

- año, por sólo citar tres ejemplares de esta revista, traen excelentes resúmenes de amplias partes de este tema.
- [2] F. GARCÍA MOLINER, *Revista A Distancia*, UNED, Madrid, Primavera de 1994, p. 121.
- [3] B. VINTER and C. WEISBUCH, "Quantum Semiconductor Structures", Academic Press, San Diego (1991). L. ESAKI, *Journal de Physique*, **45**, C5-3 (1984).
- [4] C. TRALLERO-GINER, R. PÉREZ-ÁLVAREZ and F. GARCÍA-MOLINER, "Long wave polar modes in semiconductor heterostructures", aceptado para publicar por la editorial Elsevier Science, Londres, 1998.
- [5] K. VON KLITZING, G. DORDA and M. PEPPER, *Physical Review Letters*, **45**:6, 494-497 (1980).
- [6] L. M. GAGGERO-SAGER, R. PÉREZ-ÁLVAREZ y Ch. B. SOMMERS, *Revista Cubana de Física*, Vol. XII, No. 2, 121-130 (1992).
- [7] L. CHICO, W. JASKÓLSKI, R. PÉREZ-ÁLVAREZ and F. GARCÍA-MOLINER, *Journal of Physics: Condensed Matter*, Vol. 5, 9069-9076 (1993).
- [8] L. CHICO, W. JASKÓLSKI, R. PÉREZ-ÁLVAREZ and F. GARCÍA-MOLINER, *Proceeding of the Workshop on Optoelectronic Materials and their Applications*, La Habana, 18-25 febrero (1993), p. 131. Editors: F. Leccabue, O. de Melo Pereira, I. Hernández Calderón. Edizioni ETS.
- [9] L. M. GAGGERO-SAGER and R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Journal of Applied Physics*, Vol. 79, No. 6, 3351-3353 (1996).
- [10] L. M. GAGGERO-SAGER and R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Physica Status Solidi (b)*, Vol. 197, No. 1, 105-109 (1996).
- [11] L. M. GAGGERO-SAGER and R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Proceedings of the 5th Latin-american Meeting on Optics, Lasers and their Applications*, Havana, November 20-25, 1995. Edited by A. Augier, A. Oliva, L. Ponce and O. Calzadilla, pp. 172-175.
- [12] L. M. GAGGERO-SAGER and R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Proceedings of the 5th Latin-american Meeting on Optics, Lasers and their Applications*, Havana, November 20-25, 1995. Edited by A. Augier, A. Oliva, L. Ponce and O. Calzadilla, pp. 176-179.
- [13] L. M. GAGGERO-SAGER and R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Applied Physics Letter*, Vol. 70, No. 2, 212-213 (1997).
- [14] L. M. GAGGERO SAGER and R. PÉREZ ÁLVAREZ, *Proceedings of the 4th Granada Seminar on Computational Physics*, held at Granada, Spain, 9-14 September 1996, edited by Pedro L. Garrido and Joaquín Marro, pp. 302-303 (Lectures Notes in Physics. Springer).
- [15] L. M. GAGGERO-SAGER and R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Journal of Applied Physics*, Vol. 78, No. 7, 4566-4569 (1995).
- [16] J. ARRIAGA, Tesis Doctoral, Instituto de Ciencia de Materiales, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid (1992).
- [17] J. NIETO-JALIL y R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Libro de Resúmenes de las Comunicaciones a la XXV Bial de la Real Sociedad Española de Física*, Santiago de Compostela (España), 18-23 de septiembre de 1995, p. 369. Editores: Ramón Bravo Quintas y Josefa Salgado Carballo.
- [18] J. NIETO-JALIL, R. PÉREZ-ÁLVAREZ, *Physica Status Solidi (a)*, **164**, 699-708 (1997).
- [19] M. CARDONA, *Semiconductor crystals with tailor-made isotopic composition*, *Advances in Solid State Physics*, **34**, 35 (1995).
- [20] J. HALLER, *Appl. Phys.* **77**, 2857 (1995).
- [21] R. PÉREZ-ÁLVAREZ, F. DE LEÓN PÉREZ, enviado a publicar a *Physica Scripta* (1998).
- [22] N. D. MERMIN and M. SANDRA, *Physical Review Letters*, **54**, 1524 (1985).
- [23] JIAN PING LU, TAKASHI ODAGAKI and JOSEPH BIRMAN, *Physical Review*, **B33**:7, 4809-4817 (1986).
- [24] R. PÉREZ-ÁLVAREZ and C. TRALLERO-GINER, *Physica Scripta*, Vol. 56, No. 4, 407-411 (1997).

