Belén Méndez de Vigo Somolinos (Becaria FICYT, Doctoranda)

Líneas de trabajo:

- Utilización de marcadores moleculares en la introducción de genes de resistencia a Antracnosis y BCMV en la variedad de judía "Taba asturiana" (*Phaseolus vulgaris*).
- Saturación de translocaciones en el cromosoma 1R de centeno (*Secale cereale*).

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- INIA (SC95-004-C5-3) Mejora genética de la resistencia a enfermedades, selección por calidad y bases técnicas para la certificación de las judías-grano españolas.
- CICYT (AGF97-0915) Utilización de marcadores moleculares para la mejora genética de la faba Granja Asturiana.
- SV-PA-95-009 Acuerdo de colaboración entre el Principado de Asturias y la Universidad de Oviedo para la disponibilidad de medios humanos y materiales en el Programa de Investigación a desarrollar en faba granja asturiana

Publicaciones relevantes

- Álvarez E., Alonso-Blanco C., Roca A., Goicoechea P.G., Giraldez R. (1994). Physical mapping of translocation breakpoints in rye by means of synaptonemal complex analysis. *Theor. Appl. Genet.* **89**: 33-41.
- Alonso-Blanco C., Pendás AM, García-Suarez R, Roca A., Goicoechea P.G., Giraldez R. (1994). Physical mapping of 55 rDNA reveals a new locus on 3R and unexpected complexity in a rye translocation used in chromosome mapping. *Chromosoma* **103**: 331-337.
- García-Suárez R., Alonso-Blanco C., Fernández-Carvajal M.C., Fernández-Prieto J.A., Roca A., Giraldez R. (1997). The diversity and systematics of *Deschampsia Beauv.* sensu lato, inferred from karyotypes, protein electrophoresis, total genomic DNA hybridization and chloroplast DNA analysis. *Pl. Syst. Evol.* **205**:99-110.
- Álvarez E., Alonso-Blanco C., García Suárez R., Ferreira J.J., Roca A., Giraldez R. (1997). A strategy for detecting chromosome-specific rearrangements in rye. *Genome* **40**: 451-457.

GRUPO DE MUTAGÉNESIS AMBIENTAL

mac@sauron.quimica.uniovi.es

Componentes del grupo:

Miguel Ángel Comendador García (Catedrático U.)
 Luisa María Sierra Zapico (Prof. Titular U.)
 José Antonio Ferreiro Ríos (Dr. Colaborador)
 Luis Tosa Peláez (Doctorando)
 Lidia Álvarez Fernández (Becaria FPI, Doctoranda)
 Nancy Díaz-Valdés Farray (Becaria FICYT, Doctoranda)
 Andrés Rodríguez Cea (Doctorando)
 Julia Hernando Gastañares (Becaria Col. MEC)

Líneas de trabajo:

- Mecanismos de mutagenicidad e influencia de sistemas de reparación en *Drosophila melanogaster*.

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGES PB95/1043: Efectos mutagénicos de etilnitrosourea, dietilsulfato y hexametilfosforamida en oocitos y oogonias de *Drosophila melanogaster*.

Publicaciones relevantes

- Aguirrezabalaga I., Nivard M.J.M., Comendador M.A. (1995). Hexamethylphosphoramide predominantly induces intra-locus and multilocus deletions in male germ cells of *Drosophila*. *Genetics* **139**: 649-658.
- Aguirrezabalaga L., Sierra L.M., Comendador M.A. (1995). The hypermutability conferred by the *mus308* mutation of *Drosophila* is not specific for cross-linking agents. *Mutat. Res.* **336**: 243-250.
- Ferreiro J.A., Consuegra S., Sierra L.M., Comendador M.A. (1997). Is the *white-ivory* assay of *Drosophila melanogaster* a useful tool in Genetic Toxicology?. *Environ. Mol. Mutagen.* **29**: 406-417.
- Tosal L., Comendador M.A., Sierra L.M. (1998). N-Ethyl-N-nitrosourea predominantly induces mutations at AT base pairs in pre-meiotic germ cells of *Drosophila* males. *Mutagenesis*, en prensa.
- Ferreiro J.A., Sierra L.M., Comendador M.A. *white-ivory* assay under deficient repair conditions. *Environ. Mol.*

Componentes del grupo

- Esther Alcorta Azcue (Prof. Titular U.)
- MI Jesús Charro Marbán (Becaria F.P.I., Doctoranda)
- José Fernando Martín López (Becario U.O., Doctorando)

Líneas de trabajo:

- Neurogenética de la olfacción en *Drosophila*.
- Descripción de genes implicados en el funcionamiento de la recepción olfatoria.
- Codificación de la información olfatoria deducida por disección genética.

