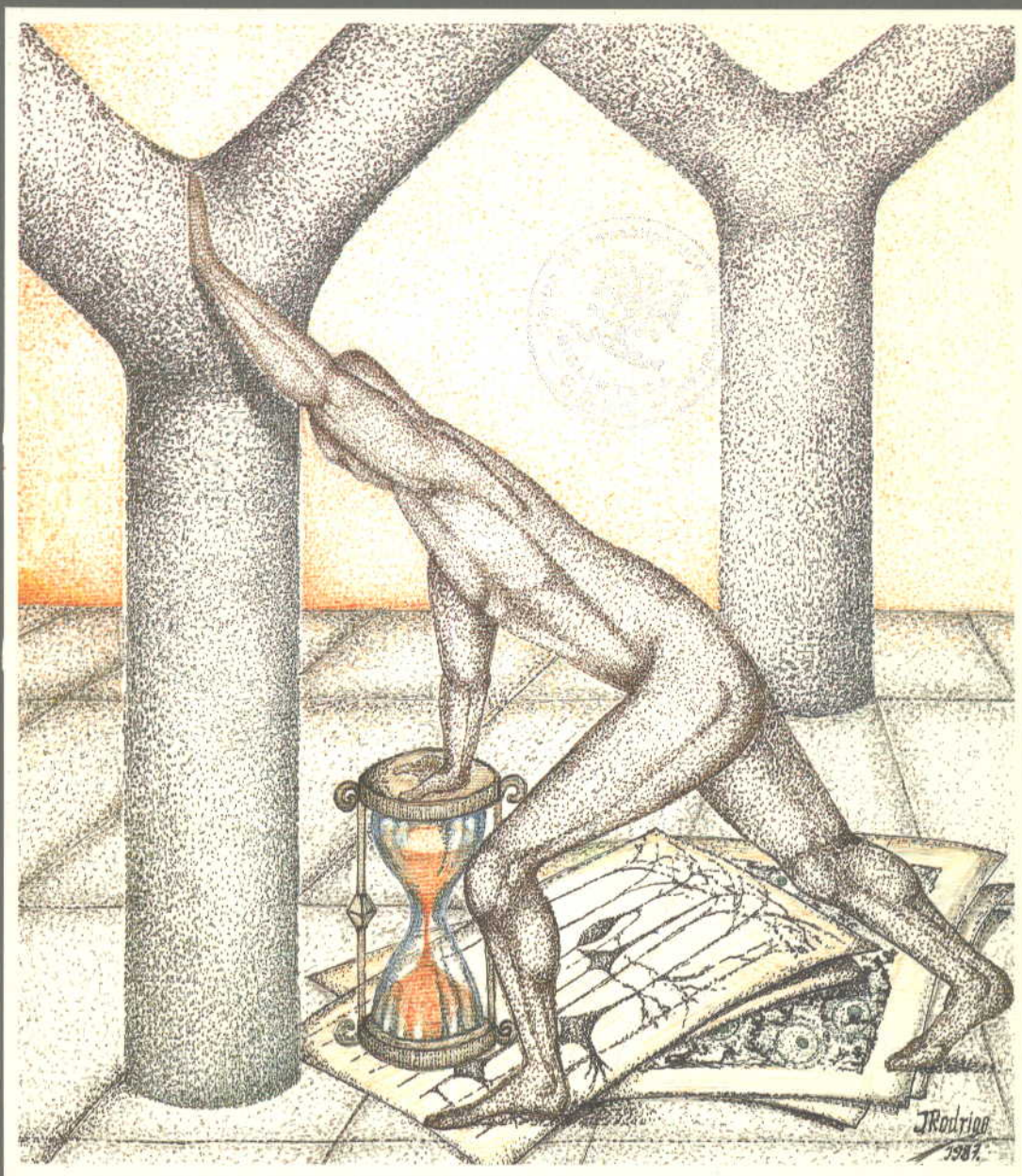


CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLOGICAS

Consejo Superior de Investigaciones Científicas



MEMORIA 1987-88

CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS
(C.S.I.C.)

MEMORIA 1987-88

Velazquez, 144 - Tel.: 261 18 00
28006 MADRID

Introducción

Actualmente el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) está ocupando el Edificio sito en la calle Velázquez, 144, dependiendo administrativamente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Es de interés hacer un breve bosquejo histórico de la evolución del CIB durante los años que lleva en funcionamiento. Se proyectó su construcción en 1953, con el fin primario de que fuera ocupado por los Institutos Santiago Ramón y Cajal y Jaime Ferrán de Microbiología, pero más tarde se constituyó la Junta de Institutos que habría de ocuparlo y que agruparía a los anteriores Institutos y el Gregorio Marañón de Endocrinología.

En el año 1956 se terminó su construcción y comenzaron a ocuparse sus instalaciones y laboratorios por el personal de dichos Institutos, con gran amplitud de espacio y con unos servicios generales tales como animalario, almacén y compras, microscopía electrónica, administración, fotografía, cafetería, etc., aunque posteriormente algunos fueron desmantelados por deficiencias de funcionamiento o necesidades de espacio. El edificio se inauguró solemnemente en febrero de 1958.

Pocos años más tarde se incorporaron al Instituto Jaime Ferrán un grupo de microbiólogos procedentes del Instituto de Edafología, como así mismo fué aumentando el personal de plantilla y becario en todo el Centro.

El año 1964 se creó el Instituto de Biología Celular que agrupó personal del Instituto de Emzimología, habiendo entonces seis institutos en el edificio del CIB.

Estos institutos tuvieron un funcionamiento muy variado llegando algunos de ellos a cotas muy altas de personal.

Del Instituto Jaime Ferrán de Microbiología que era el más numeroso, en 1975 segregó un nuevo Instituto de Inmunología y Biología Microbiana que también acogió personal del Instituto de biología Celular, quedando así el número de institutos en siete de diferente especialidad con plantilla muy diversa en número.

A pesar de la aparente complicación que podía causar esta aglomeración de institutos en su conjunto, el CIB adquirió un indudable prestigio en la investigación biológica internacional.

La saturación de personal y equipos y por ende la escasez de espacio hizo que diversos grupos importantes, abandonaran el edificio y pasaran a la Universidad Autónoma de Madrid, buscando espacio suficiente para su trabajo y su futuro crecimiento, creándose diferentes nuevos centros como el Instituto de Bioquímica de Macromoléculas y el Instituto de Biología del Desarrollo o el Centro de Biología Molecular (CBM). También el Instituto de Enzimología marchó a la Facultad de Medicina de

la Universidad Autónoma; y otros grupos formaron departamentos universitarios de indudable valía científica, como los existentes en Sevilla, Salamanca, Valencia.

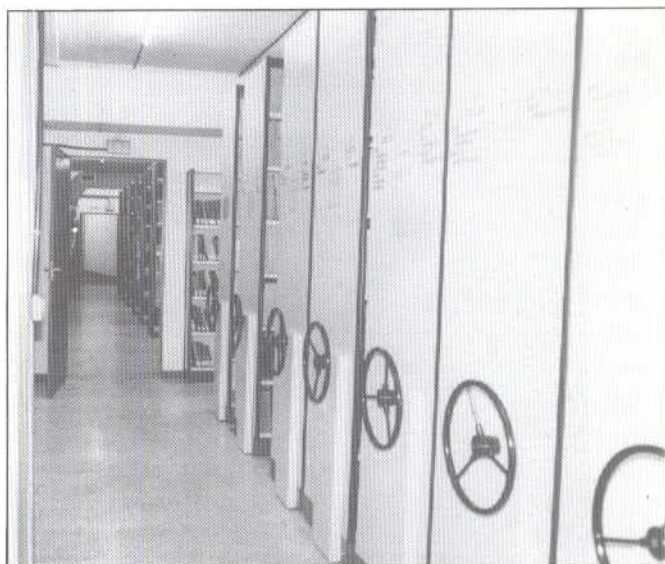
Recientemente por decisión de la autoridad competente, todos los institutos han quedado fusionados en uno sólo: el Centro de Investigaciones Biológicas.

A lo largo de los 30 años de funcionamiento del CIB se ha conseguido un prestigio importante por la producción científica de su personal, como por la formación de especialistas, que actualmente se encuentran ocupando cátedras universitarias y puestos importantes en centros de sanidad, industria y administración. También posee una biblioteca sin igual en nuestro país, un equipamiento y un personal que supone una potencialidad científica verdaderamente importante.

En la actualidad su plantilla se compone de noventa y dos científicos y ciento cuarenta en régimen transitorio. Otros veinticinco, están en estos momentos, complementando su formación en centros del máximo prestigio en el extranjero, estando estrechamente ligados al Centro, tanto espiritual como científicamente.

En funciones de apoyo a la investigación el Centro cuenta con unas doscientas personas, cada vez más especializadas, dada la complejidad que va adquiriendo la ciencia moderna.

En el contenido de esta memoria se describen las líneas de investigación más importantes que cultiva el Centro, así como todos los servicios de apoyo a la investigación que presta.



Junta del Centro de Investigaciones Biológicas

Director: Gómez-Acebo y Duque de Estrada, José
Vicedirector: Leal Ojeda, J. Antonio
Secretaria: Tejerina Dominguez, Genoveva

Jefes de Unidad

Beltrá Martínez de Velasco, Ramona
Cánovas Palacio-Valdés, José Luis
Fenández Gómez, M^a Encarnación
García Gancedo, Angel
García López, Ernesto
Leal Ojeda, J. Antonio
Portolés Alonso, Antonio
Ramírez de Verger, Juan Manuel
Sánchez Ayuso, Matilde
Torroja Cavanillas, Eduardo
Vicente Muñoz, Miguel

Representantes de Personal

Arias Salgado, M^a José
Díaz Carrascosa, Consuelo
López García, Rubens
López Ramírez, Jesús
Lozano Fontán, Angel
Pérez Prieto, Sara Isabel
Sánchez Testillano, Pilar
Valiente Martínez, Pedro



U.E.I. - Genética Bacteriana

Personal Científico

García González, Pedro Aurelio
García López Ernesto
García López, José Luis
López García, Rubens
Ronda Lain, Concepción

Doctores Vinculados

Sánchez-Puelles González-Carvajal, José M.

Becarios Predoctorales

Díaz Fernández, Eduardo
Romero Lorca, Alicia
Sanz Morales, Jesús Miguel

Apoyo a la investigación

Cano Congosto, Eloisa
Carrasco Fernández, Manuel

Líneas de Investigación

1.- **Estudio de las propiedades bioquímicas, mecanismos de transporte y regulación in vivo de la amidasa de neumococo.** La hiperexpresión del gen *lytA* por clonaje en *E. coli* nos permite disponer de grandes cantidades de enzima. Además contamos con una serie de proteínas mutantes, con lo cual podremos realizar un estudio detallado sobre la función de diferentes regiones de la molécula. A tal efecto, estudiaremos: i) La estructura secundaria y terciaria de la proteína nativa y las proteínas mutantes, ii) el centro activo, iii) los sitios de regulación alostericos que intervienen en el proceso de activación de la enzima, "conversión", iv) diversos aspectos cinéticos y, v) las relaciones a nivel molecular con otras enzimas líticas. Por otra parte, la amidasa actúa en el espacio periplásmico de *S. pneumoniae*, lo que supone la participación de algún mecanismo de translocación desde el citoplasma. Finalmente, la utilización del mutante delecionado en el gen *lytA* nos permitirá analizar la expresión del gen mediante su clonación en plásmidos adaptados a *S. pneumoniae*.

2.- **Purificación, caracterización y clonación de una glicosidasa de *S. pneumoniae*.** Las glicosidasas y algunas pepti-

dasas son las únicas peptidoglican hidrolasas cuyas actividades son compatibles con las hipótesis actuales sobre crecimiento de la pared celular. Estas razones hacen de gran interés la caracterización y purificación de la nueva actividad lítica de *S. pneumoniae* identificada preliminarmente como una glicosidasa en extractos crudos del mutante M31 que carece del gen que codifica para la amidasa.

3.- **Lisinas codificadas por bacteriófagos de *S. pneumoniae*.** Nos proponemos ampliar nuestra investigación con el fin de caracterizar el modo de acción y la regulación de las enzimas líticas de los fagos de neumococo poniendo un énfasis especial en el estudio de otros bacteriófagos (atemperados o líticos) que han sido aislados en otros laboratorios. El estudio de los mecanismos de regulación de estas enzimas líticas podría requerir la construcción de nuevos vectores plásmidicos adaptados a neumococo.

4.- **Autolisinas en otros sistemas bacterianos.** Recientemente se ha descrito la presencia de colina como componente de los ácidos teicóicos de *Clostridium acetobutylicum* y *S. oralis*, una característica que hasta la fecha se había considerado como exclusiva de *S. pneumoniae*. El comportamiento funcional de las autolisinas de estas bacterias parece ser muy similar al observado previamente en neumococo lo que podría indicar que, de nuevo, la colina posee un papel selectivo en la evolución molecular de estas enzimas líticas. La utilización de sondas conteniendo el gen *lytA* (o *cpI*) para la localización de los genes responsables de la síntesis de las autolisinas en especies bacterianas diferentes a neumococo podría ser una vía razonable para el aislamiento y caracterización de tales genes.

5.- **Tolerancia antibiótica.** El tipo más común de tolerancia ha sido asociado a la deficiencia de ciertas enzimas autolíticas. Sin embargo, una importante característica de los aislados clínicos de neumococos tolerantes, aislados hasta la fecha, es la presencia de niveles relativamente altos de amidasa. Se ha postulado que, en estas estirpes, la respuesta tolerante frente a penicilina se asocia con una alteración en alguna de las etapas intermedias que van desde el momento en que el antibiótico se une a una determinada PBP, hasta el momento en que se produce una actividad incontrolada de la amidasa que da origen a los efectos irreversibles inducidos por los antibióticos betalactámicos (lisis y muerte celular). Se trataría de investigar si este tipo de tolerancia que posee una indudable repercusión clínica, reside en una alteración del gen estructural de la amidasa (que afectaría tal vez al transporte de la misma) o, si por el contrario, se debe a algún tipo de proceso regulatorio desconocido hasta la fecha que afecte a la actividad de dicha enzima.

U.E.I. Ingeniería Genética

Personal Científico

Díaz Orejas, Ramón
Espinosa Padrón, Manuel
Fernández-Tresguerres Rodríguez Vigil, M^a Elena
Paz-Ares Rodríguez, Francisco Javier
Pérez Urefia, M^a Teresa
López García, Paloma
Torrontegui y Pico de Coaña, Gertrudis
Vicente Muñoz, Miguel

Doctores Vinculados

Aldea Malo, Martí
Ballester Jareño, Sara
Bravo García, Alicia
Cañas Clemente, Luis
González de la Campa, Adela
Hernández-Chico, Concepción
Nieto Mazarrón, Concepción
Pla Alonso, Jesús

Becarios Predoctorales

Avila Marrero, Julio
Berzal Herranz, Alfredo
Díaz Carrasco, Asunción
Dopazo Gonzalez, Ana
Garrido Luque, Teresa
Giraldo Suárez, Rafael
Pérez Martín, José
Pons Salvador, M^a Elena
Rama González, José Manuel
Ruíz Echevarría, M^a Jesús
Sánchez Quintana, Nieves
del Solar Dongli, Gloria

Apoyo a la Investigación

Alda López, M^a Teresa
Jiménez Contreras, María
Palacios Romero, Pilar
Pardo Abarrio, Consolación
Rodríguez Mota, Esperanza
Sacristan Martín, Angeles
Serrano López, Ana M^a
Valiente García, Pedro
Zaragoza Jiménez, Pilar

Líneas de Investigación

El sistema genético *wee* interviene en la regulación de la elongación celular y los defectos en su funcionamiento conduce a un desigual reparto de la capacidad de elongación entre las células hijas resultantes de la división. En este sistema participa más de un gen.

1.- **Genes que intervienen en la septación bacteriana.** Los genes *ftsQ*, *A* y *Z* forman parte de un operón del minuto 2.5. del mapa genético de *Escherichia coli*. La proteína FtsA forma parte estructural del septo y cuando se inactiva puede bloquear la división celular. Hemos demostrado que la proteasa codificada por *lon* interviene en la retirada de la proteína FtsA defectuosa de los sitios potenciales de septación.

2.- **Un nuevo morfogen de *Escherichia coli*.** El gen *bolA* se ha detectado por el efecto que tiene su superexpresión sobre la morfología celular, la cual cambia de bacilo a forma redondeada. Este cambio se produce en dos situaciones, ya sea en la entrada en fase estacionaria de un cultivo conteniendo *bolA+* en bajo número de copia, o bien en fase de crecimiento exponencial cuando el número de copias de *bolA+* se incrementa. Sospechamos pues que existen distintos mecanismos reguladores de la transcripción dependientes de la fase de crecimiento. Estos mecanismos podrían aprovecharse para expresar genes foráneos en *E. coli* sin necesidad de añadir inductores externos ni variar la temperatura de cultivo.

3.- **Cultivo in vitro del olivo.** Se ha conseguido un método de micropropagación *in vitro* a partir de embriones aislados de olivo. La capacidad germinativa del embrión hace posible plantarse nuevos horizontes en el estudio genético y fisiológico de esta especie. Esta herramienta abre asimismo las puertas a la manipulación genética de una especie de importancia agrícola.