**Rolando Pérez Álvarez**  
 Universidad de La Habana. Profesor  
 Colaborador del Depto. de Física  
 de los Materiales (UNED)

## COLABORACIONES

### Priones: Un mecanismo fisicoquímico de infección

#### RESUMEN

La enfermedad de las "vacas locas" y otras encefalopatías mortales han puesto de actualidad un tipo totalmente nuevo de agente infeccioso que no es virus, bacteria, hongo ni parásito. Este nuevo agente subviral, descubierto por Stanley Prusiner, recibe el nombre de prión y existe normalmente como una proteína que es totalmente inocua, pero que puede sufrir un cambio estructural que da lugar, en definitiva, a los agentes

causales de diversas demencias en los seres humanos y animales. Como suele suceder con los descubrimientos científicos realmente fecundos, se han suscitado más preguntas que respuestas. En particular, el mecanismo del efecto destructivo de los priones sigue siendo en gran parte desconocido. Dentro de una orientación fisicoquímica básica, se han propuesto diversos modelos para la replicación de los priones, que tienen como característica fundamental el que se basan en la asociación de las moléculas que constituyen los priones, sin intervención alguna de ácidos nucleicos. En este artículo se comentan brevemente estos modelos, con la intención de conseguir una perspectiva de nuevas enfermedades que pueden sobrevenirnos, basadas en agentes patógenos estrictamente moleculares.

#### ¿QUÉ SON LOS PRIONES?

Los aspectos clínicos de diversas enfermedades degenerativas del sistema nervioso en seres humanos, principalmente encefalopatías espongiformes, son conocidos desde hace tiempo [1]. Relacionadas con ellas, existen también otras dolencias de los animales, que pueden llegar a tener considerables repercusiones económicas, como es el caso de la tristemente célebre enfermedad de las "vacas locas". En general, el desarrollo de estas enfermedades puede abarcar un número

considerable de años, pero el desenlace es casi siempre fatal. Hasta la fecha no se conoce ningún modo de curación y el agente causal ha permanecido también desconocido. Tradicionalmente, el proceso de infección se ha atribuido a algún tipo de "virus lento" [2], que ha eludido todos los esfuerzos de aislamiento e identificación. En cualquier caso, el examen de los tejidos afectados no revela la clásica inflamación que constituye la respuesta típica del sistema inmunitario ante una infección, sino una degeneración en toda regla, lo que parece sugerir que el agente causal de la enfermedad es algo que se incorpora de algún modo a la propia constitución del órgano y origina a la larga su destrucción.

Con el objetivo de caracterizar este agente patógeno, se han sometido muestras infecciosas a diversos cambios fisicoquímicos, tales como la exposición a altas temperaturas o a radiación ultravioleta, o el tratamiento con disolventes orgánicos. Estos experimentos han demostrado que aquellos cambios que afectan a los ácidos nucleicos no modifican la capacidad de infección, en tanto que aquellos cambios que afectan a las proteínas atenúan considerablemente dicha capacidad. La conclusión más obvia de estos resultados es que la infección se produce, no mediante un virus, que necesariamente habría de contener ácido nucleico, sino mediante otro agente, que contiene exclusivamente proteína. Este agente infeccioso totalmente nuevo fue puesto de manifiesto por Stanley Prusiner [3,4], quien le denominó "prión" (abreviatura de "proteinaceous infectious particle"). La hipótesis del prión ha sido muy debatida, debido sobre todo a lo heterodoxo que resultaría un proceso de multiplicación en el que no interviniesen ácidos nucleicos. En su lugar, se ha sugerido que el verdadero agente infeccioso podría ser un virus que de algún modo ha conseguido pasar desapercibido a los métodos de detección disponibles. No obstante, pese a muchas críticas, la hipótesis

del prión ha ido ganando credibilidad y, en definitiva, ha valido a Prusiner el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1997 [5].