Proyectos o Contratos en curso con financiación específica:

- DGICYT PB94-1344 (1995-1998). Codificación espacial de la información olfatoria captada a nivel de neurona de primer orden en *Drosophila melanogaster*.

Publicaciones relevantes

- Alcorta E., (1991) Characterization of the Electroantennogram in *Drosophila melanogaster* and its use for identifying olfactory capture and transduction mutants. *J. Neurophysiol.* **65**: 702-714.
- Woodard C., Alcorta E., Carlson J.R., (1992) The *rdgB* gene of *Drosophila*: A link between vision and olfaction. *J. Neurogenetics* **8**: 17-31.
- Charro M.J., E. Alcorta (1994). Quantifying relative importance of maxillary palp information on the olfactory behavior of *Drosophila melanogaster*. *J. Comp. Physiol. A* **175**: 761-766.

GRUPO DE NEUROGENETICA

eea@sauron.quimica.uniovi.es

RESÚMENES

EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Resúmenes de algunas de las ponencias presentadas en la sesión científica de Lérida, febrero 1998, sobre "Avances en Neurogenética"

DE LOS GENES AL COMPORTAMIENTO: LA OFERTA DE *DROSOPHILA*

Alberto Ferrús
(CSIC Madrid)

El sistema nervioso es el tejido en el que la conectividad celular adquiere su pleno significado biológico. Por esta razón, las aproximaciones experimentales al estudio del comportamiento deben preservar la integridad del sistema in vivo. Para ilustrar estos principios generales, se presentarán dos

tipos de manipulaciones factibles en *Drosophila* y que tienen por finalidad responder a ciertas preguntas elementales del desarrollo del sistema nervioso y el comportamiento.

El primer tipo de diseño experimental lo constituye el uso de la mutación *gigas* (*gig*) en individuos mosaicos. Se trata de una mutación que provoca un aumento del tamaño celular al término del programa mitótico. El uso instrumental de esta mutación ha permitido abordar el problema de la determinación del número de sinapsis que establecen dos células tras el contacto. Se ha estudiado este asunto en el sistema celular retina-ganglio óptico, en los mecanosensores y en el sistema

olfativo. Uno de los efectos estructurales de estos mosaicos es el aumento en un 300% del número de sinapsis. Esa modificación ocasiona cambios comportamentales en el fototropismo, el reflejo de limpieza y, aparentemente, en la percepción olfativa.

El segundo tipo de diseño experimental consiste en la utilización del sistema de expresión ectópica de genes modificados mediante el sistema *GAL4* bajo el control de enhancers específicos de posición. En el momento actual se han caracterizado varias propiedades generales de este tipo de enhancers. Aquellos que manifiestan una expresión diferencial en los glomérulos olfativos están siendo utilizados para modificar estructu-

ral o funcionalmente subgrupos específicos de células sensoriales e interneuronas. En estos casos, se estudia las consecuencias funcionales en la percepción de diversos olores.

IMPLICACIÓN DE LOS GENES *OTX2* Y *EN2* EN LA ORGANIZACIÓN SEGMENTARIA DE LA REGIÓN MESO-ISTMO-CEREBELOSA

Rosa-Magda Alvarado-Mallart
(I. N. S. E. R. M. U. 106 . PARIS)

Desde las primeras fases de la neurulación, el tubo neural de vertebrados aparece subdividido rostro-caudalmente en una serie de vesículas que marcan los esbozos de las grandes subdivisiones del encéfalo adulto: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Estas tres vesículas fundamentales van a subdividirse a su vez en otros segmentos, denominados neurómeros por los embriólogos clásicos. El análisis de diversos factores de transcripción de vertebrados, homólogos de aquellos implicados en la especificación segmentaria de la *Drosophila*, han venido a apoyar la visión neuromérica de la especificación neural. Por otro lado, experimentos realizados con quimeras pollo/codorniz mostraron que: i) en el embrión de aves de 10 somitas, el esbozo cerebeloso se encuentra localizado a caballo de la constricción que separa las vesículas mesencefálica y primera rhombencefálica, vesícula también llamada metencefálica (Martínez & AlvaradoMallart, 1989) y ii) a nivel de la constricción meso-metencefálica (o constricción ístmica), se encuentra un centro organizador capaz de inducir una nueva región meso-istmo-cerebelosa, cuando transplantada ectópicamente a nivel del prosencéfalo (Martínez, Wassef & Alvarado-Mallart, 1991). En los segmentos meso-metencefálicos se ha descrito la expresión de un gran número de genes, factores de transcripción o de señalización.