4.- **Funciones de mantenimiento de plásmidos en bacterias gram-negativas.** Se utilizan como sistema modelo, el factor de resistencia a antibióticos R1 de *Escherichia coli* y el replicón pPS10 de *Pseudomonas*. El estudio del mantenimiento de estos replicones se aborda analizando aspectos relacionados con la **Replicación** de estos elementos genéticos con énfasis en la etapa de iniciación (proteínas específicas de replicación, participación de la maquinaria replicativa del huésped y funcionalidad de orígenes de replicación), aspectos relacionados con el **Control de la Replicación** (regulación de niveles de proteínas iniciadoras por RNA "antisense" (R1) o por retro inhibición (pPS10) y estudiando sistemas o regiones que contribuyen a su **Estabilidad** en las poblaciones celulares (sistema ParD de R1 y regiones de R1 o pPS10 que intervienen en la utilización preferente de iniciadores específicos).

5.- Factores que determinan la **Especificidad de huésped** del plásmido pPS10 y en particular evaluación de la contribución de secuencias específicas del origen de replicación y/o de dominios particulares de la proteína iniciadora.

6.- Desarrollo de **Vectores de clonación para Pseudomonas** basados en el replicón pPS10. Modulación de su estabilidad, número de copias y rango de huésped.

7.- **Caracterización molecular de una familia de genes reguladores en plantas.** Previamente hemos caracterizado un gen regulador de la ruta de síntesis de antocianinas de maíz, el gen C, que codifica para una proteína con las características de un activador transcripcional y que presenta homología con los productos de los protooncogenes **myb**. Dicho gen C forma parte de una familia multigénica de al menos 3 miembros, si bien el papel de los dos miembros adicionales es desconocido. Nuestro interés se centra ahora en analizar la función de los distintos miembros de esta familia multigénica. Para ello, estudiaremos los efectos **in vivo** de inactivar la función de cada uno de ellos, por ejemplo mediante la expresión en plantas de RNAs complementarios (**antisense RNAs**). Hemos elegido *Petunia* como planta modelo para realizar estos experimentos pues es una especie en la que los sistemas de transformación y regeneración están bien establecidos.

8.- Estudio de los plásmidos pMV158 y pLS1. Estos plásmidos tienen interés porque son los primeros descritos capaces de replicación autónoma en bacterias gram-positivas y gram-negativas. El plásmido pLS1 ha sido secuenciado en su totalidad, y se ha desarrollado (a partir de *Escherichia coli*) un sistema libre de células capaz de soportar replicación de pMV158 y sus derivados. Se ha demostrado que pLS10 replica por un mecanismo de círculo rodante asimétrico. Se han delimitado los orígenes (+) y (-) de replicación del plásmido, la dirección de replicación y la hebra desplazada en la primera etapa de replicación. Se han mapeado tres regiones de pLS10 que muestran capacidad de generar "in vitro" estructuras secundarias de tipo stem-loop. Se han definido tres regiones de pLS10 que muestran curvatura intrínseca en su DNA. Se han detectado los productos han clonado los genes **repA** y **repB** en vectores de expresión de *E. coli*. Se ha estudiado la inestabilidad de plásmidos condicionada a mecanismos de replicación.

9.- **Estudios de la DNA polimerasa de Streptococcus pneumoniae.** El gen **polA** de pneumococos se clonó en el plásmido pLS1. Se ha estudiado su expresión en el sistema homólogo y en los heterólogos de *B. subtilis* y *E. coli*. Se ha demostrado que el gen **polA** de *S. pneumoniae* puede completar mutaciones en el gen de la DNA polimerasa I de otras bacterias. Se ha insertado el gen **polA** de pneumococos (en una o en dos copias) en el cromosoma de *B. subtilis*. Se ha secuenciado el gen en su totalidad, se ha subclonado en vectores de expresión de *E. coli* y se está procediendo a la purificación del enzima.

10.- **Construcción de vectores de clonaje.** Se han construido plásmidos híbridos entre pLS1, pC194 y pUB112. Se han aislado plásmidos delecionados ("in vivo" e "in vitro") que llevan uno o dos marcadores de resistencia a antibióticos.

11.- **Clonajes y expresión génica.** Se ha clonado y secuenciado el gen **sul-d** de pneumococos. Se ha determinado la secuencia de los alelos silvestres (sensible a sulfamidas) y mutante (resistente). La mutación consiste en una duplicación que se traduce en la presencia de dos aminoácidos extra. El producto del gen **sul-d** se ha identificado como la enzima dihidropteroato sintetasa, implicada en la ruta biosintética del ácido fólico. Se ha clonado y mapeado un fragmento de DNA de *S. pneumoniae* que contiene la mutación **nov-1** del gen que codifica para la DNA girasa. Se ha estudiado la expresión del gen que codifica para la DNA girasa. Se ha estudiado la expresión del gen **cat** del plásmido pC194 en *S. pneumoniae* y en *E. coli*. Se ha puesto a punto un sistema sencillo para la transformación de protoplastos de *B. subtilis* con DNA plasmídico y posterior regeneración de los transformantes. Se ha estudiado la síntesis y detección de DNasas en bacterias Gram-positivas.



U.E.I. Citogenética

Personal Científico

Abrisqueta Zarrabe, José Antonio
Arroyo Nombela, Juan José
Casado Maragón, Angela
Díez Cortes, José Luís
Goday Baylina, Clara
Krimmer Smunis, Dora Beatriz
Mazo Martínez, Jesús del
Peñalva Soto, Miguel Angel
Rodríguez Murcia, Carlos
Sánchez Rodríguez, Lucas
Schwartzman Blinder, J. Bernardo
Torroja Cavanillas, Eduardo.

Doctores Vinculados

Martín Lucas, M^a Angeles
Morcillo Ortega, Gloria
Pérez Castillo, Amelia

Becarios Postdoctorales

Aller Racimo, Vitalino
Bachiller Pérez, Daniel
Barettino Fraile, Domingo
Carretero López-Tello, M^a Teresa
Cortés Rubio, Estrella
Hernández Valenzuela, Pablo

Becarios Predoctorales

Gil Alberdi, Laura
Granadino Goenechea, Begoña
Martín Parras, Luis
Pimentel Ibáñez, Dolores
San Juan Alcalde, Ana B.
Sánchez Ferrer, M^a Angeles
Torres Sánchez, Miguel

Apoyo a la Investigación

Andrés Montes, Rosario de
Carril Santos, Marina
Cerrajero Hernández, M^a Amparo
Fernández-Cabrera Bazán, Josefa
González Alía, Julián
Gutierrez Vera, Ana M^a
López-Fernández, Encarnación
Lorente Albiñana, Ramona
Mateos Moya, Dolores
Partearroyo Lacaba, Amelia
Partearroyo Lacaba, M^a Carmen
Pérez Lamiguciro, Carmen
Ruiz del Castillo y Navascués, Blanca
Zorita González, M^a Teresa

Líneas de Investigación

1.- Análisis de la organización y ultraestructura del centrómero en los cromosomas presomáticos y meióticos del nematodo **Parascaris (P. univalens y P. equorum)** en relación a las modificaciones de su actividad funcional.

2.- Determinación de marcadores genéticos en muestras de poblaciones humanas, determinándose déficit enzimático de glutatión reductasa (crom. 8), piruvato kinasa (crom. 15), glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (crom. X), actividad de superóxido dismutasa (crom. 21) así como frecuencia de talasemia y otras hemoglobinopatías (crom. 11 y 16).

3.- Análisis del control genético de la determinación sexual y del proceso de compensación de dosis génica (hipertranscripción del cromosoma X en machos) en **Drosophila melanogaster**. Dicho análisis se está llevando a cabo mediante el aislamiento y posterior caracterización genético-molecular de mutantes que tienen afectados dichos procesos.

4.- Estudio de la replicación de secuencias específicas de DNA en células eucarióticas enfocado principalmente a la detección y caracterización de orígenes y términos de replicación.

5.- El estudio del apareamiento y la segregación de cromosomas meióticos en mamíferos: análisis estructural y funcional del complejo sinaptonémico, tanto a nivel citológico como molecular, y caracterización de proteínas centroméricas y sus implicaciones en la segregación cromosómica en la meiosis.

6.- Caracterización de sistemas inducibles de actividad génica, en células politenizadas, capaces de responder a cambios ambientales bien definidos:

a) Choque térmico, que induce en **Chironomus** la activación de secuencias teloméricas cuyos productos de transcripción están siendo analizados y

b) Procesos coordinados de activación-represión de los anillos de Balbiani inducidos por galactosa y otras sustancias.

7.- Estudio citogenético de especies de mamíferos españoles de los órdenes: Rodentia (**Microtus, Clethrionomys, Glis y Elionyx**), Chiroptera (**Myotis, Pipistrellus, Plecotus, Nyctalus y Tadarida**) y Artiodactyla (**Sus, Capra y Ovis**).

8.- Análisis cromosómico de diferentes anomalías del desarrollo humano. Estudio de la función y de la base genética del antígeno H-Y ("Sex-specific antigen") en el hombre, examinando la relación entre el antígeno y diferentes tipos gonadales y analizando la expresión del antígeno en relación con diversos complementos de cromosomas sexuales.

9.- Mecanismos de control de la expresión de un gen de la biosíntesis de penicilina en *Aspergillus nidulans*. La transcripción del gen de la isopenicilina N sintetasa de *Aspergillus nidulans* está estrechamente regulada. Este enzima es clave en la biosíntesis de penicilina. Estamos investigando a nivel molecular los mecanismos genéticos que controlan dicha transcrip-

ción para tener la posibilidad de modificarlos por ingeniería genética.

U.E.I. Estructuras Celulares

Personal Científico

Fernández Gómez, M^a Encarnación
Gil Alvarez, Rosario
Jareño Cañada, M^a Asunción
Medina Díaz, Francisco Javier
Moreno Díaz de la Espina, Susana
Risueño Almeida, M^a Carmen

Doctores Vinculados

Guinea Díaz, Almudena
Serrano Barrero, Susana

Becarios Postdoctorales

Olmedilla Arnal, Adela (1)
Sánchez Pina, M^a Amelia (2)

Becarios Predoctorales

Cerezuela Rosique, M^a Angeles
Cortezón Elvira, Teresa
Fadón Salazar, Begoña
Martín Basanta, Marta
Medina Díaz, M^a Asunción
Sánchez Testillano, Pilar

Apoyo a la Investigación

Alfonso Botello, Carlos
Almarza Sanz, Carlos
Carnota Romero, Mercedes
Fonturbel Cabañas, Nieves
Ruiz Serra, M^a Luisa

Profesores Visitantes

Dryl, Stanislaw, Department Cell Biology, Nencki Institute, P.A.S. Warsovia, (Polonia).
Echevarria, Olga. Facultad de Ciencias. UNAM (Méjico).
Salinas, Jesús. Willie Commelin Scholten Phytopathological Laboratory. Baarn (Holanda).
Todorov, Ivan. Institute of Cell Biology and Morphology. Bulgarian Academic of Science (Bulgaria).
Vázquez-Nin, Gerardo Hebert. Facultad de Ciencias UNAM (Méjico)

Líneas de Investigación

1.- Estudio de los componentes ultraestructurales del nucleolo de células vegetales, como expresión morfológica de la síntesis y procesamiento del RNA ribosómico (rRNA), con especial énfasis en la localización "in situ" de la transcripción nucleolar y en la caracterización molecular de proteínas. La metodología empleada incluye técnicas citoquímicas, inmunocitoquímicas, autorradiográficas, de fraccionamiento celular y electroforéticas.

2.- Caracterización molecular y localización "in situ" de proteínas implicadas en los procesos de transcripción y splicing del RNA de plantas.

(1). *Dep. of Botany, Ohio University, Columbus (USA)*

(2). *Dep. Biol. Sciences. N. York University, Albany (USA)*

Dep. Citol and Morph. Agricultural University Wageningen (Holanda)

3.- Estudio de biosíntesis, organización estructural y composición bioquímica de la matriz nuclear de células vegetales y su asociación con la replicación del DNA y el metabolismo del RNA.

4.- Análisis de la expresión del oncogén *ets* mediante anticuerpos monoclonales e hibridación "in situ" (en colaboración con el laboratorio de Oncología Molecular del NCI (NIH USA).

5.- Protozoos ciliados como modelos celulares en el estudio del citoesqueleto. Los sistemas de microfilamentos, microtúbulos y estructuras periódicas son comunes en las células eucarióticas. Los ciliados presentan gran diversidad de dichas estructuras en la organización de su citoesqueleto. Mediante estas técnicas de inmunomicroscopía se estudia en diversos ciliados:

a) La estructura y composición del citoesqueleto.

b) La acción de drogas antimitóticas en la formación y estabilidad de las estructuras citoesqueléticas.

6.- Estudio de estructuras celulares implicadas en procesos morfogénéticos de Ciliados Hypotricos.

7.- Interacciones de los Ciliados con otros microorganismos como virus y bacterias patógenas.

8.- Se estudia el proceso de desarrollo del grano de polen de *S. peruviana* y *Zea mays*, centrándose especialmente en el conocimiento de la organización estructural de los dominios funcionales del núcleo. Estos estudios del núcleo celular se han realizado también en otros sistemas vegetales como meristemos de *A. cepa*, embriones somáticos de *D. carota* y embriones de *B. napus*.

a) Se han determinado las variaciones de la ultraestructura nucleolar en relación con la actividad transcripcional durante los periodos de la interfase, así como tras el tratamiento con drogas que afectan al metabolismo del RNA.

b) Se han detectado "in situ" metales en el nucleolo y cromatina como constituyentes de nucleoenzimas y/o ácidos nucleicos mediante microanálisis de RX sobre material crioprocésado.

9.- Estudio de la intervención de proteínas nucleares en procesos como la transcripción y el procesamiento de RNAs mediante inmunocitoquímica al M.O. y M.E.T., habiéndose localizado proteínas nucleolares (B-36, 50K y 86K), proteínas de la matriz nuclear (250K y 225K) y proteínas de las snRNP. Este estudio requiere el uso de criotécnicas como inclusión en resinas de baja temperatura (Lowicryl) y crioultramicrotomía.

10.- Las estructuras de las regiones inter y pericromatinicas corresponden a los sustratos morfológicos de diferentes etapas del procesamiento de pre-mRNAs. Se han caracterizado los gránulos pericromáticos inducidos por "heat shock" así como las variaciones en fibras y gránulos de la región intercromática durante la interfase de la microspora.

11.- Caracterización de genes específicos del polen y de proteínas de almacenamiento del embrión mediante su aislamiento, clonaje e hibridación "in situ".



U.E.I. – Biomembranas

Personal Científico

Andreu Morales, José Manuel
Aparicio Alonso, Pedro José
Bernabeu Quirante, Carmelo
Giménez Gallego, Guillermo
Larraga Rodríguez de Vera, Vicente
Marquet Espinosa, Alberto
Mollinedo García, Faustino
Muñoz Ruíz, Emilio
Pérez Silva, Gonzalo
Ramírez de Verger, Juan Manuel
Rial Zuco, Eduardo
Silva González, Augusto

Doctores Vinculados

Fenoll, Carmen
Fernández del Campo González, Francisco
López-Bote, Juan Pedro

Becarios Predoctorales

Baguedano Alonso, M^a Jesús
Balandín Balandín, M^a Teresa
Balsinde Rodríguez, Jesús
Bellón Heredia, Teresa
Cabañas Gutiérrez, Carlos
Cosín Fernández, Montserrat
Fernández Ruíz, Elena
Laca Sanjuan, Pedro
Lozano Puerto, Rosa M^a
Medrano Martín, Francisco Javier
Nieto Muñoz, Juan Miguel
Quiñones, Miguel Angel
Ramírez, Francisco
Ramos Ruíz, Ricardo
Sanz Alférez, Soledad
Sanz Merino, Eva
Somoza, Chamorro
Verela Espinosa, Javier

Becarios Postdoctorales

Arevalo Arevalo, M^a Angeles
García de Ancos, Jorge
Real Valcárces, Mercedes

Apoyo a la Investigación

Chao Vázquez, Ana
de Blas Brotons, Elena
Delgado Jiménez, M^a Luisa
Díaz López, M^a Rosa
Fernández-Cabrera, Concepción
Langa Poza, M^a Carmen
Morales Álvarez, José
Oyo Tardío, Lucas
Serrano García, Vicente
Zazo Guio, Mercedes

Líneas de Investigación

1.- **Sistemas de conversión de energía en fototropos procarióticos.** Se investiga la estructura y función de los complejos catalíticos de membrana que participan en los procesos fotosintéticos y respiratorios de bacterias fototrópicas.

2.- **Estudio de la fotoregulación del metabolismo del nitrógeno inorgánico en organismos fotosintéticos eucarióticos.**

La nitrato reductasa es un enzima interconvertible que se activa por irradiación con luz azul y ultravioleta cercana en una reacción fotosensibilizada por flavinas. En algas verdes este mecanismo tiene un destacado papel fisiológico. Resultados preliminares indican que igualmente podría operar en plantas superiores con un espectro de acción de tipo criptocrómico.

3.- **La proteína desacoplante de las mitocondrias del tejido adiposo pardo.** Esta proteína tiene como función la de permitir la disipación del gradiente electroquímico de protones con el fin de producir calor. El objeto del trabajo es la dilucidación del mecanismo de transporte de protones y aniones así como su regulación mediante ácidos grasos y nucleótidos. Se utilizan técnicas de química de proteínas para el estudio de los aminoácidos implicados en el transporte.

4.- **Factores de crecimiento para fibroblastos.** Se están estudiando las bases estructurales de las propiedades de esta proteína. Para ello se combinan técnicas de mutación dirigida, de fisiología celular y químico-físicas.