### ¿POR QUÉ RESULTA INEFICAZ EL SISTEMA INMUNITARIO ANTE LOS PRIONES?

Es evidente que si el agente infeccioso de las encefalopatías espongiformes está constituido exclusivamente por proteínas, nos encontramos ante un mecanismo de infección totalmente desconocido hasta ahora, que plantea numerosos problemas conceptuales. En particular, hay dos problemas básicos que conviene resaltar:

a) ¿Cómo es posible la multiplicación del agente infeccioso sin que intervengan ácidos nucleicos?

b) ¿Por qué el sistema inmunitario se muestra ineficaz ante este agente infeccioso?

Estas dos cuestiones están relacionadas entre sí, ya que la multiplicación del agente infeccioso puede estar facilitada por la falta de respuesta del sistema inmunitario. La respuesta a ambas cuestiones requiere, en primer lugar, identificar el tipo de agente infeccioso y, seguidamente, postular un mecanismo de infección que resulte convincente.

La clave parece estar en que hay una proteína en las células nerviosas que puede existir en una forma normal que es inocua y en otra forma que es maligna y es la causante de la enfermedad. Químicamente, ambas formas son lo que se denomina isómeros conformacionales, o sea, especies químicas con la misma composición, pero diferente estructura espacial. En general, la barrera energética que separa a los isómeros conformacionales es pequeña, de tal suerte que entre ellos suele establecerse un equilibrio: aunque una de las formas sea la más favorecida energéticamente, existe siempre una cierta proporción de la otra. En el caso de los priones, la forma maligna tendría la

capacidad de ir desplazando progresivamente el equilibrio a su favor, mediante un mecanismo que por ahora nos es desconocido. El sistema inmunitario, pulido y puesto a punto a lo largo de millones de años de evolución, no parece capaz de discriminar adecuadamente los dos estados diferentes de esta misma molécula. La consecuencia dramática es que prospera la forma maligna, mediante un proceso que resulta relativamente lento, pero preocupante a escala humana.

### LA BÚSQUEDA DE UN MECANISMO FISICOQUÍMICO DE INFECCIÓN

Una vez admitida la hipótesis de los priones, y sin entrar en la polémica clínica de si ellos son realmente los agentes infecciosos de las encefalopatías espongiformes o si existen otros posibles agentes implicados, es evidente que su posible capacidad infecciosa plantea un problema esencialmente químico y que, como es habitual para cualquier tipo de proceso químico, surge la necesidad de postular un *mecanismo*. En general, un mecanismo es una formulación detallada de los pasos elementales que dan lugar al proceso global de una reacción química. En este caso concreto, la búsqueda de un mecanismo que dé cuenta del proceso de multiplicación de la forma maligna, y en definitiva, del desarrollo de la infección, no presenta un interés meramente teórico, sino que persigue dos objetivos tan importantes desde el punto de vista conceptual como desde el punto de vista práctico:

a) Comprender mejor cómo se produciría la infección por priones, y en especial, cómo la evolución de la infección viene condicionada por el proceso fisicoquímico subyacente.

b) Conocer los pasos elementales del proceso de infección para poder identificar cuáles son los pasos determinantes y así llegar a encontrar un medio para detener la enfermedad e incluso curarla.

Dentro de una orientación fisico-química básica, se han propuesto diversos modelos para explicar la replicación de los priones [6]. La característica común a todos ellos es que están basados en la interacción de las moléculas que constituyen los priones para dar lugar a asociaciones moleculares más o menos estables, sin intervención alguna de ácidos nucleicos. Algunos de estos modelos se esquematizan en la figura 1. A continuación, se hace una breve revisión crítica de las características de cada uno de ellos.