Nosotros nos hemos interesado principalmente a dos factores de transcripción, el gen *En2*, cuya expresión, en gradiente, se extiende

a ambos lados de la constricción ístmica, y el gen *Otx2*, cuya expresión abarca las vesículas prosencefálica y mesencefálica, y presenta límites netos. En esta charla describiré una serie de experimentos, usando de nuevo el marcador pollo/codorniz, dirigidos a comprender como a partir de las vesícula mesencefálica y metencefálica van a individualizarse el esbozo cerebeloso y el de los núcleos del mesencéfalo.

Transplantes homotópicos de pequeñas porciones del epitelio neural entre los embriones de pollo y de codorniz, muestran que el límite caudal de *Otx2* coincide, a partir del estadio de 10 somitas, con el límite caudal del esbozo mesencefálico, lo que permite proponer una nueva nomenclatura de la región meso-metencefálica, en esa fase temprana del desarrollo. Transplantes ectópicos: i) de la constricción ístmica a nivel prosencefálico o ii) de diversas porciones del prosencéfalo hacia la constricción ístmica, han permitido analizar: i) la extensión de la región competente para expresar el gen *En2* y para desarrollar un fenotipo mesencefálico y/o cerebeloso, ii) el papel de los límites interneurómicos en la especificación neural y iii) en qué condiciones se obtiene un fenotipo mesencefálico o cerebeloso en la región inducida. Los resultados obtenidos, de acuerdo con otros de la literatura, sugieren que aunque el *FGF8*, que se expresa también a nivel de la constricción ístmica, parece estar implicado en la especificación mesencefálica, otro factor de señalización, muy probablemente presente también en esa región, debe ser responsable de la especificación cerebelosa.

EXPRESIÓN GÉNICA Y ORGANIZACIÓN MORFOLÓGICA LONGITUDINAL/ TRANSVERSAL EN EL PROSÉNFALO DEL RATÓN

Luis Puelles
(Universidad de Murcia)

Uno de los resultados inesperados del progreso reciente en el campo de los genes del desarrollo neural es que, independientemente

de las consideraciones sobre sus fundamentos, los patrones de expresión de muchos genes iluminan el campo de la morfología en sus aspectos más fundamentales, tales como la organización estructural topológica del tubo neural. En efecto, los dominios de expresión suelen presentar límites bien definidos, ya sea en la zona ventricular proliferativa o en la capa del manto, donde se diferencian las diversas poblaciones neuronales. Tales límites frecuentemente resultan ser paralelos u ortogonales (transversos) al eje longitudinal del tubo neural, reflejando la disposición espacial de los procesos de compartimentación y especificación subyacentes. La correlación con determinadas poblaciones neuronales permite presumir el destino prospectivo de los diversos territorios e indagar sobre los agentes causales en su aparición y dimensionamiento (todo ello sujeto, naturalmente, a comprobación experimental). Por otra parte, algunos genes presentan un patrón de expresión que no varía esencialmente en su posición topológica a lo largo del desarrollo y presenta distribuciones comparables en diferentes vertebrados. Todo ello facilita el estudio comparado del desarrollo del sistema nervioso central y, consecuentemente, de su evolución.

En este contexto se presentarán diversos ejemplos de patrones de expresión génicos que sirven para caracterizar la constitución del prosencéfalo de vertebrados (de ratón, en particular) en columnas longitudinales (placas del suelo, basal, alar y del techo) y en compartimentos segmentarios (neurómicos) de disposición transversal. Tales observaciones moleculares confirman ciertos planteamientos previos originados en la morfología clásica. Se presentará asimismo evidencia de una posible subdivisión fundamental del prosencéfalo en una región precordal, el prosencéfalo secundario, y otra epicordal, el diencéfalo. Este tipo de análisis revela la continuidad de los patrones fundamentales morfológicos también hacia el mesencéfalo y otras partes más caudales del tubo neural.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL EN CÉLULAS NERVIOSAS

DISSECTION OF THE SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAYS OF TRKB NEUROTROPHIN RECEPTORS IN VIVO

Liliana Minichiello
(E M B L Heidelberg)

Neurotrophins signal through Trk receptors to regulate diverse effects like neuronal survival, differentiation and function. In order to elucidate the intracellular signal pathways that mediate the diverse effects of brain-derived neurotrophic

factor and Neurotrophin-4, we have introduced into the mouse germline a point mutation in the *trkB* gene, which uncouples Shc adaptor proteins from binding to TrkB. This mutation impaired the ability of TrkB ligands to promote the survival of developing sensory neurons both *in vivo* and *in vitro*. Specifically, NT-4 dependent neurons were severely affected, whereas BDNF-dependent neurons were only mildly affected. These diverse results suggest that the NT4-dependent survival of neurons

is predominantly mediated through the Shc adaptor pathway but the BDNF-induced effects are mediated by an alternative intracellular system that may be largely independent of the Shc pathway. Contrary to the current hypothesis that components of the Shc-activated Ras/MAPK pathway mediate neuronal differentiation, *trkB/Shc* mutant mice do not show any defects in the differentiation of CNS neurons or in the function of sensory neurons that mediate innocuous touch.

PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS

BASES MOLECULARES DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: ANÁLISIS DEL GEN *SMN*

Eduardo Tizzano Ferrarí
(Hospital de Sant Pau, Barcelona)

La atrofia muscular espinal (AME o SKA) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la afectación de la motoneuronas del asta anterior de la médula espinal que cursa con debilidad proximal, simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. Se clasifican en tres grupos clínicos en base a la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución (forma tipo I o grave, tipo II o intermedia y tipo III o más leve).

El locus *SKA* está localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (Sq13) y se caracteriza por la presencia de elementos homólogos y repetidos que lo hacen particularmente inestable y los pacientes con AME tienen una frecuencia muy alta de deleciones que involucran dicha región. El gen "*survival motor neuron*" (*SMN*), clonado y caracterizado en 1995, es considerado el determinante de la enfermedad aunque su papel en la patogénesis de la misma aún no están bien establecidos (Lefebvre y col., Cell 1995). Dicho gen está duplicado, existiendo una versión centromé-

rica y otra telomérica en orientación opuesta. El gen telomérico está delecionado o interrumpido en más del 90% de los pacientes cualquiera que sea la forma clínica. En aquellos casos sin deleción homocigota, se ha detectado una mutación recurrente exclusiva de la población española, presente en el 5% de los afectados y que es una deleción de cuatro pares de bases (DelAGAC) en el exón 3 (Bussaglia y col., Nature Genet, 1995). Asimismo se han descrito otros casos individuales de mutaciones con deleciones pequeñas y mutaciones puntuales (Lefebvre y col. Cell, 1995). En cuanto a la correlación del genotipo con el fenotipo, los pacientes con la forma tipo I presentan en general, deleciones de mayor tamaño, involucrando a otros genes de la región como el *NAIP* y el *p44* (Roy y col., Cell 1995; Buriat y col., Am J Hum Genet 1996). Recientemente se ha postulado que los alelos que tuvieran deleción del gen telomérico serían comunes en los fenotipos graves mientras que los alelos con una conversión génica que involucra al gen centromérico lo serían en las formas moderadas.

Concomitantemente, el gen homólogo al *SMN* en ratones ha sido recientemente caracterizado, indicando que no está duplicado sino en una sola copia y experimentos para lograr el ratón "knock out"

demuestran que la interrupción del gen *SMN* murino ocasiona muerte celular masiva en el período embrionario (Schrank y col., PNAS 1997).

El análisis por hibridación *in situ* del transcrito *SMN* en las células y tejidos humanos involucrados en la enfermedad, indica una expresión selectiva en las neuronas motoras del asta anterior. Asimismo se halló expresión en las pequeñas neuronas sensitivas del asta posterior y ganglios de las raíces dorsales. Estos niveles se detectaron desde el desarrollo fetal, indicando que la disfunción del *SMN* en este período ya contribuiría a la degeneración de la motoneurona. Análisis de otras estructuras como bulbo, cerebro y cerebelo también indican expresión en neuronas específicas como las de la oliva bulbar, las células piramidales y las células de Purkinje respectivamente.

La proteína que codifica el gen no presenta homología con las hasta hoy día conocidas y su peso molecular estimado es de 32kD. Su inmunolocalización nuclear como corpúsculos espiralados en células HeLa indica que podría cumplir funciones en la transcripción del RNA (Liu y Dreyfuss, EMBO 1996) asociada a proteínas de la reacción del "splicing" (Liu y col., Cell 1997).

LOS GENES DE LAS PRESENLINAS Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Gemma Marfany
(Universitat de Barcelona)

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en humanos. Si bien la etiología de esta alteración neurodegenerativa es muy compleja, se conocen diversos factores genéticos que la causan, así como otros factores de susceptibilidad implicados en el desarrollo de la patología. Hasta el momento se han descrito tres genes responsables de algunas formas familiares con herencia autosómica dominante (FAD): el gen precursor de la proteína amiloide (APP) y dos genes que pertenecen a la misma familia génica, las presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2, respectivamente).