5.- **Aislamiento y caracterización de sustancias moduladoras de los canales de Potasio de alta conductancia de pendiente de voltaje.** Se han aislado las primeras sustancias moduladoras de esta importante actividad celular que de esta forma podrá comenzar a estudiarse a nivel molecular. Se trata de proteínas cuya secuencia también hemos determinado.

6.- Interacciones entre los metabolismos del nitrógeno y del hidrógeno en organismos fototrofos y en fijadores de nitrógeno no fotosintético.

Función del boro, sodio y luz en la fijación del nitrógeno y en respiración de cianobacterias.

7.- **Procesos autoinmunes en la Artritis Reumatoide y activación celular de la familia monocito-macrofago.** Se llevan a cabo estudios sobre los posibles mecanismos patogénicos de la Artritis Reumatoide. Experimentos con ratas poliartriticas han demostrado que existe una activación de los sinoviocitos tipo macrofago previa a la aparición de los síntomas por lo que también estamos analizando el proceso de diferenciación de células monocíticas. Los trabajos más importantes que se llevan a cabo son:

a) Papel de los sinoviocitos tipo macrofago en la inducción de poliartritis en ratas.

b) Expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II en sinoviocitos tipo fibroblasto inducido por colágeno y su posible papel en la utoperpetuación de la enfermedad.

c) Estudio de los antígenos exógenos reconocidos con títulos altos por suero de paciente con Artritis Reumatoide. Localización del epítipo reconocido y búsqueda de una posible homología con antígenos humanos.

d) Obtención de anticuerpos monoclonales frente a nuevos antígenos de diferenciación de células monocito-macrófago. Caracterización de los antígenos HC1/6 y 8E11 cuya expresión aumenta al diferenciar las células monocíticas U937 y HL60 con esteroides de forbol. Purificación, secuencias y clonaje de dichos antígenos.

8.- Tubulina autoensambla formando microtúbulos en la célula y, en condiciones adecuadas, in vitro. Los microtúbulos son necesarios para la organización del citoplasma y para la formación del uso mitótico; constituyen el blanco de acción

de las drogas antitumorales que se unen a tubulina y perturban su ensamblaje. Se conoce la estructura a baja resolución de los microtúbulos y la estructura química de tubulina, que es una proteína muy conservada evolutivamente. No se conoce la estructura tridimensional de tubulina, ni la de los microtúbulos a alta resolución, ni el mecanismo molecular detallado de ensamblaje y su modificación por las drogas antimitóticas. Nuestros objetivos son:

i) Determinar la estructura del heterodimero de $\alpha\beta$ tubulina y las regiones que están implicadas en la formación de los microtúbulos in vitro y en la célula.

ii) Determinar el mecanismo de acción de inhibidores (colchicina) y estimuladores (taxol) del ensamblaje de tubulina.

iii) Determinar la estructura de microtúbulos formados por tubulina purificada a la mayor resolución posible y su cinética de ensamblaje en solución.

Las aproximaciones principales que empleamos son:
- anticuerpos mono y policlonales contra péptidos sintéticos de la secuencia de tubulina, proteólisis controlada e inmunoensayos.

- microinyección de células en cultivo e inmunocitoquímica.

- diseño, síntesis de análogos de colchicina y técnicas biofísicas de medida de interacción proteína-ligando.

- dispersión de rayos X de sincrotrón y microscopía electrónica.

9.- **Mecanismos moleculares de la activación y diferenciación de las células fagocíticas humanas.** El material biológico utilizado son neutrófilos y monocitos aislados de sangre periférica humana, así como las líneas celulares humanas HL-60 y U937. Los aspectos concretos que estamos estudiando son los siguientes:

a) estudio de nuevas proteínas de la superficie celular implicadas en la activación de neutrófilos y monocitos humanos; b) transducción de señal, con especial énfasis en metabolismo lipídico, en los procesos de activación y diferenciación de células fagocíticas humanas; c) estudio de la movilización de orgánulos citoplasmáticos como regulación de la funcionalidad de los fagocitos humanos.

10.- **Inmortalización de linfocitos T, utilizando el antioncogen p53.** Transfecciones de células eucarióticas mediante electroporación de vectores conteniendo p53 con diferentes promotores. Asociación de la proteína oncogénica p53 a proteínas Heat-shock. II) Análisis del receptor de interleukina 2. Regulación por glucocorticoides. Estudio de un antígeno de activación de 70 Kd de peso molecular como componente del receptor de interleukina 2 de alta afinidad.



U.E.I. – Reproducción Celular

Personal Científico

Aller Tresguerres, Patricio
Cánovas Palacio-Valdés, José Luis
Esponda Fernández, Pedro
González Fernández, Aurora
Giménez Martín, Gonzalo
Hernández Navarrete, Matilde
de la Torre García-Quintana, Consuelo

Doctores Vinculados

Fernández López-Sáez, Jorge
Sánchez Rufas, Julio

Becarios Predoctorales

Escalera Grima, Mariano
Delgado Cirerol, Marta
Freire de Oliva, María
Gómez Pardo, Emilia
Zamorano Ponce, Enrique
Giménez Abián, Inmaculada
Giménez Abián, Juan
Utrilla Martínez, M^a Lourdes
Barrera Segovia, Julia
Lanzagorta Sánchez, Alicia
Ferrero Cadiñanos, M^a Luz
Carballada Díaz, Rosa M^a
Feito Tapia, Rufino
Gómez Lahoz, Enrique

Apoyo a la Investigación

Carrascosa Cebrián, Margarita
Marcilla Cavanillas, José Luis
Partearroyo Lacaba, Olvido
García Crespo, Honorina

Línea de Investigación

1.– **Topografía de la segregación de cadenas de DNA en bacterias.** Se continúa la tarea de demostrar que en este proceso de segregación, las cadenas del DNA permanecen asociadas a la membrana durante un número indeterminado de

ciclos celulares, dando lugar a segregación ordenada con transporte de las cadenas viejas hacia los polos. Eventualmente, en un tiempo corto a partir de la iniciación de la replicación y por razones metabólicas, los sitios de asociación se degradan originándose una disolución de dichas cadenas seguida de reasociación a sitios nuevos de la membrana, con lo que se manifiesta segregación al azar.

2.– **Acoplamiento entre crecimiento y ciclo celular.** Se estudia la regulación de la duración de los períodos G₁ y S partiendo de las siguientes hipótesis de trabajo: A, la entrada en S ocurre probabilísticamente aumentando la posibilidad en función del tamaño celular; se intenta cuantificar dichas probabilidades. B, la duración de S tiene una correlación negativa con el tiempo celular en el sentido de que para un grupo de células con un tamaño dado, la velocidad de replicación es la misma, aumentando esta con el tamaño de la célula.

3.– **Análisis de los controles regulando la proliferación celular en meristemas.** Papel de la masa celular y bioenergética del ciclo celular. El ensamblaje microtubular en la célula mitótica.

4.– La respuesta a stress térmico (frío y calor) en meristemas, con la detección de proteínas específicas y generales en estas respuestas.

5.– Factores implicados en el paso de dormancia a proliferación en meristemas.

6.– Se analizan diferentes problemas referidos a la adquisición de la capacidad fértil del espermatozoide, así como las interacciones que ocurren entre los gametos antes y durante la fecundación en diferentes especies de mamíferos.

7.– Regulación de la proliferación y diferenciación celular. Utilizando sistemas celulares superiores, vegetales y animales, se analiza la capacidad citostática de ciertos agentes, en distintas fases del ciclo proliferativo, y en la transición quiescencia/proliferación.

8.– El hallazgo de un andamiaje protéico en los cromosomas mitóticos (Paulson y Laemmli, 1977) y la existencia de ejes Ag(+) en los cromosomas meióticos (Rufas et al., 1982) ha sugerido la semejanza de ambas estructuras. Este hecho permite una nueva visión de la meiosis y el que pueda ser estudiada mediante técnicas similares a las usadas en el ciclo celular mitótico.

U.E.I. Fitopatología

Personal Científico

Beltrá Martínez de Velasco, Ramona
Díaz Ruiz, José Ramón
López Abella, Dionisio
Serra Yoldi, M^a Teresa
Tejerina Domínguez, Genoveva

Doctores vinculados

Avila Rincón, M^a Jesús
Castresana Fernández, Carmen
Díaz Rodríguez, Isabel
Ferrero Cadiñanos, M^a Luz

Becarios predoctorales

Alonso Bárcenas, Elena
Díaz Múgica, M^a Victoria
Peña García, Leandro
Tostado Alvarez, José María
Wicke González, Begoña

Apoyo a la investigación

Días Amado, M^a del Carmen
González Díaz, Ascensión
Lafita Togores, M^a Victoria
Liébana Allende, Emiliana
Llorente de Míngo, Monserrat
Marcilla Cavanillas, Pilar
Martín de Saavedra García, Adela
Peñalver Espino, Sacramento

Profesores visitantes

Feldaman, J.M.,
INTA. Estación Experimental Agropecuaria
(Mendoza, Argentina)
Gaborjanyi, R.,
HAS, Plant Protection Institute
(Budapest, Hungría)

Línea de investigación

1.- Control biológico de enfermedades virales en plantas, mediante transformación genética de plantas de la familia Solanáceas con secuencias de virus y RNA satélites.

2.- Mecanismos de defensa antiviral en plantas, utilizando el modelo Tobamovirus-Solanáceas, para definir regiones del genoma viral responsables de patogénesis y de inducción de resistencia.

3.- Mecanismos de transmisión de virus por áfidos, con el sistema de Caulimovirus y Potyvirus, para la determinación de la función de los factores de adquisición en el proceso de transmisión.

4.- Mecanismos de infección de bacterias fitopatógenas, con referencia especial a la especificidad de la interacción bacteria-planta. Se consideran diferentes sistemas hospedados-parasito, tanto compatibles como incompatibles, en las que se analizan las estructuras de la célula vegetal que participan en el reconocimiento de bacterias fitopatógenas (lectinas) y las macromoléculas bacterianas responsables de la situación diferencial (EPS, LPS, aglutininas). Se relaciona la evolución del sistema con el tipo de nutrición vegetal.

5.- Resistencia inducida por agentes químicos frente a bacterias fitopatógenas, centrándose en aquellos compuestos implicados en los fenómenos de resistencia vegetal, tales como azúcares, fitoalexinas, proteínas relacionadas con la patogénesis y enzimas bacterianos.



U.E.I. Microbiología Aplicada

Personal Científico

García Mendoza, Concepción
Gómez Alarcón, Gonzalo
González Becerra, Aldo
González Vázquez, Carmen Cándida
Gutiérrez Rueda, María del Carmen
Leal Ojeda, Juan Antonio
Martín González, Antonio
Martínez Ferrer, Angel Tomás
Martínez Hernández, María Jesús
Novaes Ledieu, Monique
Reyes Ramírez, Fuensanta

Doctores vinculados

Barrasa González, José María
Gómez Miranda, María Begoña
Guerrero Benito, María del Carmen
Pérez Cabo, Amelia
Santamaría Pérez, Francisco
Vázquez Estévez, Covadonga

Becarios predoctorales

Avellán Paton, María Angeles
Bechtold, Rolf
De la Torre Ruiz, María Angeles
Guillén Carretero, Francisco
Martínez Cobo, Julio Alberto
Miñana Sánchez, Marta
Prieto Orzanco, Alicia
Rivilla Palma, Rafael
Sánchez Hernández, Esperanza
Valmaseda Jadú, Manuel

Apoyo a la investigación

Conde Viced, Antonia
Corrales González, María Angeles
Guijarro Rodríguez, María Angeles
Hernández Barranco, Ana
Jiménez Sarmiento, Mercedes
Lorenzo Vian, Juana María
Raposo Triano, María Teresa
Tobajas Martín, María José

Lineas de investigación

1.- **Polisacáridos de las paredes celulares de basidiomicetos.** Los componentes polisacáridicos de las paredes celulares de los hongos basidiomicetos *Agaricus bisporus* y *Armillaria mellea* han podido ser caracterizados mayoritariamente como β -glucanos y quitina, junto con mínimas proporciones de heteropolisacáridos de galactosa, manosa y xilosa. Las proporciones de dichos polisacáridos varían con la diferenciación y morfogénesis que tiene lugar a lo largo del ciclo biológico de *A. bisporus*. Igualmente se ha podido constatar en ambas especies que tanto el β -glucano como la quitina son componentes fibrosos en tanto que los β -glucanos son cementantes de ambos tipos de fibras.

2.- **Estructura de polisacáridos microbianos.** El principal objetivo es la producción, aislamiento y caracterización química y física de polisacáridos extracelulares y de la pared de bacterias y hongos. Mediante mutantes de *Azotobacter* se están obteniendo diferentes alginatos de posible aplicación industrial. Los polisacáridos de la pared de *Penicillium* y hongos próximos muestran diferencias que pueden ser de gran interés para la sistemática de estos microorganismos así como para establecer sus relaciones filogenéticas. Se ha iniciado un proyecto para estudiar la estructura de polisacáridos antivirales y la obtención de nuevos derivados.

3.- **Proceso degradativo de hongos filamentosos.** El objetivo de estas investigaciones es determinar, primeramente, qué sistemas enzimáticos intervienen en la degradación de los diferentes componentes de la pared celular y del citoplasma de los hongos filamentosos y después, purificar estas enzimas y estudiar los procesos regulatorios que tienen lugar en la célula fúngica, los cuales controlan la degradación escalonada de los componentes celulares. Cada hongo, de acuerdo con su composición, es un potencial productor de un sistema enzimático especializado en su proceso degradativo. Estos sistemas enzimáticos tienen, además, gran interés por su posible utilización industrial.

4.- **Biodegradación de la lignocelulosa.** Se han concluido los trabajos sobre transformación de la lignina por hongos correspondientes al Proyecto "Biodegradación de la lignocelulosa", financiado por el Programa Nacional de Biotecnología durante el periodo 1985-88. Los resultados más relevantes hacen referencia a los tipos de alteraciones química de la lignina producidos por los hongos, la definición de diferentes patrones de degradación de la pared celular, la descripción de una nueva enzima implicada en la degradación de la lignina, y el estudio de la cinética de la transformación microbiana de materiales lignocelulósicos con vistas al desarrollo de procesos de interés. Varias de las líneas de investigación iniciales serán continuadas dentro de un nuevo proyecto, recientemente aprobado en el Plan Nacional de Biotecnología.

5.- **Dinámica de la micropoblación contaminante en la Marisma del Guadalquivir.** Se continúa estudiando la dinámica de la micropoblación contaminante en la Marisma del Guadalquivir en relación con las migraciones de aves y factores climáticos, con especial referencia a las salmonelas y distribución de *Clostridium botulinum* tipo C, incluyendo encuestas coprológicas y serológicas, por la incidencia de estas toxiinfecciones en las aves migratorias. Se inicia el estudio del destino y posible modificación de las esporas del botulismo aviar aisladas en el hidrohbitat, al ser ingeridas por protozoos ciliados del entorno, en cultivos "in vitro". Asimismo y como consecuencia de las investigaciones que condujeron al aislamiento e identificación de coliformes psicrótrofos multirresistentes a los antibióticos comunes en clínica y veterinaria, se investiga la posible transferencia de plásmidos R entre esta población hidrotelúrica y las enterobacterias contaminantes del habitat. Todo ello para mejorar las condiciones de conservación de la avifauna y el desarrollo de programas que contribuyan al mantenimiento sanitario de la reserva y a la corrección de las zonas alteradas.

6.- **Degradación de moléculas aromáticas por la microflora anaerobia presente en sedimentos lacustres.**

Hemos estudiado el importante papel de las bacterias anaerobias en los procesos degradativos de los ácidos fenólicos que forman parte de los vegetales y hemos propuesto para el ácido ferúlico una ruta alternativa de degradación.

7.- **Estudio de las especies fúngicas implicadas en la degradación de los monumentos pétreos.** Se realizó el estudio taxonómico y fisiológico de los hongos presentes en las costras de varios monumentos del Patrimonio Histórico, demostrando el importante papel de estos microorganismos en los procesos de corrosión de la piedra.

8.- **Biodegradación de materiales pétreos.** Se están estudiando la presencia de bacterias implicadas en los procesos de degradación de la piedra, especialmente de las bacterias sulfoxidantes y bacterias nitrificantes, capaces de alterar las calizas por formación de yeso, estudio que se realiza en los capitales del Claustro de Sto. Domingo de Silos, así como en las Catedrales de Toledo y Salamanca.

9.- **Fijación directa del N₂.** Estudio de la fijación de N₂ por mutantes de *Azotobacter* y sus aplicaciones en la agricultura como biofertilizantes.



U.E.I. Fisiología Endocrina

Personal científico

García Fernández, María del Carmen
García Hermida, Ofelia
Gómez Acebo y Duque de Estrada, José
López Quijada, Clemente (hasta 1987)
Martín Requero, Angeles
Parrilla Sánchez, Roberto
Sánchez Ayuso, Matilde
Silió Gómez-Carcedo, Fernando

Doctores vinculados

González Manchón, Consuelo
Manaya Fernández, Juan
Pérez-Sala Gonzalo, María Dolores

Becarios predoctorales

Bengoa Anguiano, Begoña
Ciprés Palacín, Guadalupe
Rivas Calleja, Teresa Cristalina
Saz Díaz, José María
Urcelay García, Elena

Apoyo a la Investigación

Arias-Salgado Rosby, María José
Amero Tomé, Concepción
Benito García, María Jesús
Fontela Casado, Tomás
Martínez Pardo, María Teresa
Rodríguez Monje, Ana María
Ruiz Pérez, Eugenia
Vargas Rodríguez, Miguel

Profesores visitantes

Robert, R. Rando (Depart, Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, U.S.A.)