### I. Modelo de Prusiner

Este primer modelo tiene el aliciente de que ha sido propuesto por el propio Prusiner y colaboradores [7]. El paso crítico es la formación de un *dímero* entre la forma normal del prión, A, y la forma maligna B. Dentro de este dímero AB se induce la transformación de A en B, que da lugar al dímero B<sub>2</sub>. Éste se disocia después en 2 moléculas de B, que quedan libres para repetir la dimerización con sendas moléculas normales. En conjunto, el esquema de la reacción corresponde a una *autocatálisis lineal*, es decir, a una reacción que resulta catalizada por la formación del producto B, de tal modo que cuanto más producto se forma, tanto más se acelera la reacción. El proceso se ha descrito como una reacción en cadena, por la cual la forma maligna B llega a acumularse a niveles que provocan daños en los tejidos encefálicos.

Este modelo resulta atractivo por su sencillez, pero ha sido criticado por presentar un punto débil. El argumento puede resumirse como sigue. En el equilibrio conformacional que se establece entre A y B, la especie favorecida es la B, pero es necesario que la transformación espontánea de A en B sea muy lenta (se ha estimado mucho menor que  $10^{-22} \text{ s}^{-1}$ ), ya que de lo contrario B podría propagarse espontáneamente sin necesidad de infección. No obstante, de algún modo la formación del dímero tiene que acelerar muchísimo la transformación de A

en B (en un factor de más de  $10^{15}$ ), porque sólo así la infección puede desarrollarse a escala de la vida humana. Una capacidad tan grande de catálisis es muy sorprendente, porque no se ha visto ni siquiera en las reacciones enzimáticas, que son quizá los procesos químicos más eficaces que se conocen.

### II. Modelo cooperativo de Prusiner (Eigen)

El modelo inicial de Prusiner ha sido perfeccionado por Eigen [8], quien ha efectuado un estudio crítico de este modelo y de otros, utilizando la metodología de la Cinética Química. Básicamente, se trata de que la capacidad de catálisis tan grande que está implícita en el modelo anterior no parece realista, a menos que el proceso autocatalítico postulado sea *cooperativo*. Esto significa que para producir la transformación de A en B, tienen que cooperar varias moléculas de B, de modo que aunque cada molécula tenga menor capacidad catalítica que en el modelo I, el conjunto de todas ellas alcanza la capacidad suficiente. Este nuevo modelo es análogo al mecanismo establecido para un tipo especial de enzimas reguladoras, que son las enzimas alostéricas. En la figura está representado para el caso hipotético de que haya tres sitios para la unión de ligandos. Como sucede también con el modelo precedente, el equilibrio termodinámico favorece a la forma B sobre la A, pero ahora la formación espontánea de B es suficientemente lenta para que la concentración de B no aumente significativamente en ausencia de infección. No obstante, una vez que se alcanza una concentración umbral de B, debida a una infección, se desencadena un proceso autocatalítico que va amplificando cada vez más el predominio de B sobre A.

### III. Modelo de Lansbury

Otro mecanismo de los propuestos se basa en la analogía que pueda

haber entre el proceso de infección considerado y ciertos procesos de formación de filamentos de proteínas, también denominados "cristales lineales". Se supone que las formas A y B están en equilibrio, siendo ahora A la que está más favorecida. La forma B puede autoasociarse, o sea, interaccionar consigo misma, en un proceso de *nucleación* que da lugar a la formación de un complejo molecular B<sub>n</sub>. Una vez que se ha formado este núcleo, el crecimiento subsiguiente de las especies asociadas es más rápido que su disociación, por lo que se forman agregados de tamaño indefinido. Se trata de un proceso de *propagación* similar a otros procesos fisicoquímicos muy diversos de tipo cooperativo, particularmente los relacionados con la formación de estructuras cristalinas. En contraste con los modelos precedentes, el agente infeccioso no es el monómero B, sino el agregado B<sub>n</sub>. La mayor dificultad que presenta este mecanismo para que pueda ser viable en la práctica es que las constantes de velocidad han de mantenerse dentro de un intervalo muy estricto.