Una de las características clínicas más destacables en el cerebro del afecto de Alzheimer es la aparición de las placas seniles. El componente principal de estas placas es la proteína amiloide A β 4, uno de los productos proteolíticos que se originan a partir del precursor APP. Mutaciones en este gen determinan un incremento en la producción de esta forma proteolítica, la cual es más resistente a las proteasas y por tanto, se acumula en depósitos que formarían las placas seniles. El papel de las presenilinas en la etiología de la enfermedad no está todavía claro, pero hay evidencias claras de que mutaciones en estos genes también favorecerían la producción del fragmento A β 4. Las presenilinas son proteínas transmembrana (con 8 dominios transmembrana) que están ancladas en el retículo endoplasmático y en el complejo de Golgi y parecen estar implicadas en el transporte de proteínas en la célula.

Una de las fuentes principales de información sobre la función de genes humanos es la caracterización de los genes homólogos en organismos modelo, como por ejemplo ratón, *Drosophila* o levadura. La aplicación del análisis genético en *Drosophila* ha permitido revelar y entender procesos muy

conservados evolutivamente, como las vías de transducción de señales y mecanismos esenciales del desarrollo. Recientemente, se ha descrito un gen homólogo a las presenilinas en *Caenorhabditis elegans*, con una estructura y función aparentemente muy conservadas. Este gen, denominado *sel-12*, se descubrió como gen supresor de *lin-12*, el homólogo de *Notch* en *C. elegans*. Estos resultados sugieren que las presenilinas tendrían otras funciones además de las implicadas en la patología de Alzheimer, como esta posible función en la vía de transducción de señales de *Notch*, un gen implicado en numerosos procesos de desarro

Una de las fuentes de información sobre la función de genes humanos son los genes homólogos en organismos modelo

llo, como la decisión del destino y diferenciación celulares.

Es lógico pensar que también existe un homólogo de las presenilinas en *Drosophila*, ya que *Drosophila* tiene un parentesco filogenético más cercano a los vertebrados que los nemátodos, *Notch* está principalmente caracterizado en este organismo y además, se ha aislado previamente una proteína homóloga a APP, la llamada APPL. *Drosophila* es un buen modelo para el análisis genético y funcional de genes humanos, de hecho ya se ha utilizado con éxito en numerosos casos. Las ventajas como organismo fácil de mantener y manipular son obvias pero además existen

colecciones disponibles exhaustivas de mutantes, la obtención de transgénicos es relativamente sencilla y el análisis genómico se ve favorecido por su medida y organización génica (número y tamaño reducido de los intrones, ausencia de DNA altamente repetido). Por otra parte, muchas de las funciones génicas duplicadas en los mamíferos se encuentran en *Drosophila* representadas por un único gen.

Drosophila posee un único gen homólogo a las presenilinas, gen que hemos bautizado como *PS-D* (presenilina de *Drosophila*). La homología entre las presenilinas descritas a nivel aminoacídico es muy elevada (alrededor del 50%). Esta conservación de residuos es mayor en las regiones transmembrana y menor en los "loops" hidrofílicos. Notablemente, hemos obtenido evidencias de que existe un "splicing" alternativo, un dato interesante ya que los dos genes humanos presentan varias isoformas originadas por este mismo proceso. Su implicación en la funcionalidad de la proteína es, hasta el momento desconocida. De hecho, muchas preguntas están todavía sin respuesta, como: ¿cuál es la función biológica de las presenilinas?, ¿cómo se regula esta función?, ¿por qué existen diversas isoformas?, si se trata realmente de una proteína de transporte ¿con qué proteínas interacciona o transporta? ¿qué relación existe entre las presenilinas, el precursor APP y el péptido amiloide? ¿qué relación existe entre las presenilinas y la función de *Notch*?

La respuesta a estas y otras preguntas procederá tanto del estudio de enfermos humanos cuanto de modelos animales, como *Drosophila*, organismos que son manipulables y analizables genéticamente. La integración de la información obtenida permitirá dilucidar los procesos biológicos en los que están implicadas las presenilinas, entender al menos algunos de las causas determinantes de la enfermedad de Alzheimer, así como proponer nuevos genes candidatos responsables de otras alteraciones, tanto heredables como no, relacionadas con esta enfermedad.