Lineas de investigación

1.- **Regulación de gluconeogénesis y glucogenolisis por Ca^{2+} y ácidos grasos.** Se estudia tanto la acción de estos agentes por si mismos, como su posible papel como mediadores en la respuesta δ -adrenérgica. Se intenta, también, determinar el papel modulador de la respuesta a estos agentes por hormonas glucocorticoides.

2.- **Mecanismos moleculares de la respuesta δ -adrenérgica.** Se estudia la posible correlación entre flujos iónicos y la respuesta metabólica del tejido hepático, así como la participación de los sistemas de proteína quinasa C y proteínas G.

3.- **Regulación hormonal de síntesis de proteínas hepáticas.** Se estudia la posible participación de la fosforilación de determinados factores proteicos en la regulación del proceso de iniciación por agentes δ -adrenérgicos u hormonas tales como vasopresina o angiotensina II.

4.- **Posible función de los niveles de los aminoácidos alanina y prolina como mediadores en la respuesta hormonal del proceso de iniciación de síntesis de proteínas.**

5.- **Relación entre determinadas situaciones nutritivas y la regulación de síntesis de proteínas.** Dentro de este objetivo se han estudiado los siguientes aspectos: a) Efecto de la alimentación con dietas sin proteínas y el metabolismo proteico. b) Efecto del alcoholismo crónico sobre el metabolismo proteico hepático.

6.- **Estudio de los factores que regulan la coordinación entre los procesos de gluconeogénesis y ureogénesis.** Se estudia la influencia de los cambios en el flujo a través de piruvato carboxilasa y en el estado de reducción celular en el control de estas dos rutas biosintéticas.

7.- **Mecanismos de acción del litio. Papel fisiológico del sistema nervioso.** Nuestras observaciones apuntan a que la acción del litio sobre la inhibición de la secreción de insulina inducida por la glucosa pudiera estar regulada a través del sistema catecolaminas-opiáceos.

8.- **Acción reguladora de elementos oligometálicos en enfermedades metabólicas: Relación Cu/Zn y radioresistencia de tumores. Manganeso y neoglucoogénesis.**

9.- **Modulación de actividad de piruvato carboxilasa por hipoglucemiantes orales: Reversión o potenciación de la acción de la insulina por los distintos grupos de hipoglucemiantes.**

U.E.I. Virología

Personal científico

García Gancedo, Angel
Gil Fernández, Carmen
Páez Abril, Eduardo
Pérez Prieto, Sara
Rodríguez Saint-Jean, Silvia
Vilas Minondo, Pilar

Becarios predoctorales

Carlos Villamarin, Alejandro de
García Villalón, Dolores
Ortiz Casado, María Antonia

Apoyo a la investigación

Amero Tomé, Concepción
García Tabares, Francisco
Martínez-Vara de Rey Roman, Soledad
Rodríguez Muñoz, María Luisa
Sánchez Carmona, Mercedes

Lineas de investigación

1.- Evaluación de nuevos antivirales, frente a diversos virus DNA y RNA. Mediante experimentos en cultivos celulares se determina la toxicidad de los compuestos y su actividad inhibidora sobre la replicación viral. De aquellos compuestos que presentan un índice terapéutico alto, se determina su mecanismo de acción. Finalmente, utilizando animales experimentalmente infectados, se observa la capacidad antiviral in vivo, mediante tratamiento con el compuesto seleccionado.

2.- Patología viral de salmónidos: técnicas de aislamiento y diagnóstico. Forma parte de un Proyecto Concertado Coordinado con la empresa NUTRISA y el C.D.T.I.. Se están aislando y tipificando virus de salmónidos a partir de muestras de huevos embrionados, alevines y peces de cultivo industrial procedentes de diversos puntos de Es-

paña. Paralelamente se evalúan distintas técnicas de aislamiento e identificación, y se estudia la actividad antiviral de una serie de compuestos frente a los diversos virus aislados y virus de referencia. Por otra parte se están estudiando aspectos de la transmisión de la necrosis pancreática infecciosa, y el papel de ciertos microorganismos como portadores.

3.- Vectores eucarióticos de expresión. Consiste en el estudio de la estabilidad genética del virus vaccinia y su aplicación en la obtención de nuevas vacunas recombinantes, en él fundamentalmente se pretende definir genes del virus recombinantes de gran interés en estudios de regulación de la expresión, vaccinia importantes en la interacción virus-huésped y en virulencia, con el objeto de construir, por un lado, virus génica y respuesta inmune, y por otro, estirpes atenuadas necesarias actualmente para el desarrollo y posible utilización del virus vaccinia como vacuna recombinante frente a varios agentes patógenos. En este sentido ya se han definido varios genes importantes en procesos tales como penetración viral, fusión celular, infectividad en cultivos celulares, atenuación en animales; se pretenden definir, además, genes involucrados en procesos de alteración del citoesqueleto, efecto citopático o presentación de antígenos a tiempo tardío.

4.- Persistencia del virus de la peste porcina africana en cultivos celulares, estudiándose mecanismo de inducción de la persistencia por drogas y prevención de la misma. Aislamiento de clones del virus y caracterización de los mismos en diferentes fases de la persistencia, para estudiar la posible aparición de mutantes.



U.E.I. Inmunología

Personal Científico

Alonso Puertas, M^a Luisa*
Alonso Sanjuan, Pilar
Barasoain Blasco, Isabel
Gil Díaz-Ordoñez, Isabel*
Pérez Silva, Gonzalo
Portolés Alonso, Antonio*
Rodríguez de Cordoba, Santiago
Rojo Hernández, José María
Ronda Laín, Emilio*

*Baja por jubilación durante 1988

Doctores vinculados

Baixeras Llano, Elena (hasta Diciembre 1987)
Ojeda Villarroya, Gloria
Portolés Pérez, María Pilar
Pucciarelli, Graciela (desde Octubre 1988)
Rey Campos, Javier
Sánchez Corral, Pilar
Zubiaur González, Elena

Becarios predoctorales

Aramburu Beltrán, José Francisco
Gómez Barrios, Estrella (hasta Febrero 1988)
Márquez Fernández, Enrique
Martín Hernández, Pilar
Rejas Marco, María Teresa
Rodríguez Fernández, Ana (desde Octubre 1988)
Ronda Caubet, María (desde Enero 1988)

Personal de apoyo a la investigación

Alfonso Botello, Carlos
Cuesta Romero, Elena
Granados Crespo, María del Carmen
Martínez Dalmau, Rosa
Oya Tardío, Lucas
Pozo del Campillo, M^a Luisa del

Líneas de investigación

1.- **Mecanismos de activación y mecanismos efectores de los linfocitos T.** a) Estudio de la interacción de células T con células diana y con células presentadoras de antígeno y la reorganización de su citoesqueleto. b) Análisis funcional en la activación de funciones efectoras o en la proliferación de linfocitos, mediante la producción y utilización de anticuerpos dirigidos a regiones preseleccionadas de la molécula. c) Caracterización mediante anticuerpos anticlonotípicos de la estructura del receptor para antígeno de linfocitos T. d)

Análisis de la relación funcional y espacial del CD4 con el complejo del receptor para el antígeno de linfocitos T. e) Estudio de mecanismos activadores a nivel del receptor para antígeno en linfocitos T que expresan CD4.

2.- **Investigación y desarrollo de inmunomodificadores.** a) Análisis del mecanismo de acción de agentes inmunopotenciadores: Caracterización de las subpoblaciones de linfocitos afectados y acción sobre las producción y/o respuesta a linfoquinas. b) Actividad inmunomodificadora de compuestos naturales procedentes de estreptomycetos y de vegetales y su posible aplicación como inmunofármacos.

3.- **Estudio sobre el Sistema del Complemento.** Durante los últimos años hemos investigado la organización genética de un grupo de componentes del sistema del complemento que colectivamente regulan la activación del C3. Nuestro trabajo demostró la existencia de un agrupamiento genético en el brazo largo del cromosoma 1 humano, al que bautizamos sistema RCA. que contiene los genes que codifican para CR1, CR2, DAF, C4BP y H. Más tarde establecimos un mapa físico de estos genes utilizando PFGE e identificamos nuevos genes en este agrupamiento que codifican proteínas no relacionados anteriormente. Todos los genes hasta ahora mapeados al sistema RCA codifican proteínas que están relacionadas estructuralmente, sugiriendo que se originaron mediante continuas duplicaciones genéticas. En la actualidad las metas que el laboratorio persigue en esta línea son: 1) Completar el estudio de la organización de este grupo de genes en el hombre y su relación con otros genes vecinos en el cromosoma 1. 2) Investigar las posibles razones de la aparente estabilidad evolutiva de este grupo de genes. 3) Caracterizar la organización genética del gen que codifica C4BP e identificar las secuencias responsables del control de su expresión.

4.- **Estudios sobre la influencia del polimorfismo de los antígenos de histocompatibilidad sobre el repertorio de los linfocitos T en el hombre.** Se ha caracterizado exhaustivamente el polimorfismo genético de los productos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP y se han establecido multitud de líneas celulares de linfocitos B perfectamente caracterizadas para estos antígenos. Se han clonado varios cDNAs correspondientes a distintos genes V (alfa) y V(beta) del receptor de los linfocitos T. Se pretende determinar las relaciones estructura-función a nivel del receptor de células T en el reconocimiento alogénico de antígenos de histocompatibilidad.

5.- Estudio citológico y citogenético de diversos protozoos. Relaciones antigénicas entre varias estirpes de amebas flageladas.

6.- Estudio citogenético de diversas alteraciones en cromosomas humanos utilizando técnicas de bandeado de alta resolución.

Servicios Especiales

BIBLIOTECA

Personal

Cabrero Alonso-Majagranzas, Esperanza
Hermida González, M^a Antonia
López Hermida, Concepción
Vilela Manrique, M^a Jesús

Personal de apoyo

Cabrerizo Las Heras, Evencio
Fernández Amor, Manuel
Gutiérrez Sanz, Angel
Soto Estebanez, Miguel

La Biblioteca del Centro de Investigaciones Biológicas, con su fondo bibliográfico de gran magnitud dentro del ámbito de Biología y Biomedicina, presta sus correspondientes servicios no sólo a los investigadores del CSIC, sino también de la Universidad y la investigación privada, con un horario continuado de ocho de la mañana a nueve de la noche.

La cifra de préstamos en estos dos últimos años se sitúa en 60.000 publicaciones.

En el año 1988 quedó prácticamente finalizado el proceso de informatización de sus monografías, dentro del programa del CSIC. Un terminal de ordenador y su correspondiente impresora, permiten la búsqueda directa por el lector de los fondos monográficos de todas las bibliotecas del Organismo, y está previsto que en un futuro próximo pueda realizarse también la de títulos de publicaciones seriadas.

ANIMALARIO

Personal

Díaz Izquierdo, Diego
Moreno Calle, Manuel
Viliar Orozco, Antonio

El animalario del CIB dispone actualmente de siete salas para la producción y estabulación de animales y una sala de cuarentena para mantener bajo control a los animales procedentes del exterior antes de que pasen a las habitaciones correspondientes.

De estas salas una está ocupada por conejos con una capacidad máxima de 48 individuos; tres se encuentran ocupadas por ratas; una destinada a la cría y dos a la estabulación durante el tratamiento. Las tres salas restantes están destinadas a los ratones; una de ellas dedicada a la cría de ratones SWISS, otra para cría de ratones consanguíneos de cuatro estirpes BALB/C, C3H, C57/B1 y CBA (además se produce una estirpe híbrida a partir del cruce entre CBA y C57/B1) y la tercera sala se dedica a la estabulación de todas estas estirpes durante el tiempo que dure el tratamiento.

La producción de ratas Wistar durante el año 1987 fue de 7.149 individuos, mientras que en 1988 se produjeron 5.970. La estabulación media, de esta misma especie, se situó, alrededor de los 2000 individuos durante 1987 y unos 1600 en el año 1988.

Por su parte la producción de ratones se comenzó en los últimos meses de 1987 obteniéndose en este año unos 400 individuos con una estabulación media anual de unos 200 ratones. En 1988 la producción ascendió a 1956 ratones con una estabulación media de 300 individuos durante todo el año;

Por el contrario, los conejos, no son producidos en el Centro, limitándose, en este caso, el Servicio de Animalario, a la estabulación de los mismos con una media de unos 20 conejos neozelandeses.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Personal

Blanco Marcos, Eloy
González Arribas, Juana
Guirao Rey M^a Dolores
Ollacarizqueta Donazar, M^a Angeles

El Servicio de Microscopía Electrónica del C.I.B., está compuesto por los siguientes aparatos:

- 1 M.E. de TRANSMISION PHILIPS-300
- 1 M.E. de TRANSMISION ANALITICO PHILIPS-420.
- 1 M.E. de TRANSMISION HITACHI-7000
- 1 M.E. de SCANING HITACHI-2.100

Existen además una serie de aparatos complementarios para el desarrollo de las técnicas preparatorias, tales como, un sombreador SIEMENS, un sombreador BALZERS, un ultramicrotomo REICHERT, dos ultramicrotomos LKB, dos máquinas de hacer cuchillas de vidrio y una talladora de pirámidea de LKB.

También el S.M.E. posee un laboratorio, a fin de realizar el revelado de las placas fotográficas.

El S.M.E. presta servicios no sólo al personal del C.I.B., sino también al de otros centros del C.S.I.C., así como a grupos ajenos a este organismo que desde hace años utilizan los microscopios. Durante los años 1987 y 1988 se ha dado una media de 70 usuarios, los cuales han publicado numerosos artículos y revisiones, y han comunicado en congresos nacionales e internacionales los resultados obtenidos, hecho que se refleja en los correspondientes apartados de esta Memoria. Aparte de su labor propia, algunos miembros del S.M.E. han

desarrollado diferentes labores como las de impartir cursos de fotografía científica, formar técnicos en la materia y dar a conocer la microscopía electrónica a colegios e instituciones.

SERVICIO CROMATOGRAFIA

Personal

Prieto Orzanco, Alicia
Tejero Hernández, Isabel

En este servicio disponemos de los siguientes equipos:

—Cromatografía de gases: dos hornos Perkin-Elmer modelos Sigma 3 y 3B, con una estación de datos Sigma 10 y un terminal 3600. La detección se realiza por ionización de llamas. Uno de los equipos está conectado a un espectrómetro de masas modelo ITD de Perkin-Elmer y los datos obtenidos se procesan en un ordenador IBM.

—Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): módulo de bombas Perkin-Elmer serie 3B con dos bombas alternativas; horno para columnas Perkin-Elmer LC 100; detector ultravioleta de longitud de onda variable Perkin-Elmer LC-75; detector de índice de refracción y registrador-integrador Spectra Physics. Un analizador de aminoácidos Biotronik LC-70000, este equipo ha pasado al nuevo servicio de química de proteínas.

A lo largo de este año se han realizado más de mil análisis en este servicio, tanto para los usuarios de este centro, como para los de otros centros de investigación, siendo su utilización preferentemente sobre temas como: separación de monosacáridos, identificación de productos metilados, separación de proteínas y enzimas, separación de ácidos orgánicos, medida de la actividad nitrogenasa, seguimiento de cinéticas enzimáticas, etc.

RADIOPROTECCION

Personal

Lozano Fontán, Angel

Comienza a prestar servicio en enero de 1988. Tiene como misiones fundamentales el cumplir y hacer cumplir las normas de seguridad en materia radiactiva.

Controla la entrada en el C.I.B. de sustancia radiactivas, la seguridad del personal en su manipulación y organizar la recogida de residuos radiactivos, tanto en los laboratorios, como a nivel general del C.I.B. Es competencia del Servicio el control dosimétrico de todo el personal profesionalmente expuesto a riesgo radiactivo.

Desempeña una importante labor formativa e informativa. Durante 1988 son varios los CURSOS DE RADIOPROTECCION que el Servicio organizó, dirigió y desarrolló.

También es importante la labor divulgativa que el Servicio a realizado en colaboración con otras entidades (institutos, centros de enseñanza, etc.)

CITOMETRIA DE FLUJO

Personal

Lastres Varo, Pedro

El servicio de citometría de flujo comenzó a funcionar en septiembre del año 88. Esta dotado con uno de los mejores citómetros que hoy se pueden adquirir en el mercado: Sorter modelo EPICS CS con un laser de argón de 5 vatios.

Tres son los aspectos fundamentales en torno a los cuales se realiza el trabajo con este equipo: Procesamiento de muestras celulares, separación de subpoblaciones de interés (sorting) y análisis estadísticos de resultados. Para la realización de este último punto el servicio está dotado de un soporte informático, adicional al del propio instrumento, que permite la obtención de datos más exhaustivos de los parámetros que sobre las poblaciones celulares en estudio se obtienen.

En la actualidad varias son las aplicaciones que se están llevando a cabo o están en vías de desarrollos:

— Identificación de subpoblaciones presentes en muestras complejas, por medidas de dispersión de luz láser en sentido frontal y a noventa grados.

— Fenotipaje celular mediante anticuerpos monoclonales marcados fluorescentemente.

—Análisis de la distribución de la cantidad de DNA presente en células tratadas con inhibidores de la división celular.

—Análisis del ciclo celular y valoración de los porcentajes de células en cada fase del ciclo bajo diferentes condiciones.

—Identificación de poblaciones infectadas por virus tanto en células animales como vegetales.

—Medidas de pH y liberación de Calcio intracelular utilizando fluorocromos excitables en el U.V.