### ¿QUÉ EXPECTATIVAS HAY?

Con todo lo atractivos que pueden parecer los modelos anteriores desde un punto de vista meramente fisicoquímico, el hecho es que la supuesta transformación de la forma normal del prión, A, en la forma maligna B, no se ha conseguido producir todavía en un tubo de ensayo. En estas condiciones, la hipótesis de los priones sigue sin tener una confirmación definitiva, y sería prematuro defender un mecanismo concreto de infección. El experimento clave de producir un prión en un medio totalmente exento de ácidos nucleicos, y demostrar que posee capacidad de infección, todavía no se ha logrado. Pero si alguien consiguiera realizarlo con éxito, tendríamos que estar alerta ante la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por simples

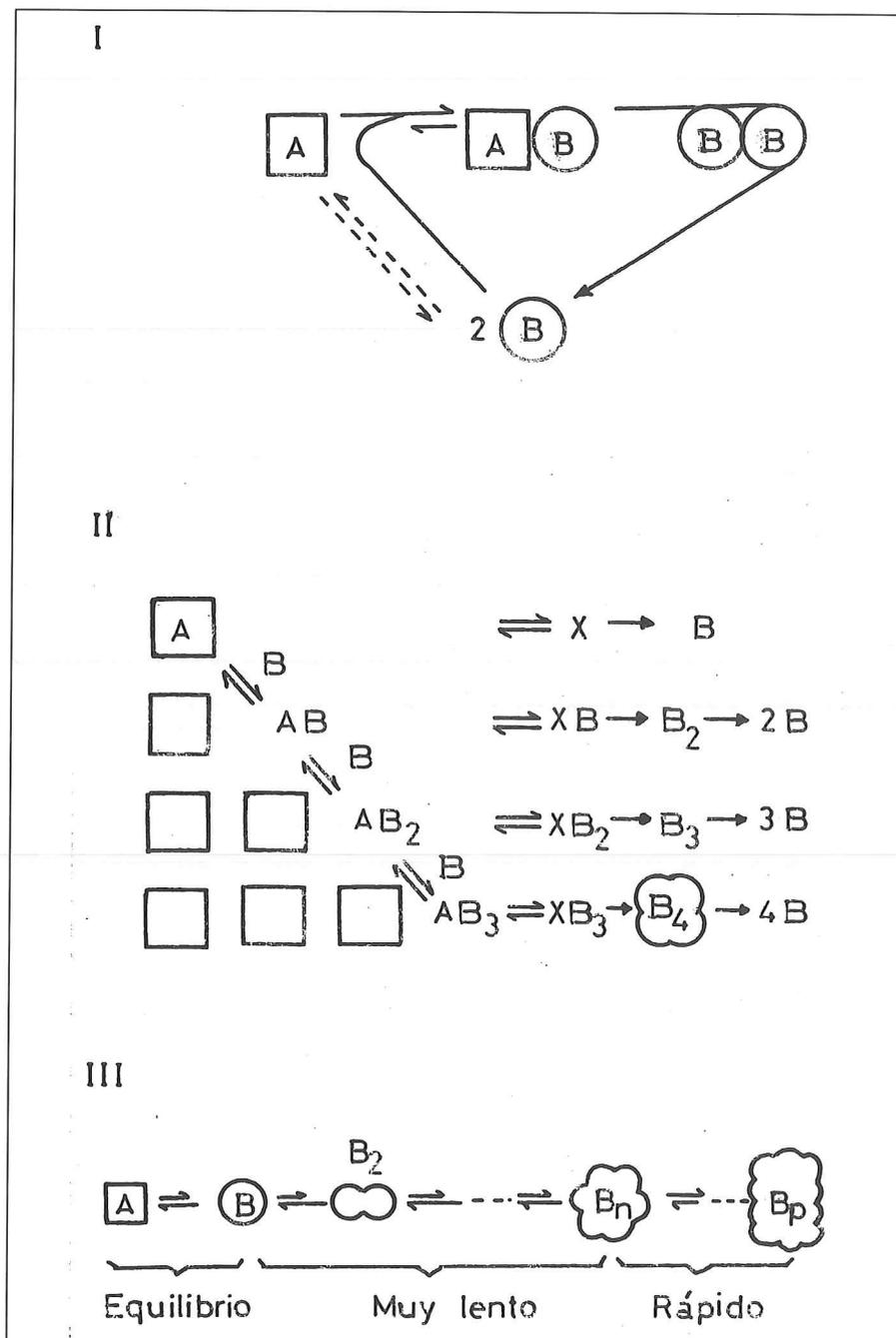


Fig. 1.- Modelos de replicación de priones, en una versión simplificada de la presentación de Eigen (ref. 8): I, modelo de Prusiner; II, modelo cooperativo de Prusiner; III, modelo de Lansbury. Para mayor sencillez, se han omitido los parámetros cinéticos de las reacciones implicadas.

moléculas. Nuestro sistema inmunitario nos protege, hasta cierto punto, de agentes patógenos habituales, pero sería muy imprudente llevar sus posibilidades al límite, exponiéndolo a la acción de otros agentes que hayan logrado traspasar las barreras naturales entre las especies. La presión por lograr unos beneficios económicos rápidos, particularmente en la industria de la alimentación, no debería hacernos olvidar.

#### REFERENCIAS

- [1] "El Manual Merck", Mosby/Doyma Libros, Barcelona, 9.<sup>a</sup> ed. española (1994).
- [2] P. P. LIBERSKI, "The enigma of slow viruses. Facts and artefacts", Springer, Berlin (1993).
- [3] S. B. PRUSINER, Science, 216, 136 (1982).