BLOC DE NOTAS

Computational Genomics, Cold Spring Harbor, NY, USA, 7-12 November 1998 (CSH Laboratory, E-mail: meetings@cshl.org, Tel:+1-516367-8346, Fax: +1-516-367-8845)

1998 Hanson Symposium: From Genes to Therapeutics Adelaide, Australia, 9-12 November, 1998 (plevin@camtech.net.au)

Endogenous Sources of Mutations; Ft. Myers, FL, 11-15 November 1998 (webmaster@aacr.org; http://www.aacr.org)

Genetic Analysis of Behaviour, London Zoo, Regents Park, London, 3-4 December 1998 (Dr Mike Ritchie 01334 463495 email mgr@standrews.ac.uk)

Pacific Symp. on Biocomputing; Big Island, Hawaii, 4-9 January 1999 (L. Hunter, 301/496-9303; Fax: -0673; hunter@nlm.nih.gov)

6th Joint Clinical Genetics Meeting of the Ameri-

can College of Medical Genetics and the March of Dimes Birth Defects Foundation, Fort Lauderdale, Florida, USA, 19-21 March 1999 (E-mail: mgross@genetics.faseb.org)

Genetics Of Growth And Cell Division 1999 Spring Meeting, Warwick, 24-26 March 1999

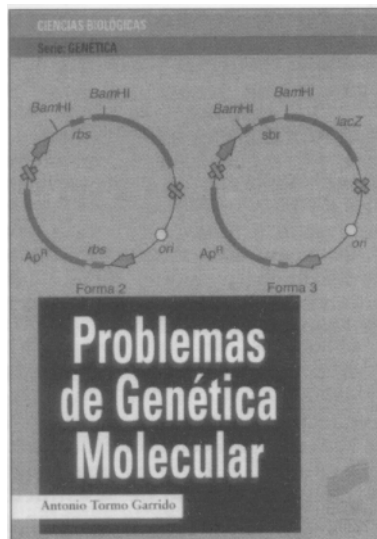
9th European Congress on Biotechnology (EFB), Brussels, Belgique, 11(12)-15 July, 1999 (Marcel Hofman, Fax: +32/2/767.21.91.E-mail: ecb9.orcom@skynet.be) together with the Exhibition of Biotop 99 (http://www.bitf.be, email: fib@ips.be)

2nd European Physiological Congress, Pisa, Italy, 20-26 September 1999 (Prof. Francesco Cinelli, Tel: +39-5023054, Fax: +39-5049694, E-mail: cinelli@discat.unipi.it)

Drosophila 1999 Autumn Meeting, London, 12 November 1999.

LIBROS

PROBLEMAS DE GENÉTICA MOLECULAR



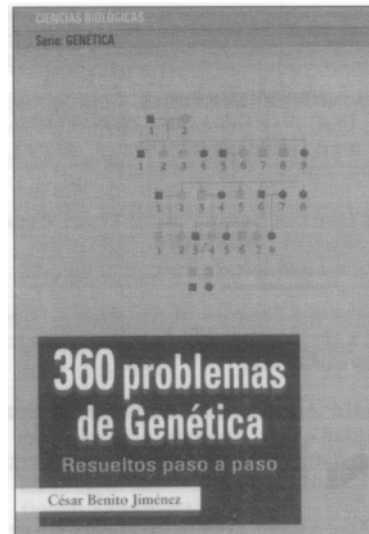
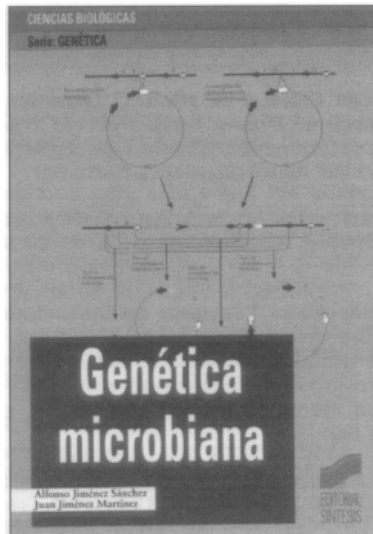
Recientemente la Editorial Síntesis ha publicado un libro de Problemas de Genética Molecular escrito por el Profesor Antonio Tormo Garrido del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid. Este libro en mi opinión viene a llenar una laguna en la docencia de esta asignatura, ya que se trata de un libro especializado en el planteamiento y

resolución de problemas. No existen libros especializados en esta materia y, además, el planteamiento de los problemas se realiza utilizando abordajes experimentales. El libro es bastante completo, ya que contiene desde problemas sencillos hasta problemas complicados con planteamientos experimentales complejos. Una gran parte de los problemas están basados en organismos procarióticos, probablemente debido a la especialización del autor en este tema. Sin embargo, este pequeño sesgo no afecta para nada al desarrollo y al objetivo del libro, ya que el principal punto fuerte de esta publicación es el tratar de desarrollar en los alumnos una manera de pensar y razonar científica y experimental.