MICROMANIPULACION CELULAR

Personal

Esponda Fernández, Pedro

Micromanipulación celular

EL Servicio de Micromanipulación del CIB, recientemente instalado, dispone de los siguientes aparatos: a) Micro-

scopio Zeiss provisto de contraste de fase, contraste interferencia (Nomarski) y epifluorescencia con cámara fotográfica acoplada. b) Dos micromanipuladores uno de ellos acoplado a un microinyector Eppendorf. c) Un estira pipetas (o pipette puller) de precisión Narishige. d) Una microfragua de Fonbrune.

Mediante este equipo se pueden realizar microinyecciones de diversos compuestos, moléculas (drogas, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos) o incluso elementos celulares; los que pueden ser introducidos en diferentes organismos y tipos celulares. Además este conjunto de instrumentos permite el desarrollo de técnicas microquirúrgicas aplicables a células, embriones y/o organismos inferiores.

En este servicios se desarrollan actualmente trabajos que comprenden principalmente: a) Microinyecciones en embriones tempranos de mamíferos con el fin de analizar algunos problemas fisiológicos y con el propósito de desarrollar líneas de animales transgénicos para genes relacionados con el proceso reproductivo. b) Microinyecciones de anticuerpos monoclonales contra tubulina en células en cultivo.

CULTIVO DE TEJIDOS

Personal

Pérez Maceda, Blanca
Martín Díaz, Consuelo (contratada por el INEM durante 6 meses de 1988)

El Servicio de Cultivo de células Animales del C.I.B., se abrió en el mes de Junio de 1988. Esta dotado principalmente de tres campanas de flujo laminar vertical, siendo una de ellas de alta seguridad, una estufa de CO₂, una centrifuga refrigerada de mesa, dos microscopios, unidad de filtración de medios de cultivo y tanque para la crioconservación de las células entre otros.

El Servicio se encarga del mantenimiento y crioconservación de líneas celulares interesantes para los usuarios, así como también de la elaboración de distintos medios de cultivo, proporcionando complementos para los medios y material necesario para el cultivo con cargo a los proyectos de investigación de los grupos que lo utilizan.

QUIMICA DE PROTEINAS

Personal

Biubesa Arjol, Carlos

A lo largo del último semestre del año 1988 se ha procedido a instalar el servicio que consta de la siguiente instrumentación: i) un secuenciador Applied Biosystems 477 con detector de PTH-aminoácidos en línea; ii) un sistema de HPLC LKB, con las bombas y dos detectores, uno de onda variable y otro espectral, adaptable a columnas de 10 a 1 mm de diámetro; iii) un analizador de aminoácidos. Este último aparato había sido adquirido con anterioridad y actualmente se está procediendo a hacerle una revisión a fondo. Se espera que en el primer trimestre del año 1989 entre de nuevo en servicio.

Servicios Generales

ESTERILIZACION

Personal

Delgado Cebrian, Matilde
Largacha González, M^a Paz (1)
Dias Amado Cavanillas, M^a Carmen (2)

Se encarga de la preparación y esterilización de medios de cultivo y del material de los laboratorios

Este servicio consta de los siguientes autoclaves de la casa Matachana: modelo 490 L-637 L, modelo 140 (211)LE-1M(2M) (especial líquidos), y dos modelos 80 L-1 (vapor fluente). Un horno Pasteur para esterilización en calor seco.

(1) Hasta septiembre 1988

(2) Desde Septiembre 1988

ALMACEN Y COMPRAS

Personal

Gordillo Rodríguez, José M^a
Montero Rubio, M^a Jesús
Serrano Coronado, Ramón
Ortiz de Villanueva, Manuela

Se encarga de la gestión de compra de productos y materiales que necesitan las UEI y servicios del Centro.

INSTRUMENTACION Y MANTENIMIENTO

Personal

Alonso Macarrón, Lorenzo
Arjona Inclán, Patricio
Arranz Bombin, Angel
Blanco Marcos, Jos
Cabañas Olivares, José
Cano Martín, Gregorio
Carmona González, Enrique
Esteso Melero, Rafael
Fernández-Gallardo Alia, Carlos J.
Fernández Fernández, José
García Álvarez, Antonio
García Pérez, Mercedes
García Trujillo, Luis

González Hernández, Delfín
Hijosa García, Sebastian
Hurtado Caro, Aurelio
Manzano López, F. Javier
Pacheco del Olmo, Angel
Santiago Rojo, José
Serrano Rodríguez, Julian
Vallejo Domínguez, Antonio
Velasco de la Roca, Paloma

El Servicio Técnico lo constituyen los servicios de Mantenimiento e Instalaciones, Instrumentación, Diseño, Delineación y Fotografía. Tienen como finalidad, conservar el edificio, las instalaciones, el instrumental y el mobiliario con que esta dotado el Centro, y facilitar la tarea investigadora, colaborando, asesorando técnicamente y procurando el mejor aprovechamiento de los medios disponibles, compaginando los intereses de los usuarios con criterios de rentabilidad, uniformidad y eficacia. De ellos dependen el laboratorio fotográfico y los talleres de electricidad, electrónica, mecánica, fontanería, carpintería y albañilería, equipados con maquinaria, herramienta e instrumental adecuado a sus funciones, además de un archivo técnico y material característico de dibujo y oficina.

SECRETARIA GENERAL Y ADMINISTRACION

Personal

Ansoleaga Moreno, Carmen
Cuesta Romero, Elena
De la Jara Alonso, Carmen
Gutiérrez García, Herminia
Rodríguez Fernández, Julia
Tejerina Domínguez, Genoveva

Cubre los aspectos burocráticos y administrativos necesarios para el buen funcionamiento de todas las UEI y Servicios del Centro.

SERVICIOS VARIOS

Entre los que se incluyen:
Conserjería, comedor, limpieza y jardinería

Personal

Alonso Doce, Angel
Arévalo García, Enriqueta
Ballesteros Villamayor, Elisa
Carrasco Soto, M^a Jesús
Carrión Fernández
Díaz López, Rosa
Díaz Pérez, Juana
Diez Carrascosa, Consuelo
Encabo de Blas, Juana
Fernández Ortiz, Purificación
Flor Fernández Florentino de la
Fuentes Romero, Sara
García Crespo, Honorina
García Herranz, Diego
García Greño, M^a Luisa
García Rubio, Francisca
González Yagüe, Aquilina
González Grande, Irene
Garzón Hernández, Valentina
Gutiérrez García, Natividad
Insa Continente, Carlos
Izquierdo Torres, Luis
Jiménez Contreras, María
Lara Martínez, Felicidad
López Adsuara, Celia

López Castellanos, Carmen
López Ramírez, Jesús
López Ramírez, Julián
López Ramírez, Isabel
Luengo Sánchez, Antonia
Manzano López, Francisco
Martín Ruiz, Alejandra
Pérez Macarrón, Carmen
Romero Orihuel, Julián
Pérez Miguel Atance, Carlos
Sánchez Ruiz, Encarnación
Somolinos García, Felina
Soto Gallego, Concepción
Toribio Toribio, Ezequiel
Valle Rubio, Francisca
Vargas Silva, M^a Cruces
Vázquez Vázquez, Visitación
Mateos Moya, Dolores
Meseguer Fabregat, Luisa
Morante González, Francisca
Moreno Jiménez, Barbara
Muñoz Esteban, Trinidad
Muriel Muñoz, Domingo
Oliva Rodríguez, María
Otazo Castromonte, Piedad
Pastor Encabo, Sol

Publicaciones científicas

- Aragües Montañes, M., Fernández-Herrera, J.M., López-batet, M., Cabañas Gutiérrez, C., Fraga-Fernández, J. y García Díez, A. (1987). "Estudio Inmunohistoquímico de la sarcoidosis cutánea" *Actas dermo-Sif.* **78**, 387-390.
- Abrisqueta, J.A. (1987) Prevención de las deficiencias de etiología genética. *Polibea* 1, 5-10.
- Abrisqueta, J.A. (1987) Prevención de las deficiencias de etiología genética. *Bol. Real Patronato de Prev. y At. a Pernas con Minuvalía*. Abril, 6, 7-17.
- Abrisqueta, J.A. (1987) Repercusión de trastornos genéticos en el comportamiento humano. *Ciencias del hombre, Cuad.* 9-23.
- Abrisqueta, J.A. (1987). La vida humana en el centro de la polémica. *Verdad y Vida* 178-179, 121-133.
- Abrisqueta, J.A. (1987) "Genética Humana: evolución histórica y perspectivas actuales" en el libro "Historia de la Genética". Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid, pág. 107-124
- Abrisqueta, J.A. y colaboradores (1987). "Prevención de las deficiencias de etiología genética" Premio Reina Sofía. 1987). Edit. por Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minuesvalía. Madrid. 226 páginas.
- Abrisqueta, J.A. (1988) Los desafíos de la nueva genética" en el libro "Aula de Cultura". Edit. por "El Correo Español-El pueblo vasco". Bilbao, págs. 115-137.
- Abrisqueta, J.A. y Aller, V. (1988) "Directrices éticas de la manipulación genética" en el libro "Fundamentación de la bioética y manipulación genética. Univ. P. de Comillas. Madrid, págs. 177-194.
- Aldea, M., Hernández-Chico, C., de la Campa, A.G., Kushner, S.R., and Vicente, M. (1988). Identification, cloning and expression of *bolA*, an *ftsZ*-dependent morphogene of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **170**: 5169-5176.
- Aller, P. (1987). Effect of mitomycin C on specific gene transcript level in cultured mammalian cells. *Rev. Exp. Fisiol.* **43**, 415-420.
- Aller, P., Hirschorn, R.R. y Rius, C. (1988). Modification of cell growth-dependent gene transcript levels by sodium butyrate in serum stimulated fibroblast. *Biochem. Internat.* **18**, 119-127.
- Alliende, C. y de la Torre, C. (1987). S. depletion and G₂ accumulation of nonhistone proteins in nuclei of onion meristematic cells. *Cytobios* **50**, 71-76.
- Alliende, C. y Esponda, P. (1988). Nucleolar changes induced by isoproterenol in mouse acinar parotid cells, *J. Submi cros. Cytol.* **20**, 67-72.
- Almendros, G., Martín, F. González-Vila, F. J. y Martínez, A.T. (1988). Biodegradación y compostaje de la paja de trigo inoculada con *Ulocladium atrum*. II Degradación oxidativa de las sustancias humicas del compost. *Agrochimica* **31**, 438-456.
- Alonso, E., García-Luque, I., Avila-Rincón, M.J., Wicke, B., Serra, M.T., and Díaz Ruíz, J.R. (1988). A tobamovirus causing heavy losses in protected pepper crops in Spain, *J. Phytopathol.*, in press.
- Andreu, D., De la Viña, S. and Andreu, J.M. (1988). "Chemical synthesis of five tubulin antigenic sequences: production and characterization of their corresponding anti-tubulin monospecific antibodies.: *Intl. J. Peptide Protein Res.* **31**, 555-556
- Andreu D., De la Viña, S., and Andreu. J.M. (1988) "Tubulin domains examined by antibodies from synthetic peptides" in *Peptides: Chemistry and Biology* (G.R. Marshall ed.), pp. 534-536.
- Arzua, D., Villalón, D.G., Tabarés, E., Gil-Fernández, C. and De Clercq, E. (1988). Inhibition of African swine fever DNA synthesis by (S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl) adenine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 154, No. 1, 27-32
- Balandín, T y Aparicio, P.J. "Hydroxylamine metabolism in *Monoraphidium braunii* II. Its interference with the utilization of NO₃⁻". En *New Phytol.* (1987). **107**, 523-530
- Balandín, T. y Aparicio, T.J. "Hydroxylamine metabolism in *Monoraphidium braundii*. I. Its interference with the utilization of NH₄⁺ and NO₂⁻". En *New Phytol.* (1987) **107**, 513-522.
- Ballesteros, P., Claramunt, R.M., López, C., Elguero, J., y Gómez-Alarcón, G. (1988) Synthesis and antifungal properties of some N, N'-Bis_azolylyl-methanes. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 2036-2041.
- Balsinde, J., Díez, E., Schüller, A. and Mollinedo, F. (1988) "Phospholipase A₂ activity in resting and activated human neutrophils. Substrate specificity, pH dependence and subcellular localization". *J. Biol. Chem.* **263**, 1929-1936.
- Balsinde, J., Díez, E. and Mollinedo, F. (1988) "Phosphatidylinositol-specific phospholipase D: a pathway for generation of a second messenger". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **154**, 502-508.
- Balsinde, J. and Mollinedo, F. (1988) "Specific activation by concanavalin A of the superoxide anion generating capacity during U937 differentiation". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **151**, 802-808.
- Barasoain, I., Rejas, M.T., Portolés, M.P., Ojeda, G. y Rojo, J.M. (1987) Isoprinosine restores "in vitro" T lymphocyte functions of cyclophosphamide immunosuppressed mice. *Inter. J. Immunopharmacol.* **9**, 489-496.
- Baretino, D., Morcillo, G., Díez, J.L. Carretero, M.T. y Carmona, M.J. (1988). Correlation between the activity of a 5,6-dichloro-1-D-ribofuranosylbenzimidazole insensitive puff and the synthesis of major heat-shock polypeptide hsp 70, in *Chironomus thummi*. *Cell Biol.* **66**, 1177-1184.

- Barettino, D., Morcillo, G. y Díez, J.L. (1988). Induction of the heat-shock response by carbon dioxide in *Chironomus thummi*. *Cell differentiation* 23, 27-36.
- Beltrá, R., Del Soler, G., Sánchez-Serrano, J.J. y Alonso, E. (1988). Mutants of *Rhizobium phaseoli* HM Mel- obtained by means of elevated temperatures. *Zentralbl. Mikrobiol.* 143, 529-532
- Beltrá, R., y Altwegg, M. (1988). *Enterobacter cloacae*, not *Aeromonas* species, a possible etiological agent in the formation of secondary tumors of crown gall. *FEMS microbiol. Lett.* 55, 203-206.
- Bernabeu, C. (1987). "Expresión funcional de antígenos de histocompatibilidad mediante experimentos de transfección" en *Nuevas Tendencias en Inmunología*, Eds: L. Enjuanes, M. Fresno y V. Larraga, C.S.I.C. 261-277.
- Bernabeu, C., Carrera, A.C., De Landazuri, M. y Sánchez-Madrid, V. (1987). "Interaction between the CD45 antigen and phytohemagglutinin. Inhibitory effect on the lectin-induced T cell proliferation by anti-CD45 monoclonal antibody". *Eur. J. Immunol.* 17, 1461-1466.
- Bernabeu, C., López-Bote, J.P. y Larraga, V., (1987). "Biochemical analysis of synoviocytes from normal and arthritic rats. Evidence for an activated state associated with Adjuvant Polyarthritis". *Eur. J. Biochem.* 162, 169-173
- Bravo, A., de Torrontegui, G. y Díaz, R. (1987). Identification of components of a new stability system of plasmid R1, ParD, that is close to the origin of replication of this plasmid. *Mol. Gen. Genet.* 210, 101-110.
- Cabañas, C., Sánchez-Madrid, F., Acevedo, A., Bellon, T., Fernández, J.M., Larraga, V. y Bernabeu, C. (1988). "Characterization of a CD11c-reactive monoclonal antibody (HC1/1) obtained by immunizing with phorbol ester differentiated U937 cells". *Hybridoma*, 7, 167-176.
- de la Campa, A.G., Aldea, M., Hernández-Chico, C., Tormo, A., and Vicente, M. (1988). Segregation of elongation potential in *Escherichia coli* mediated by the *wee* genetic system. *Current Microbiol.* 17: 315-319.
- Cañas, L.A., Carramolino, L., Vicente, M. (1987). Vegetative propagation of the olive tree from in vitro cultured embryos. *Plant Sci.* 50: 85-90.
- Cañas, L.A., Wyssmann A.M., and Benbadis, M.C. (1987). Isolation culture and division of olive (*Olea europaea* L.) protoplasts. *Plant Cell Rep.* 6: 369-371.
- Cañas, L.A. (1988). *In vitro* culture of the olive tree (*Olea europaea* L.) present aspects and prospects. *Bull. Soc. Fr.* 135 (3): 263-277
- Cañas, L.A. and Benbadis, A. (1988). *In vitro* plant regeneration from cotyledon fragments of the olive tree (*Olea europaea* L.) *Plant Sci.* 54: 65-74.
- Carrera, A.C., Sánchez-Madrid, F., López-Bote, M., Bernabeu, C., de Landazuri, M.O., (1987). "Involvement of the CD4 molecule in a post activation event on T cell proliferation". *Eur. J. Immunol.* 17, 179-186.
- Carrier, C., Mollen, N., Rothman, W.C., Rodríguez de Córdoba, S., Rey-Campos, J., Ginsberg-Fellner, F., Carpenter, C. and Rubinstein, P.: Definition of IDDM-associated HLA DQ and DX RFLPs by segregation analysis of multiplex sibships. *Human Immunol.* In press (1988).
- Castresana, M.C., Serra, M.T. and Tejerina, G. (1987). Purification of phytohemagglutinins from *Phaseolus vulgaris* and their interaction with plant pathogenic bacteria. *J. Phytopathology*, 119, 345-357.
- Castresana, C., García-Luque, I., Alonso, E. Malik, V.S. and Cashmore, A.R. (1988). Both positive and negative regulatory elements mediate expression of a photoregulated CAB gene for *Nicotiana plumbaginifolia*. *EMBO J.* 7.
- Cebrián, M., Carrera, A.C., de Landazuri, M.O. Acevedo, A., Bernabeu, C. y Sánchez-Madrid, F. (1987). "Three different antigen specificities within the T200 complex: A biochemical, cell distribution and functional comparative study". En "Leukocyte Typing III". McMichael, A. J., Beverley, P.C.L., Cobbold, S., Crumpton, M.J., Gilks, W., Gotch, F.M., Hogg, N., Horton, M., Ling, N., MacLennan, I.C.M., Mason, D.Y., Milstein, C., Spiegelhalter, D. y Wilmann, H. Oxford University. pp. 823-826.
- Cuadrado, A., Cánovas, J.L. y Navarrete, M.H. (1987). Influence of cell size of differentiation of root meristem cells. *Env. Exp. Bot.* 27, 1-5.
- Díaz, I., Moreno, R., and Power, J.B. (1988). Plant regeneration from protoplasts of *Capsicum annuum*. *Plant Cell Reports*, 7, 210-212.
- Díaz, I., Serra, M.T., Wicke, B., Avila-Rincón, M.J., Alonso, E., García-Luque, I. and Díaz-Ruiz J.R. (1988). Progress in Plant Protoplast Research. (Eds. K.J. Puite, J.J.M. Dons, H.J. Huizing, A.J. Kool, M. Koornneef and F. Krens) Kluwer Academic Publishers, 333-334 (Dordrecht).
- Díaz Ruíz, J.R., Avila Rincón, M.J. and García Luque, I. (1987). Subcellular localization of Cucumovirus-associated satellite double-stranded RNAs. *Plant Science*, 50, 239-248
- Díaz Ruíz, J.R., López Abella, D., García Luque, I., Avila Rincón, M.J., Rodríguez Aguirre, D., Romero, J., Fisac, R. y Fresno, J. (1987). Virus y enfermedades de virus de hortícolas en España. *El Campo (Bol. Inf. Agrar. Banco de Bilbao)* 106, 81-85
- Díez, J.C., Avila, J., Nieto, J.M. and Andreu, J.M., (1987). "Reversible inhibition of Microtubules and cell Growth by the Bicyclic Colchicine Analogue MTC", *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 7, 178-186.