- [4] S. B. PRUSINER, ed., "Current Topics in Microbiology and Immunology. Vol. 207. Prions, prions, prions", Springer, Berlin (1996).

- [5] NOBELFÖRSAMLINGEN KAROLINSKA INSTITUTET, "Press release: The 1997 Nobel Prize in Physiology or Medicine", 6 de octubre de 1997. (Internet: <http://www.nobel.se/laureates/medicine-1997-press.html>)
- [6] D. RIESNER, Biophys. Chem., 66, 259 (1997).
- [7] M. P. MC KINLEY, D. C. BOLTON y S. B. PRUSINER, Cell, 35, 57 (1983).
- [8] M. EIGEN, Biophys. Chem., 63, A1 (1996).
- [9] J. H. CORNE, P. E. FRASER y P. T. LANSBURY, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 5959 (1993).

Fernando Peral Fernández  
Depto. de Ciencias y Técnicas  
Fisicoquímicas

## Un teorema sobre extensión de funciones reales

### 1. INTRODUCCIÓN

Pensando en diferentes maneras de demostrar varios teoremas bien conocidos sobre la existencia y unicidad de soluciones para diferentes tipos de ecuaciones diferenciales, surgió una antigua cuestión, cuyo enunciado es muy simple: Dada una función derivable  $f : (a,b) \rightarrow \mathbb{R}$  ( $a, b \in \mathbb{R}$ ,  $a < b$ ), estudiar condiciones necesarias y suficientes para que sea posible extender  $f$  a una función continua definida en el intervalo cerrado  $[a,b]$ .

Es bien sabido que una tal extensión no siempre es posible; pensemos, por ejemplo, en la función

$$f(x) = \frac{1}{x}, \text{ definida en el intervalo}$$

abierto  $(0,1)$ ; función que no es acotada. Es bien sabido también que la acotación de la función  $f$  es una condición necesaria pero no suficiente, como prueba el contraejemplo dado

por la función  $f(x) = x \cdot \sin \frac{1}{x}$  en el

intervalo  $(0,1)$ ; función acotada cuya extensión continua al intervalo cerrado  $[0,1]$  tampoco es posible; nótese que la derivada  $f'$  de  $f$  no está