Por todas estas causas, creo que el libro publicado por el Dr. Antonio Tormo es un punto sólido de apoyo para la docencia de la asignatura de Genética Molecular y, en mi opinión, creo que debería incluirse en la lista de libros recomendados a los alumnos que cursan esta asignatura en las distintas Facultades del país.

GENÉTICA MICROBIANA

Es un libro que ha sido escrito pensando en los alumnos, por tanto, tiene un enfoque eminentemente didáctico. Presenta los procesos microbianos de mayor relevancia y actualidad, así como las herramientas que la Genética ha desarrollado en los microorganismos para descifrar la función de los genes y su diversidad, y mostrar cómo los microbios y el ser humano compartimos los mismos mecanismos moleculares



y celulares y usamos proteínas equivalentes para muchos procesos elementales de la vida. Contiene gran cantidad de esquemas, tablas, fotografías y recuadros con información adicional que contribuyen de una forma clara al mejor entendimiento de la materia.

El libro se ha estructurado de menor a mayor complejidad y consta de 21 capítulos agrupados en seis áreas:

- I.- La diversidad microbiana
- II.- El ciclo del material hereditario
- III.- Estructura y función de los genes
- IV.- Mutación
- V.- Análisis Genético en bacterias
- VI.- Análisis Genético en levaduras y otros hongos

En mi opinión, este libro es una herramienta más a nuestro alcance que facilita la docencia de la GENÉTICA MICROBIANA, estando escrito de forma muy didáctica. Por tanto, además de felicitar a los autores del libro, creo que esta nueva aportación de Alfonso Jiménez Sánchez y de Juan Jiménez Martínez a la enseñanza de la Genética debe incluirse en la lista de libros recomendados a los alumnos de las diferentes Facultades de Biología del país.

360 PROBLEMAS DE GENÉTICA RESUELTOS PASO A PASO

La editorial Síntesis editó el año pasado este libro sobre problemas de Genética general titulado cuyo autor es César Benito Jiménez (Profesor Titular de Genética de la UCM). Este libro fue el primero de la serie de Genética que ha comenzado a publicar dicha editorial. Dicho libro se publicó con cierto retraso y no estuvo disponible hasta Noviembre o Diciembre de 1997 en la mayoría de las librerías. Por tal motivo, el libro no ha tenido todavía una gran difusión entre los

alumnos y en las distintas facultades del país.

El libro es un compendio de aplicaciones concretas de las enseñanzas teóricas recibidas durante un curso de Genética general. La mayoría de estas aplicaciones han sido pensadas para profundizar en los conceptos fundamentales de la ciencia Genética. En mi opinión, este libro es una buena herramienta que facilita la docencia de la Genética, y en él se ha procurado introducir todos los pasos y razonamientos necesarios para resolver los problemas. Por tanto, creo que puede figurar en la lista de libros recomendados a los alumnos de las diferentes Facultades de Biología del país.

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA

La Biología Molecular ha supuesto una revolución en los métodos de detección, diagnóstico, investigación y tratamiento de las enfermedades. Pero a pesar de que la Biología Molecular está modificando la práctica de la Medicina, esta materia resulta todavía para muchos médicos difícil e inaccesible. Biología Molecular en Medicina constituye una excelente guía que facilita la comprensión de los conceptos y el lenguaje propios de la Biología Molecular, así como su aplicación práctica en Medicina. El libro es una magnífica introducción acerca tanto de la estructura y expresión génica como de la relación entre defectos genéticos y enfermedad. Los autores, T. M. Cox y J. Sinclair (traducción de J. Horacio Negrete), nos muestran cómo el conocimiento de la Biología Molecular de las enfermedades facilita su comprensión y contribuye de forma espectacular a la mejora de la salud.

La obra resultará, sin duda, de gran interés para lectores diversos, como médicos en ejercicio o estudiantes avanzados, investigadores que deseen ampliar sus conocimientos y estudiantes de ciencias biomédicas y Biología.

SOLICITUD DE BOLSA DE VIAJE

1. SOLICITANTE

APELLIDOS: NOMBRE:

NIF: AÑO DE NACIMIENTO:

DOMICILIO:

TITULACION: ESPECIALIDAD:

SITUACION LABORAL: Profesor Ordinario
 Profesor Contratado
 Becario
 Otros

BANCO O CAJA DE AHORROS: N° CUENTA (diez dígitos):

2. CENTRO DE DESTINO O LUGAR DE REUNIÓN

INSTITUCION:

CENTRO:

DEPT./SERV./SECCION:

DIRECCION:

3. PROYECTO

ACTIVIDAD A REALIZAR (Máximo 100 palabras):

.....

.....