- Dopazo, A., Tormo, A., Aldea, M., and Vicente, M., (1987) Structural inhibition and reactivation of *Escherichia coli* septation by elements of the SOS and TER pathways. *J. Bacteriol.* **169**, 1772-1776.
- Esponda, P. y Bedford, J.M. (1987). Post-testicular change in the reptile sperm surface with particular reference to the snake *Natrix fasciata*. *J. Exp. Zool.* **241**, 123-132.
- Fernández, M., Nicholls, D.G. y Rial, E. (1987). The uncoupling protein from brown adipose tissue mitochondria: chymotrypsin induced structural and functional modifications. *Eur. J. Biochem.* **164**, 675-680
- Fernández-Luna, J.L., Leyva-Cobian, F., and Mollinedo, F. (1988) "Identification of the protein HC receptor" *FEBS Lett.* **236** 471-474.
- Fernández Pascual, M., De Felipe, M.R., Serra, M.T. and Pozuelo, J.M. (1988). Effects of Cyanazine and Linuron on chloroplast development nodule activity and protein metabolism in *Lupinus albus* L. *J. of Plant Physiology*, **133**, 288-294.
- Fiandor, J., García López, M.T., Gómez de las Heras, F., Méndez-Castrillón, P.P., Gil-Fernández, C., Pérez, S., Vilas, P., Pérez, C., and García Gancedo, A., Synthesis and antiviral activity of 5' -O-sulfamoyluridine derivatives. *Nucleos. Nucleot.* (en prensa).
- Fontela, T., García Hermida, O., y Gómez-Acebo, J. (1987). Dihydroergotamine, but not naloxone, counteracts lithium as an inhibitor of glucose-induced insulin release in isolated rat islets in vitro. *Diabetología* **30**, 183-187.
- Fujiwara, S., Fisher, R.J., Bhat N.K., Moreno Díaz de la Espina, S., and Papas T. (1988). A short-lived nuclear phosphoprotein encoded by human *c-myc* protooncogene is stabilized by protein kinase C activation. *Mol Cell Biol* **8**: 4700-4706.
- García Gancedo, A., y García Villalón, D. Eds. (1988). XXX aniversario del Centro de Investigaciones Biológicas 1-103.
- García, J.L., García, E.; Arraras, A., García, P., Ronda, C., y López, R. 1987. Cloning, purification and biochemical characterization of the pneumococcal bacteriophage Cp-1 lysin. *J. Virol.* **61**: 2573-2580
- García, E., García, J.L. García, P., Arraras, A., Sánchez-Puelles, J.M., y López, R., 1988. Molecular analysis of the lytic enzymes of *Streptococcus pneumoniae* and its bacteriophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**: 914-918
- García, E., García, J.L. García, P., Ronda, C., Sánchez-Puelles, J.M. y López, R., 1987 Molecular genetics of the pneumococcal amidase: characterization of mutants in the *lytA* gene. *En: Streptococcal Genetics* (R. Curtiss, III, ed.) 189-192. American Society for Microbiology. Washington D.C.
- García, J.L. García, E. and López, R. 1987. Overproduction and rapid purification of the amidase of *Streptococcus pneumoniae*. *Arch. Microbiol* **149**: 52-56.
- García, J.L., García, E., Méndez, E., García, P., Ronda, C., y López, R., 1988. Expression of a muramidase encoded by the pneumococcal bacteriophage Cp-1 in *Escherichia coli*. *En: Antibiotic inhibition of bacterial cell surface, assembly and function*, (Ed. P. Actor y otros). P. 211 - 217 American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- García, E., García, J.L., García, P., Sánchez-Puelles, J.M., y López, R., 1988. Functional domains of the lytic enzymes involved in the recognition and degradation of the cell wall of *Streptococcus pneumoniae*. *En: Antibiotic inhibition of bacteria cell surface, assembly and function*, (Ed. P. Actor y otros). P. 218-223. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- García, J.L., García E., Sánchez-Puelles, J.M., y López, R. 1988. Identification of a lytic enzyme of *Clostridium acetobutylicum* that degrades choline-containing pneumococcal cell walls. *FEMS Microbiol. Lett.* **52** : 133-138
- García, P., Gasc, A.M., Kyriakidis, X., Baty, D., y Sicard, A.M. 1988. DNA sequences inducing localized conversion in *Streptococcus pneumoniae* transformation. *Mol. Gen. Genet.* **214**: 509-513.
- García Mendoza, C., Avellán, M.A.; Sánchez, E. y Novaes-Ledieu, M. (1987) Differentiation and wall chemistry of *Agaricus bisporus* vegetative and aggregated mycelia. *Arch. Microbiol.* **148**, 68-71.
- García Mendoza, C., Sánchez, E. y Novaes-Ledieu M. (1987). Differences in microfibrils in the walls of *Agaricus bisporus* secondary mycelium. *FEMS Microbiol. Lett.* **44**, 161-165.
- Gary G. Chicchi, Guillermo Giménez-Gallego, Elizabeth Ber. María L. García, R. Winquist, Margaret A. Cascieri. Purification and characterization of a unique potent inhibitor of apamin binding from leiurus quinquestriatus hebraeus venom. *J. Biol. Chem.* (in press).
- Gasc, A. M., García, P., Baty, D y Sicard, A.M. 1987. Mismatch repair during pneumococcal transformation of small deletions produced by site-directed mutagenesis. *Mol. Gen. Genet.* **210**: 369-372
- Gasc, A.M., García, P., y Sicard, A.M., 1988. Inhibition of DNA repair by neighbouring mismatched bases in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Gen. Microbiol.* **134**: 3019-3024.
- Gil, R., (1987). The cytoskeleton in some ciliated Protozoa. *En: Cytoskeleton in Cell Differentiation and Development ICSU Sym. Ser.* **8**, 327-328.
- Gil, R. (1988). Cytoskeletal components of *Frontonia depressa* (Ciliophora: Hymenostomatida). *Trans. Am. Microsc. Soc.* **107** (4). 410-420.
- Gil, R. (1988). Ultrastructural observations of *Frontonia depressa* and some comparisons with *Frontonia leucas* (Ciliophora Hymenostomatida). *Trans. Am. Microsc. Soc.* **107** (4) 397-409.
- Gil, R. & Guinea, A. (1987). Observations on the cytoskeletal elements of *Urocentrum turbo* (Protozoa, Ciliophora). *En: ICSU Sym. Ser.* **8**, 355-356.

- Gil, I., Gómez, E., Melgar, M.M., Pérez Silva, G. y Portolés, A. (1987). Inmunoprotección interespecífica, por *Corynebacterium pseudiphthericum* en cuadros con infección experimental por *Propionibacterium acnes*. *Anal. Real. Farm.* **53**, 429-441
- Gil-Fernández, C., and De Clercq, E. (1987). Comparative efficacy of broad spectrum antiviral agents as inhibitors of African swine fever virus replication in vitro. *Antiviral Res.* **7**, 151-160.
- Gil-Fernández, C., García Villalón, D., De Clercq, E., Rosemberg, I. and Holy, A. (1987), Phosphonylmethoxylalkylpurines and pyrimidines as inhibitors of African swine fever virus replication in vitro. *Antiviral Res.* **8**, 273-282
- Gil-Fernández, C., and García Villalón, D. (1988). A model virus-cell system to study the persistence of African swine fever virus. *Arch. Virol.* **100**, 161-169.
- Gil-Fernández, C., Pérez, S., Vilas, P., Pérez, S., Vilas, P., Pérez, C., De las Heras, F.G., and García, F.G. and García Gancedo, A. (1987). Antiviral activity of uridine 5'-diphosphate glucose analogues against some enveloped viruses in cell culture. *Antiviral Res.* **8**, 299-310.
- Giménez-Abián, M.I., de la Torre, C., Cánovas, J.L. y Giménez-Martín, G. (1988). Modulation of S and G₂ by the amount of cytoplasm surrounding each nucleus in onion multinucleate cells. *Eur. J. Cell Biol.* **47**, 404-407.
- Giménez-Abián, M.I., de la Torre, C. y López-Sáez, J.F. (1987). Growth and cell proliferation in *Allium* roots under different oxygen tensions. *Env. Exp. Bot.* **27**, 233-237.
- Giménez-Gallego, G., A. Navia, Manuel, Reuben, John P., Katz, George M., Kaczorowski, Gregory J., L. García, María. Purification, sequence, and model structure of charibdotoxin, a potent selective inhibitor of calcium-activated potassium channels. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **85** (1988) 3329-3333.
- Giménez-Gallego, G. and Thomas, K.A., HPLC chromatography of phenylthiocarbonyl-amino acids. Application to carboxyl-terminal sequencing of proteins. *J. Chromatography* **409** (1987) 299-304.
- Gómez, E., Melgar, M.M., Pérez Silva, G., Portoles, A. y Gil, I. (1988) Exocellular products from *Bifidobacterium adolescentis* as immunomodifiers in the lymphoproliferative response of mouse splenocytes *FEMS Microbiol. Letters* **56**, 47-52
- Gómez-Alarcón, G., Saiz-Jiménez, C., Lahoz, R., y O'Connor, A. (1987). Chemical changes of kraft lignin and some enzymes produced by the white-rot fungus *Coriolopsis gallica*. En: *Soil Biology and Conservation of the Biosphere*. Ed. J. Szeggy. Akademiai Kiadó, Budapest. pp. 491-500.
- Gómez-Miranda, B., Moya, A., y Leal, J.A. (1988). Differences in the cell wall composition in the type species of *Eupenicillium* and *Talaromyces*. *Exp. Mycol.* **12**, 258-263.
- González, A.E., Martínez, A.T., Almendros, G. y Grinbergs, J., (1988). A study of yeasts during the delignification and fungal transformation of wood into cattle feed in Chilean rain forest. *Antonie van Leeuwenhoek* **54**.
- González Manchón, C., Ayuso, M.S., y Parrilla, R., (1988) Control of gluconeogenesis: Role of fatty acids in the δ -adrenergic response. *Biochimica et Biophysica Acta* **972**, 192-199.
- González Manchón, C., Saz, J.M., Ayuso, M.S. y Parrilla, R. (1988). Characterization of the δ -adrenergic stimulation of hepatic respiration. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **265**, 258-266.
- González Vázquez, Carmen Cándida: Gutiérrez, C.; Grande, T. (1987). Bacterial flora in bottled uncarbonated mineral drinking water. *Canadian Journal of Microbiology*, **33**, 1120-1125.
- González Vázquez, Carmen Cándida: Ramírez, C. y Pareda M. Multiplication and survival of *Pseudomonas aeruginosa* in uncarbonated natural mineral water. (1987). *Microbiologie-Aliments-Nutrition*. **5**: 111-115
- Gosálvez, J., López-Fernández, C. García de la Vega, C., y Morales-Agacino, E. (1987). The chromosome system of *Chortippus jucundus* (Fisch). (Orthoptera). *Evolutionary Biology of Orthopteroid insects*, 229-234. Ed. B. Baccetti, Ellis Horword
- Guerrero, C., Prieto, A., y Leal, J.A. (1988). Extracellular galactosaminogalactan from *Penicillium frequentans*. *Microbiol. SEM.* **4**, 39-46.
- Guillen, F., Reyes, F., Rodríguez, J. y Vázquez, C. (1987). Induction of an extracellular cellulase system during autolysis in *Alternaria alternata*. *Trans. Br. mycol. Soc.* **89**, 35-39.
- Guinea, A., & Fernández-Galiano, D. (1987). Observations on *Opisthonecta henneguyi* Fauré-Fremiet: infraciliature, argyrome, and Myonermic System. *J. Protozool.*, **34**, 92-97
- Guinea, A., Gil, R. & Fernández-Galiano, D. (1987). Structure of the buccal apparatus of *Urocentrum trubo* (Ciliophora, Hymenostomatida). *Trans. Am. Microsc. Soc.*, **106**, 54-62
- Guinea, A., Sola, A., Rueda, M.C., & Fernández-Galiano, D. (1988). Infraciliature, système myonémique, argyrome et bipartition de l'*Astylozoon pyriforme* (Ciliophora, Peritrichida). *Can. J. Zool.* **66**, 2104-2109
- Haque, S., Saizawa, K., Rojo, J.M. y Janeway, C.A. (1987) The influence of valence on the functional activities of monoclonal anti-L3T4 antibodies: Discrimination of signalling from other effects. *J. Immunol* **138**: 3207-3212