FECHA INICIO: ... / / FECHA DE FINALIZACION: . / /

El solicitante acepta las normas de la convocatoria de Bolsas de viaje de la Sociedad Española de Genética.

..... En, a de de 199

EL SOLICITANTE

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA

BASES DE LA CONVOCATORIA DE BOLSAS DE VIAJE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA

Para estimular el desarrollo de proyectos de investigación conjuntos, fomentar el intercambio de conocimientos científicos y contribuir a la formación de los investigadores, y de acuerdo con la

resolución de la Asamblea Ordinaria de socios de la SEG se convocan 12 bolsas de viaje para su desarrollo y disfrute desde junio 97 a junio 98, por una cantidad total de 600.000 pesetas.

Para ello se establecen las siguientes normas:

- 1) Convocar las 12 bolsas de viaje (BV) de acuerdo con los objetivos establecidos para realizar cortas estancias en laboratorios o centros de investigación españoles.
- 2) Las B.V. consistirán en una cantidad fija y única de 50.000 pesetas destinada a cubrir parcialmente los gastos generados.
- 3) Para la priorización de las solicitudes se tomará en consideración los siguientes aspectos:
 - a) Estudiantes pre-doctorales y post-doctorales.
 - b) Relación del tema de estudio propuesto con un proyecto en el que participa la persona o grupo de trabajo solicitante.
- 4) Podrán presentar solicitudes los socios de la SEG y todos los investigadores que realicen sus actividades en los departamentos o unidades que contribuyen al programa de B.V. (ver anexo 1).
- 5) Las solicitudes se presentarán según impreso normalizado, adjuntando la siguiente documentación:
 - a) Memoria resumida del plan de estudio o trabajo a realizar (máximo dos hojas tamaño DIN A4 a dos espacios).
 - b) Certificación del director/responsable del grupo de investigación al que esté adscrito el solicitante, avalando la conveniencia del desplazamiento.
 - c) Certificación del director/responsable del grupo receptor, aceptando al candidato.
 - d) Curriculum vitae normalizado (impreso nº 3 CICYT o equivalente)
- 6) Las solicitudes para Julio-Diciembre 97, podrán presentarse hasta el 15 de Junio y para Enero-Junio 98 hasta el 30 de Noviembre de 1997.
- 7) La documentación deberá ser enviada al Dr. Mauro Santos. Secretario de la S.E.G. (Departament de Genética i Microbiologia, Facultat de Ciències. Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona)
- 8) La evaluación de las solicitudes será realizada por dos especialistas que someterán sus conclusiones a la J. D. de la SEG, que resolverá en función del total de solicitudes presentadas.

ANEXO 1

Relación de departamentos/unidades que contribuyen al programa de Bolsas de Viaje de la Sociedad Española de Genética.

- 1 Dr. Nicolás Jouve
Unidad de Genética
Departamento de Biología Celular y Genética
Universidad de Alcalá de Henares
- 2 Dr. Alfredo Ruiz

Unitat de Genètica
Departament de Genètica i Microbiologia
Universitat Autònoma de Barcelona

- 3 Dr. Jaume Baguñá
Departament de Genètica
Universitat de Barcelona
- 4 Dra. M.J. Puertas
Departamento de Genética
Universidad Complutense de Madrid
- 5 Dr. José Ignacio Cubero
Departamento de Genética, ETSI Agrónomos
Universidad de Córdoba
- 6 Dr. José-Luis Micol
Unidad de Genética
Universidad Miguel Hernández, Elche
- 7 Dr. Alfonso Jiménez Sánchez
Unidad de Genética
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Genética
Universidad de Extremadura
- 8 Dr. Juan Pedro Martínez
Departamento de Biología Animal, Ecología y Genética
Universidad de Granada
- 9 Dr. Marcelino Pérez de la Vega
Unidad de Genética
Departamento de Ecología, Genética y Microbiología
Universidad de León
- 10 Dr. Joan Ribera
Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques
Universitat de Lleida
Rovira Roure 44, 26006 Lleida
- 11 Dra. Matilde Izaguirre
Dpto. Producció Vegetal
ETS Enginyers Agrònoms
Universitat de Lleida
Rovira Roure 177, 25198 Lleida
- 12 Dr. Francisco Murillo
Unidad de Genética Departamento de Genética y Microbiología
Universidad de Murcia
- 13 Dr. Arturo Pérez Eslava
Unidad de Genética
Departamento de Microbiología y Genética
Universidad de Salamanca
- 14 Dr. Josep Casadesus
Unidad de Genética Departamento de Genética
Universidad de Sevilla
- 15 Dr. Andrés Moya
Departament de Genètica
Universitat de València