- Haro, A., García, J.L., Olmo, N., Municio, A.M. (1987) A natural non-protein low molecular weight cAMP-dependent protein kinase inhibitor from the insect *Ceratitis capitata*. Isolation and preliminary characterization. *Insect Biochem.* **17**: 329-333.
- Haro, A., García, J.L., Periaméz, S. y Municio, A.M. (1987) Cyclic AMP-dependent protein kinases in synaptosomal fractions from *Ceratitis capitata* heads. *Comp. Biochem. Physiol.* **86B** 321-326
- Hernández, P., Bjercknes, C.A., Lamm, S.S. y Van't Hof, J. (1988). Proximity of an ARS consensus sequence to a replication origin of pea (*Pisum sativum*). *Plant Mol. Biol.* **10**, 413-422.
- Hernández, P., Lamm, S.S., Bjercknes, C.A. y Van't Hof, J. (1988) Replication termini in the rDNA of pea (*Pisum sativum*). *EMBO J.* **7**, 303-308
- Jeneway, C.A. Carding, S., Jones, B., Murray, S. Portolés M.P. Rasmussen, R., Rojo, J.M. Saizawa, K., y Bottomly, K. (1988) CD4⁺ T cells: Specificity and function *Immunol Rev.* **101**: 39-79
- Jeneway, C.A., Saizawa, K., Rojo, J.M., Portolés, M.P. y Jones, B., (1987) CD4 is part of the T cell receptor for class II MHC molecules. En "The T cell receptor" Eds. J. Kappler y M. Davis. Alan R. Liss, Inc. New York, p.p. 281-291
- Jareño, M.A. (1987). Macronuclear microtubules during early excystment of *Onychodromus acuminatus* (Ciliophora Hypotrichia). *The Cytoskeleton in Cell Differentiation and Development* vol, **8**, 315-353
- Jareño, M.A. (1987). Some ultrastructural changes produced by vaccinia virus in *Onychodromus acuminatus* (Ciliata, Hypotrichia). *Acta Protozoologica.*, vol 26 (1) 9-14.
- Jareño, M.A. (1988). Nucleolar structural changes during excystment of *Onychodromus acuminatus* (Ciliophora Hypotrichia). *Archiv. Protistenk* **136**, 191-198
- Kremer, L., del Mazo, J. y Avila, J. (1988). Identification of centromere proteins in different mammalian cells. *European J. Cell Biol.* **46**, 196-199
- Lacal, P., Mollinedo, F., and Larraga, V. (1987) Human neutrophil plasma membrane. Specific labelling, topological distribution of proteins and surface antigen detection". *Mol. Cell, Biochem.* **77**, 161-171
- Lacal, P., Pulido, R., Sánchez-Madrid, F., Cabañas, C. y Mollinedo, F. (1988) "Intracellular localization of a leukocyte adhesion glycoprotein family in the tertiary granules of human neutrophils", *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* **154**, 641-647.
- Lacal, P., Pulido, R., Sánchez-Madrid, F., and Mollinedo, F., (1988) "Intracellular location of T200 and Mol glycoproteins in human neutrophils", *J. Biol. Chem.* **263**, 9946-9951
- Lanzagorta, J.M.A., de la Torre, C. y Aller, P. (1988). The effect of butyrate on cell cycle progression in *Allium cepa* root meristems. *Physiol. Plantarum* **72**, 775-781
- Larraga, V., y Marquet, A., (1987) "El Macrófago: la función de presentación de antígeno" En nuevas tendencias en inmunología Eds. L. Enjuanes, M. Fresno y V. Larraga, C.S.I.C. 173-195
- Leiva, S., Giménez-Abián, M.I. y de la Torre, C. (1987). Commitment to proliferation after *Allium* mitosis in *Zea mays* L. *Cytobios* **50**, 39-48
- Linemeyer, D.L., Kelly, J.J., Menke, J.G., Giménez-Gallego, G., DiSalvo, J., Thomas, K.A. Expression in *Escherichia coli* of a chemically synthesized gene for biologically active bovine fibroblast growth factor. *Biotechnology*, **5** (1987) 960-965.
- Linemeyer, D.L., Menke, J.G., Kelly, J.J., Giménez-Gallego, G., Ortega, S., DiSalvo, J., Soderman, D., Thomas, K.A. Structure-function analysis of human recombinant acidic fibroblast growth factor: site-specific mutagenesis of the cysteine codons. ICSU Short Reports Volume 8. *Advances in Gene Technology: Protein Engineering and production.* K. Brew, F. Ahmad, H. Bialy, S. Black, R.E. Fenna, D. Puett, W.A. Scott, J. Van Brunt, R.W. Voellmy, W.J. Whelan and J.F. Woessner, Eds., IRL Press, Oxford (1988)
- López, P., Greenberg, B., Espinosa, M., y Lacks, S.A. (1987) Sulfonamide resistance in *Streptococcus pneumoniae*: DNA sequence of the gene encoding dihydropteroate synthase and characterization of the enzyme. *J. Bacteriol.* **169**: 4320-4326
- López, P., Martínez, S., Díaz, A. y Espinosa, M. (1987). *Streptococcus pneumoniae* *polA* gene is expressed in *Escherichia coli* and can functionally substitute for the *E. coli* *polA* gene. *J. Bacteriol.* **169**: 4869-4871
- López R., Sánchez-Puelles, J.M., Ronda, C., García, P., García, J.L. y García, E. 1987. Biological role(s) of the pneumococcal N-acetylmuramic acid-L-alanine amidase. En: *Streptococcal Genetics* (R. Curtiss, III, ed.) P.185-188 American Society for Microbiology, Washington D.C.
- López Abella, D., Bradley, R.H.E. and Harris, K.F. (1988). *Advance in Disease Vector Research.* (Ed. Kerry F. Harris) Springer Verlag **5**, 250-286 (New York).
- López-Bote, J.P., Bernabeu, C., Marquet, A., Fernández, J.M. y Larraga, V. (1988). "Adjuvant induced polyarthritis: synovial cell activation prior to polyarthritis onset". *Arthritis Rheum.* **31**, 769-775.
- Lorenzo, P., Portolés, A. Jr., Beneit, J.V., Ronda, E y Portolés, A. (1987). Physical dependence to morphine diminishes the interferon response in mice. *Immunopharmacol*, **14**, 93-100

- Lozano, R.M. y Ramírez, J.M. Variations in the carotenoid complement of the pigment-protein complexes of *Rhodospirillum rubrum*. En Photocatalytic Production of Energy- Rich Compounds (G. Grassi y D.O. Hall, eds.) pp. 180-188. Elsevier Applied Science, Londres. 1988.
- Maldonado, A., Pardo, E.G. y Gutiérrez, C. (1988). Sisterchromatid exchange (SCE) elimination kinetics in BrdUrd-treated cells irradiated with visible light. *Mutation Res.* **197**, 117-125
- Marquez, G., Buesa, J.M. García, J.L. y Barbero, J.L. 1988. Conformational stability of the penicillin G acylase from *Kluyvera citrophila*. *J. Appl. Microbiol, Biotechnol.* **28**: 144-147
- Marshall, P. and Rodríguez de Córdoba, S.: IEF analysis of class II molecules, In, ASHI Laboratory Manual (2nd Edition) (A.A. Zachary and G.A. Teresi, Eds.), ch 44.2, p 1-13. In press (1988)
- Martín-González, A., Serrano, S. & Fernández-Galiano, D. (1987). Cortical morphogenesis and conjugation process in *Caenomorpha medusula* (Ciliophora, Heterotrichida). *Europ. J. Protistol.*, **23**, 111-121.
- Martínez, A.T. 1988. Biodegradación de la lignocelulosa por hongos. Resúmenes IV Reunion Conjunta de Micología, La Manga del Mar Menor. Conferencia de Clausura.
- Martínez, M.J., Martínez, R. y Reyes, F. (1988). Effect of pectin on pectinases in autolysis of *Botrytis cinerea*. *Mycopathología*, **102**, 37-43
- Martínez, M.J. Vázquez, C., Díaz I. y Reyes, F. (1988). Pectic enzymes from autolyzed cultures of *Alternaria alternata* in plant protoplasts production. *Microbiología*, **11**, 255-258
- Martínez, M.J., Vázquez, C., Guillen, F. y Reyes, F. (1988). β -glucosidase from the cellulolytic system of *Alternaria alternata* autolyzed cultures. *FEMS microbiol. Lett.*, **55**, 263-268.
- Martínez, S., López, P., Espinosa, M., y Lacks, S.A. (1987). Complementation of *Bacillus subtilis* *polA* mutants by DNA polymerase I from *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Gen. Genet.* **210**: 203-210
- Mazo, J. del, Kremer, L. y Avila, J. (1987). Centromeric proteins reconized by CREST sera and meiotic chromosome segregation *Chromosoma* **96**, 55-59.
- Medina Díaz, F.J. (1988) Revisión. Biología celular de la transcripción en células eucarióticas. *Oncología* **11**: 361-374.
- Medrano, F. J., Andreu, J.M. Gorbunoff, M.J. and Timasheff, S.N. (1988) "The roles of colchicine rings B and C in the binding process to tubulin" *Biochemistry*, **28**.
- Menaya, J. Parrilla, R. y Ayuso, M.S. (1987). Action of phenylephrine on protein synthesis in liver cells. *Biochemical Journal* **248**, 903-909.
- Menaya, J., Parrilla, R. y Ayuso, M.S. (1988). Effect of vasopressin on the regulation of protein synthesis initiation in liver cells. *Biochemical Journal*, **254**, 773-779.
- Mester, B., Cíaramunt, R.M., Gómez-Alarcón, G., y Lorenzo, J. (1988). Antifungal activities of N- {(nitrofurilidene) amino} heterocycles. *An Real Acad. Farm.* **54**, 436-441.
- Mollinedo, F., Gómez-Cambronero, J., Cano, E. and Sánchez-Crespo, M. (1988) "Intracellular localization of platelet-activating factor synthesis in human neutrophils". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **154**, 1232-1239
- Mollinedo, F. and Schneider, D.L. (1987) "Membrane fusion as a mechanism for activation of the superoxide generating system in human neutrophils", in "Redox Functions of the Eukaryotic Plasma Membrane" (J.M. Ramírez, ed), pp. 231-250, CSIC; Madrid.
- Mollinedo, F. and Schneider, D.L. (1987) "Intracellular organelle motility and membrane fusion processes in human neutrophils upon cell activation". *FEBS Lett.* **217**, 158-162.
- Morcillo, G., Baretino, D., Carmona, M.J. y Díez, J.L. (1988) Telomeric DNA sequences differentially activated by heat-shock in two *Chironomus* subspecies. *Chromosoma* **96**, 139-144
- Moreno, M.L. de la Torre, C. y Clowes, F.A.L. (1987). The behaviour of the vacuolar component during mitosis in *Zea mays* L. *Cytologia* **52**, 867-869.
- Morris, S.A. Howarth, B., Crim, J.M. Rodríguez de Córdoba, S., Esponda, P. and Bedford, J.M. Specificity of Sperm-Binding Wolffian Duct Proteins in the Rooster and Their Persistence on Spermatozoa in Female Hosts. *J. Exp. Zool.* **242**, 189-198 (1987).
- Moya, P., Baixeras, E., Barasoain, I., Rojo, J.M. Ronda, E., Alonso, M.L. Portolés, A., (1987) *Immunopharmacol. Immunotoxicol* **9**, 243-256.
- Muga A., Castresana, J., Arrondo, J.L.R., López, S. and Bernabeu, C. (1988) "Interaction of SDS with β -galactosidase. A FTIR study of the influence of detergent concentration and temperature". *J. Mol Structure*, **175**, 67-72
- Navarrete, M.H., Cuadrado, A. y Cánovas, J.L. (1987). Regulation of G_2 by cell size contributes to maintaining cell size variability within certain limits in higher plants. *J. Cell Sci.* **87**, 635-641.
- Nicholls, D.G. y Rial, E. (1988). The function of the incoupling protein in the intact brown fat cell. En "Integration of mitochondrial function" (Lamasters, J.J., Hackenbrock, C.R., Thurman, R.G. y Werterhoff, H.V., eds.). Plenum Publishing Corporation, New York.

- Nichols, M.E., Rubinstein, P., Barnwell, J., Rodríguez de Córdoba, S. and Rosenfield, R.E.: A new Human Duffy Blood Group Specificity Defined by a Murine Monoclonal Antibody. *Immunogenetics and Association with Susceptibility to P. vivax*. *J. Exp. Med.* **166**, 776-785 (1987).
- Novaes-Ledieu, M., Martínez Cobo, J. y García Mendoza, C. (1987). The structure of the mycelial wall of *Agaricus bisporus*. *Microbiología SEM*. **3**, 13-23.
- Novoa, F.J., Mendoza, B., Castellano, E., Palomino, E., Aller, V., Valeron, C. y Betancor, P. (1987) Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer) con antígeno H-Y intermedio. *Endocrinología* **34**, 161-162.
- Núñez-Roldán, A., Feld, J., Rodríguez de Córdoba, S. and Winchester, R.J.: Occurrence of Specific Phytohaemagglutinin-Reactive Immunoglobulins in the Sera of Certain Individuals. *Scand. J. Immunol.* **25**, 139-147, (1987).
- Olmedilla, A. y Risueño, M.C. (1987). Analysis of perichromatin granules induced by heat shock in plants. *Cell Biol. Rev.* Vol S2, 7. Springer International
- Olmedilla A., Risueño, M.C. y Fernández-Gómez, M.E. (1987) Action of α -amanitin, ethidium bromide, and cycloheximide on rRNA metabolism in plant cells. *Biol Cell* **60**, 183-192
- Páez, E., Dallo, S., and Esteban, M. (1987). Virus attenuation and identification of structural protein of vaccinia virus that are selectively modified during virus persistence, *J. Virol.* **61**, 2642-2647.
- Páez, E. and Esteban, M. (1987a). Inhibition of host protein synthesis by DNA viruses (Adenovirus, Herpesvirus and Poxvirus): mechanism of action. In "Mechanisms of viral toxicity in animal cells" (ed. L. Carrasco), pp. 59-90. CRC Press, Boca Raton. Florida. U.S.A.
- Páez, E. and Esteban, M. (1987b). Resistance of vaccinia virus to interferons: Modulation of the 2-5A system in interferontreated, vaccinia virus infected cells. *Microbiol. SEM* **3**, 163-178.
- Páez, E. and Estebán, M. (1987c). Mecanismo de acción antiproliferativa del interferon. In "Oncología", (ed. J. Forteza).
- Páez, E. and Estebán, M. (1988a). Stability of vaccinia virus DNA during persistent infections: Accumulation of left-end deletions and of tandem repeats at both ends of the viral genome and prevention by interferon. *Virology* **163**, 145-154.
- Pardo, E.G., Hernández, P. y Gutiérrez, C. (1987). The incorporation of deoxyuridine monophosphate (dUMP) into DNA increases the sister-chromatid exchange yield. *Exp. cell Res.* **168**, 507-517.
- Paz-Ares, J., Ghosal, D., Wienand, U., Peterson, P.A. and Saedler, H., (1987) The regulatory C1 locus of *Zea mays* encodes a protein with homology to *myb* proto-oncogene products and with structural similarities to transcriptional activators. *EMBO J.* **6** (12): 3553-3558.
- Peñalva, M.A., Vián, A., Patiño, C., Pérez-Arans, A. y Ramón, D. (1988) En "Genetics and Molecular Biology of Industrial Microorganisms". Published by the American Society for Microbiology.
- Pérez-Castillo, A., Martín-Lucas, M.A. y Abrisqueta, J.A. (1987) Evidence for lack of specificity of the DA/DAPI technique. *Cytogenet. Cell Genet.* **45**, 62.
- Pérez-Maceda, B., Bernabeu, C., López-Bote, J.P., Marquet, A. y Larraga, V., (1988) "Autoantibodies from Rheumatoid Arthritis patients recognize synoviocyte surface antigens". *Scandinavian Journal of Immunology.* **27**, 295-304
- Pérez-Martín, J., del Solar, G.H., de la Campa, A.G. y Espinosa, M. (1988). Three regions in the DNA of plasmid pLS1 show sequence directed static bending. *Nucl. Acids. Res.* **16**: 9113-9126
- Pérez-Sala, D., Ayuso, M.S., Rico, M., Parrilla, R. y Rando, R.R. (1988). The interaction of cycloserine with pyruvate and other biologically relevant α -ketoacids. *Biochemical Pharmacology*.
- Pérez-Sala, D., Bengoa, B., Martín Requero, A. Parrilla, R. y Ayuso, M.S. (1987). Rate limiting steps for protein synthesis in isolated liver cells. *Biochemical Journal* **242**, 485-492.
- Pérez-Sala, D., Parrilla, R. y Ayuso, M.S. (1987). Key role of L-alanine in the control of hepatic protein synthesis *Biochemical Journal* **241**, 491-498.
- Pérez-Ureña, M.T., Pons, M.E., Salgado, A., del Solar, G.H., Ballester, S., López, P., Puyet, A., and Espinosa, M. (1987). Enrichment of genes and location of mutations in cloned DNA fragments of *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol. Lett.* **42**: 153-158
- Pinkney, M., Díaz, R., Lanka, E. y Thomas, C.M. (1988). Replication of mini RK2 plasmid in extracts of *Escherichia coli* requires plasmid encoded protein TrfA and host-encoded proteins DnaA, B.G, DNA Gyrase and DNA polymerase III. *J. Mol. Biol.* **203**, 927-938
- Portolés, A y Márquez, E. (1987) NKCELPRO: Programa para microordenador aplicable al estudio de respuestas de citotoxicidad espontánea. *Rev. Españ. Fisiol.* **43** 503-514
- Prieto, A., Rupérez, P. Hernández-Barranco, A., y Leal, J.A., (1988). Partial characterization of galactofuranose-containing heteropolysaccharides from *Talaromyces helicus* cell-walls. *Carbohydr. Res.* **177**, 265-272
- Pulido, D., García, J.L. Barbero, J.L., Pérez-Aranda, A. y Jiménez, A. (1987) Isolation of humanm interferon genes by hybridization with a syhthetic oligonucleotide probe: characterization of the hIFN 2 gene. *Mol. Gen. (Lif. Sci. Adv.)* **6**, 17-22.
- Puyet, A., Sandovale, H., López, P., Aguilar, A., Martín, J.F. y Espinosa, M. (1987). A simple medium for the rapid regeneration of *Bacillus subtilis* protoplasts transformed with plasmid DNA. *FEMS Microbiol. Lett.* **40**: 1:5.

- Puyet, A., del Solar, G.H. y Espinosa, M. (1988). Identification of the origin and direction of replication of the broad host range plasmid pLS1. *Nucl. Acids. Res.* **16**: 115-133
- Quintana, C., Olmedilla, A. Antoine, BN., Ollacarizqueta, A. (1987). The occurrence of metals Al, Fe, Ni, Cu, Zn, in the nuclei of animal cells: an ultrastructural, in situ, X-ray microanalytical study. *Biol. Cell.* **61**, 115-119.
- Rama, J.M., Pérez-Ureña, M.T., López, P., y Espinosa, M. (1987). Characterization of intracellular deoxyribonucleases of *Bacillus subtilis* by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. *Microbios.* **49**: 199-212.
- Rama, J.M., Sandoval, H., Pons, M.E., López, P., Martín, J.F. y Espinosa, M. (1987). Deoxyribonucleases of non-pathogenic corynebacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* **44**: 343-348.
- Ramos-Sánchez, M.C., Leal, J.A., Martín-Gil, J. y Martín Gil, F.J. (1988). DTG and DTA studies on fungal polysaccharides. *Termochimica Acta.* **34**, 61-65
- Rejas, M. T., Rojo, J.M., Ojeda, G, y Barasoain, I. (1988). Sodium, diethyldithiocarbamate restores T lymphocyte proliferation, interleukin-2 production and NK activity in cyclophosphamide immunosuppressed animals. *Immunopharmacol* **16**, 191-197.
- Rey-Campos, J., Rubinstein, P. and Rodríguez de Córdoba, S: DFCay Accelerating Factor (DAF0: Genetic Polymorphism and Linkage to the RCA Gene Cluster in Humans. *J. Exp. Med.* **166**, 246-252 (1987)
- Rey-Campos, J., Rubinstein, R., and Rodríguez de Córdoba, S., :A Physical Map of the Human Regulator of Complement Activation (RCA) Gene Cluster Linking the Complement Genes CRI, CR2, DAF and C4BP. *J., Exp. Med.* **166**, 246252 (1988)
- Reyes, F., Calatayud, J. y Martínez, M.J. (1988). Chitinolytic activity in the autolysis of *Aspergillus nidulans*. *FEMS Microbiol. Lett.*, **49**, 239-243
- Reyes, F., Martínez, M.J. y Vázquez, C., (1988). Maceration and protoplasts production from tomato tissues with the enzymic complex from autolyzed cultures of *Alternaria alternata* *Microbiológica*, **11**, 63-68
- Rial, E. y Nicholls, D.G. (1987). The uncoupling protein from brown adipose tissue. *Cell Biol. Rev.* **11**, 75-104
- Rincón, M., Tubores, A., López Rivas, A., Silva, A., Alonso, M., Ortiz de Landazuri, M., y López-Botet, M., "Prostaglandins E2 and the increased of the intracellular cAMP inhibit the expression of IL-2 Receptors on human T cells". *J. Immunol.* **18**, 1719
- Risueño, M.C., López-Iglesias, C., Testillano, P.S., Olmedilla, A. y Christensen, M.E. (1988). Immunoelectron microscopy localization of the nucleolar protein B-36 in plant nucleoli *Inst. Phys. Conf. Ser. N° 93, Vol. 3, Chpt. 3*, 69-70
- Risueño, M.C., Olmedilla, A. y Testillano, P.S. (1987). The use of cryomethods in the study of the plant nucleus. *Cell Biol. Rev. Vol. S2, 4.* Springer International
- Risueño, M.C., Testillano, P.S. y Sánchez-Pina, M.A. (1988) Variations of nucleolar ultrastructure in relation to transcriptional activity during G1,S and G2 periods of microspore interphase. En: *Sexual Reproduction in higher plants* (M. Cresti, P. Gori y E. Paccini, eds.) Springer-Verlag, N. Y., 9-14.
- Risueño, M.C., Testillano, P.S., Sánchez-Pina, M.A. y Olmedilla, A (1988). Fluorescencia natural e inducida en el desarrollo del grano de polen. *Acta Salmanticensia* **65**, 409-416.
- Rivilla Palma, Rafael: C.C. González Vázquez, (1988) Simplified methods for the microbiological evaluation of bottled natural mineral waters. *Journal Applied Bacteriology.* **54**, 273-278.
- Rodríguez, D., López Abella, D., and Díaz Ruíz, J.R. (1987) Aphids transmission of Cauliflower mosaic virus from isolated inclusion bodies, *J. Gen. Virol.* **68**, 2063-2067.
- Rodríguez, D., López Abella, D. and Díaz Ruíz, J.R. (1988). An electron microscopic study of cauliflower mosaic virus induced viroplasm: Unusual structures within the viroplasm matrix with possible functional significance in the viral replication cycle. *J. Ultrastr. and Molec. Struct. Res.* **100**, 118-125
- Rodríguez, J.F., Páez, E. and Escobán, M. (1987). A 14,000-Mr- envelope protein of vaccinia virus is involved in cell fusion and forms covalently linked trimers. *J. Virol.* **61**, 395-404
- Rodríguez, J.L. Díaz Ruíz, J.R; and Flores, R. (1988). Isolation and characterization in *Gynura aurantiaca* of a possible citrus rhabdovirus. *J. of Phytopathol.* **123**, 69-78.
- Rodríguez, M.T., Martín, M.J. y Abrisqueta, J.A. (1987) C-band length variability and reproductive wastage. *Hum. Genet.* **75**, 56-61
- Rodríguez de Córdoba, S.: Estructura molecular, mecanismos de activación y genética del Complemento In *Inmunología, Bases moleculares y celulares del Sistema Immune* (Eds. L. Enjuanes and M. Fresno) CSIC, Madrid, pp 59-80, (1987)
- Rodríguez de Córdoba, S., Marshall, P., Ginsberg-Fellner, F. and Rubinstein, P.: Biochemical Polymorphism of the DP β chains. In, *Immunobiology of HLA Vol. 2*, (Bo Dupont, Ed), Springer-Verlag, New York. In press (1988)
- Rodríguez de Córdoba, S., Nuñez-Roldán, A., Marshall, P., Carrier, C., Mollen, N., Walker, M., Ginsberg-Fellner, F. and Rubinstein, P.: Molecular Characterization by High Resolution Isoelectric Focusing of the Products Encoded by the Class II Regional Loci of the Major Histocompatibility Complex in Humans. I. DR and DQ Gene Variants. *Human Immunol.* **20**, 71-93 (1987)

- Rodríguez de Córdoba, S., Rey-Campos, J., Dakes, D.D., McAlpine, P.J. and Rubinstein, P.: Coagulation Factor XIII B subunit is encoded by a gene linked to the regulator of complement activation (RCA) gene cluster in man. *Immunogenetics*. In press (1988)
- Rodríguez de Córdoba, S. and Rubinstein, P.: New Alleles of C4-Binding Protein and Factor H and Further Linkage Data in the Regulator of Complement Activation (RCA) Gene Cluster in Man. *Immunogenetics* **25**, 267-268, (1987)
- Rojo, J.M. y Barasoain, I. (1987). Respuesta biológica frente a bacterias. En: *Inmunología*. Eds. V. Larraga, M. Fresno y L. Enjuanes) CSIC, Madrid, pp. 341-353.
- Rojo, J.M. y Janeway, C.A. (1988) The biological activity of anti-T cell receptor variable region monoclonal antibodies is determined by the epitope recognized. *J. Immunol* **140**: 1081-1088
- Ronda, E., Alonso, M.L. Moya, P. y Portolés, A. (1987). Efecto de *propionibacterium* sobre la producción de interferón en ratones inmunodeprimidos. *Anal., Real. Acad. Farm.* **53**, 420-428.
- Ronda, C., García, J.L., García, E., Sánchez-Puelles, J.M. y López, R. 1987. Biological role of the pneumococcal amidase: cloning of the *lytA* gene in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur. J. Biochem.* **164**: 621-624
- Ronda, C., García, J.L. y López, R. 1988. Characterization of genetic transformation in *Streptococcus oralis* NCTC 11427: expression of the pneumococcal amidase in *S. oralis* using a new shuttle vector. *Mol. Gen. Genet.* **215**: 53-57
- Rubinstein, P., and Rodríguez de Córdoba, S.: Insulin-dependent Diabetes Mellitus: Immunogenetic Susceptibility, Auto-immune Components and Environmental Factors. *Clin. Aspects Autoimmunity*, **2**, 18-30 (1988)
- Rufas, J.S., Giménez-Abián, J., García de la Vega, C. y Gosálvez, J. (1988). Recombination within extra segments: evidence from the grasshopper *Chortippus jucundus*. *Chromosoma (Berl.)* **96**, 95-101.
- Rufas, J.S., Giménez-Abián, J. y Suja, J.A. (1987). Chromosome organization in meiosis revealed by light microscope analysis of silver stained cores. *Genética* **29**, 706-712.
- Rupérez, P. y Leal, J.A. (1987). Mannoglucogalactans from the cell walls of *Penicillium erythromellis*: isolation and partial characterization. *Carbohydr. Res.* **164**, 269-278
- Saiz-Jiménez, C., Leeuw, J.W., y Gómez-Alarcón, G. (1987). Sludge from the waste water of the olive processing industry: A potential soil fertilizer?. En: *The Science of the Total Environment* **62**, 445-452
- Saiz-Jiménez, C., y Gómez-Alarcón, G. (1987). Characterization of soil polysaccharides. En: *Soil Biology and Conservation of the Biosphere*. Ed. por J. Szeggy. Akademiai Kiadó, Budapest. 455-463
- Saizawa, K., Haque, S., Jones, B., Rojo, J.M., Tite, J.P., Kaye, J., y Janeway, C.A. (1987) The L3T4 molecule is part of the helper T cell antigen: Ia recognition complex *Ann. Inst. Pasteur (immunol)* **138**: 138-143.
- Saizawa, K., Rojo, J.M. y Janeway, C.A. (1987). Evidence for a physical association of CD4 and the CD3 δ :B T cell receptor. *Nature* **328**: 260-263
- Sánchez-Pina, M.A. y Mascarenhas, J.P. (1987). Pollen specific genes conserved in different species. *Cell Biol. Rev.* Vol. **S2**, 174. Springer International
- Sánchez-Puelles, J.M., García, J.L., López, R. and García, E. 1987. 3'End modifications of the *Streptococcus pneumoniae lytA* gene. Role of the C terminus of the pneumococcal autolysin in the process of enzymatic activation (conversion). *Gene* **61**: 13-19.
- Sans, J., Mergudich, D., Galanti, N. y de la Torre, C. (1988). G₁ and G₂ arrest achieved in root meristems by black light irradiation under anoxia, after DNA bromosubstitution. *Biol. Cell* **62**, 119-123
- Santamaría, F. y Reyes, F. (1988). Proteases produced during autolysis of filamentous fungi. *Trans. Br. mycol. Soc.*, **91**, 217-220.
- Sanz, J.M., López, R., y García, J.L. (1988). Structural requirements of choline derivatives for "conversion" of pneumococcal amidase. A new single-step procedure for purification of this autolysin. *FEBS Lett.* **232**: 308-312.
- Schwartzman, J.B. (1987). Sister-chromatid exchanges in higher plant cells. Past and perspectives. *Mutat. Res.* **181**, 127-145
- Serra, M.T., Castresana, M.C. and Tejerina, G; (1987). Hemagglutinating activity in phytopathogenic bacteria surface compounds. *J. of Basic Microbiology*, **27** (3), 147-153.
- Serrano, S., Martín-González, A. & Fernández-Galiano, D.. (1987). Nuclear phenomena and oral reorganization during the conjugation of *Urocentrum turbo* O.F.M. (Ciliata). *Arch. Protistenkd.*, **133**, 257-268
- Serrano, S., Martín-González, A & Fernández-Galiano, D. (1988). *Trimyena compressum* Lackey, 1925: morphology, morphogenesis and systematic implications. *J. Protozool.*, **35**, 315-320
- Silva, A., FernándezRuiz, E., Sanz, E., y Somoza "Growth requirements of T cell hybridoma obtained by the fusion between a mouse cytolytic T cell line and the rat tumor C58NTC. *Hybridoma*.
- Del Solar, G.H., Díaz, R. y Espinosa, M. (1987). Replication of the streptococcal plasmid pMV158 and derivatives in cellfree extracts of *Escherichia coli*. *Mol. Gen. Genet.* **206**, 428-435
- Del Solar, G.H., Puyet, A. y Espinosa, M. (1987). Initiation signals for the conversion of single-stranded to double-stranded DNA forms in the streptococcal plasmid pLS1. *Nucl. Acids. Res.* **15**: 5561-5580.
- Suárez, J., Guinea, A. & Fernández-Galiano, D. (1987). Morfología e infraciliación del embrión de *Tokophrya influsium* Stein 1851 (Ciliphonra, Suctorida). *Bol. Real. Soc. Esp. Hist. Nat. (Biol.)* **83**, 213-219

- Suarez, J., Guinea, A. & Fernández-Galiano, D. (1987). Observations on the swarmer of *Discophrya collini* Root, 1914 (Ciliophora, Sucturida). *Arch. Protistenk.* **133**, 251-255
- Suja, J.A., García de la Vega, C. y Rufas, J.S. (1987). Meiotic stability of B chromosomes and production of macrospermatids in *Aiolopus strepens* (Orthoptera: Acrididae). *Genome* **29**, 5 - 10.
- Suja, J.A. y Rufas, J.S. (1987). Nucleolar meiotic cycle in Orthoptera. *Cell Biol. Int. Rep.* **11**, 289-299.
- Taylor, P.E., Stevens, C.E. Rodríguez de Córdoba, S. and Rubinstein, P.: Hepatitis B virus and human Immunodeficiency virus: Possible implications. In: *Viral hepatitis and liver disease*. Zuckerman A.J. (ed), Alan R. Liss, Inc., New York, pp 198-200 (1988)
- Testillano, P.S., Olmedilla, A., Risueño, M.C., Colman O. y Stockert, J.C. (1988). Detección de polisacáridos en el pared del grano de polen. *Acta Salmanticensia* **65**, 435-446.
- Testillano, P.S. y Risueño, M.C. (1987). Characterization of granules and fibrils in the interchromatin region during microspore interphase of *Hyacinthoides non-scripta*. *Cell Biol. Rev.* Vol. S2, 8. Springer International.
- Testillano, P.S. y Risueño, M.C. (1988). Evolution of nuclear interchromatin structures during microspore interphase periods. En: *Sexual Reproduction in higher plants*. (M. Cresti, P. Gori y E. Pacini, eds) Springer-Verlag, N.Y., 151-156.
- Thomas, K.A., DiSalvo, J., Ortega, S., Conn, G., Shaeffer, M., Giménez-Gallego, G., Soderman, D., Mellin, T., Bush, B., Caparella, J., Menke, J., Kelly, L., Linemeyer, D., Structure and Activities of Acids Fibroblast Growth Factor, *J. of Cellular Biochem.* (in press).
- Thomas, K.A., Giménez-Gallego, G., DiSalvo, J., Linemeyer, D., Kelly, L., Menke, J., Srtucture homologies and Activities of Acidic Fibroblast Growth Factor. In *Molecular Biology of Arterial Wall*. G. Schettler Ed. Spring-Verlag, Heidelberg, 1987.
- Thomas, K.A., Giménez-Gallego, G., Fibroblast Growth Factors: Broad Spectrum Mitogens with potent Angiogenic Activity, Reproduced form *Trends Biol. Chem.* In *Growth Factors and Oncogens*: R. Bradshaw and S. Prentis, Eds., Elsevier Pbl. Co., Amsterdam, 1987.
- Thomas, K.A., Giménez-Gallego, G., DiSalvo, J., Linemeyer, D., Kelly, L., Menke, J., Mellin, T., Bush, R., Structure and Activities of Acidic Fibroblast Growth Factor. In *Current Communications in Molecular Biology, Angiogenesis: Mechanisms and Pathobiology*, Rifkin, D. and Klagsbrun, M., Eds., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 1987.
- Thomas, K.A., Giménez-Gallego, G., Rios-Candelore, M., DiSalvo, J. Primary Structure, Mitogenic and Angiogenic Activities of Brain-Derived Acidic Fibroblast Growth Factor. *J. of Protein Chemistry* **6** (1987) 167-175.
- De Torres, M.L., Sánchez Ferrer, M^a A., Casado, A. y Abrisqueta, J.A. (1987). Subfertilidad masculina, actividad meiótica y deficiencia G6PD. Primeros resultados. Symposium sobre reproducción y fertilidad humanas: alteraciones genéticas, hormonales extragonadales e inmunológicas en esterilidad e infertilidad. págs. 133-138.
- Torres-Alemán, I., Barasoain, I., Borrel, J. y Guaza, C. (1988). Immune activation and pynchoneurogenic stress modulate corticosterone releasing effects of both lymphokines and corticotropin. *American Journal of Physiology*, **255**, 839-845.
- Torres-Alemán, I., Rejas, M.T., Barasoain, I., Borrel, J. y Guaza, C. (1987). Corticosterone-releasing activity of immune mediators. *Life Sciences* **40**, 929-934.
- Torres-Rodríguez, J.M., Balaguer-Meler, J., Martínez, A.T. y Antonell-Reixach, J. (1988). Onychomycosis due to a fungus of the *Aspergillus versicolor* group. *Mycoses* **10**, 522-526.
- Valmaseda, M., Martínez, A.T. y Almendros, G. (1988). Contribution to P-type humic acid formation of pigmented fungi in two forest soils. *Soil Biol. Biochem.*, **21**, 23-28.
- Van't Hof, J., Hernández, P., Bjercknes, C.A., Kraszewska, E.K. y Lamm, S.S. (1987). Replication of the rRNA and legumin genes in synchronized root cells of pea (*Pisum sativum*): evidence for transient **EcoRI** sites in replicating rRNA genes. *Plant. Mol. Biol.* **8**, 133-143.
- Van't Hof, J., Hernández, P., Bjercknes, C.A. y Lamm, S.S. (1987). Location of the replication origin in the 9-kb repeat site class of rDNA in pea (*Pisum sativum*). *Plant. Mol. Biol.* **9**, 87-95.
- Vicente, M., (1987). La Ingeniería Genética y sus aplicaciones a la Biotecnología Acuática. p 247-274 en J. Espinosa de los Monteros y U. Labarta (eds). *Genética en Acuicultura*. Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica. Madrid.
- Vicente, M., y Renart, J., 1987. Ingeniería Genética. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.
- Vicente, M. y Sacristán, A. 1988, Vectores Cedig. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.
- Vilas, P., Pérez, C., Pérez, S., Villalón, D.G., García Gancedo, A., Gil-Fernández, C., García López, M.T. and Gómez de las Heras, F. Effect of an uridine 5-diphosphate glucose analogue on herpes simplex keratitis in rabbits and vaginal infection in guinea pigs. *Chemotherapy* (en prensa).
- De la Viña, S., Andreu, D. Medrano, F.J., Nieto, J.M. and Andreu, J.M. (1988). "Tubulin structure probed with antibodies to synthetic peptides.. Mapping of three major types of limited proteolysis fragments". *Biochemistry* **27**, 5353-5365.
- Vivo, A., Andreu, J.M., de la Viña, J. and de Felipe, M.C. (1989) "Leghemoglobin in lupin plants". *Plant Physiol*, in press.
- Zubiaur, E. y Alonso, P. (1987). Relaciones antigénicas entre varias estirpes de *Naegleria*. *Microbiología SEM* **3**, 25-31