

en estos casos; también lo es en el caso de desaparecidos durante gobiernos dictatoriales, como ha sucedido en Argentina con la localización de los hijos de desaparecidos bajo las dictaduras militares.

Sin embargo, no hay que pensar que la técnica de identificación de DNA es la panacea que soluciona todos los problemas. Lógicamente tiene sus desventajas y limitaciones, que básicamente se refieren a cómo se realiza la prueba de forma práctica en el laboratorio y lo bien regulada que esté esa práctica. Otra controversia que surge es acerca de la interpretación de los resultados positivos. Que el DNA de un sospechoso se corresponda con la muestra encontrada en una escena de crimen, ¿significa ello que es la persona que dejó tal "huella" genética? ¿Con qué frecuencia se presenta tal patrón? ¿Cómo de raro es? En definitiva habría que hacer un estudio de genética de poblaciones para localizar los sitios que muestran mayor grado de variación en las moléculas de DNA y, por tanto, mayor precisión en la identificación. Esto supone realizar una base de datos, sobre la que muchas personas muestran un gran recelo.

En cuanto a las limitaciones técnicas éstas se centran en la obtención de suficiente cantidad de muestra de DNA para el análisis. La técnica de PCR viene a aportar la solución, permitiendo la obtención de múltiples copias de una región específica de DNA. De hecho es incluso posible obtener DNA a

partir de la saliva que uno puede emplear para sellar un sobre.

Limitaciones que resultan superadas por los muchos éxitos que presenta la técnica. Como por ejemplo, en la identificación personal. El grupo de la Dra. Mary Claire King (Universidad de Berkeley, California), en su ayuda a las abuelas de la Plaza de Mayo en la localización de sus nietos, centró el estudio en una porción de DNA particular, el DNA mitocondrial. Esta pequeña porción de DNA presenta la particularidad de que sólo es transmitido por vía materna. Las secuencias variables de DNA mitocondrial pueden permitir establecer la genealogía por vía materna de forma bastante precisa.

Pero la aplicación de la identificación de DNA en casos judiciales no se limita sólo a los seres humanos. Existen pleitos civiles en los que las plantas son las protagonistas. Se trata de casos de protección de patentes de variedades de maíz o tomate. Últimamente muchas compañías que trabajan con semillas realizan bases de datos con las "huellas" genéticas de estas variedades para poder demostrar su patente.

Queda claro que Sherlock Holmes vería facilitado su trabajo, aunque este método resulte más frío y menos atrayente que el perspicaz método deductivo que siempre ponía en juego el afamado detective. Pero a fin de cuentas, el siglo XIX era más romántico que nuestro tecnológico siglo XXI.

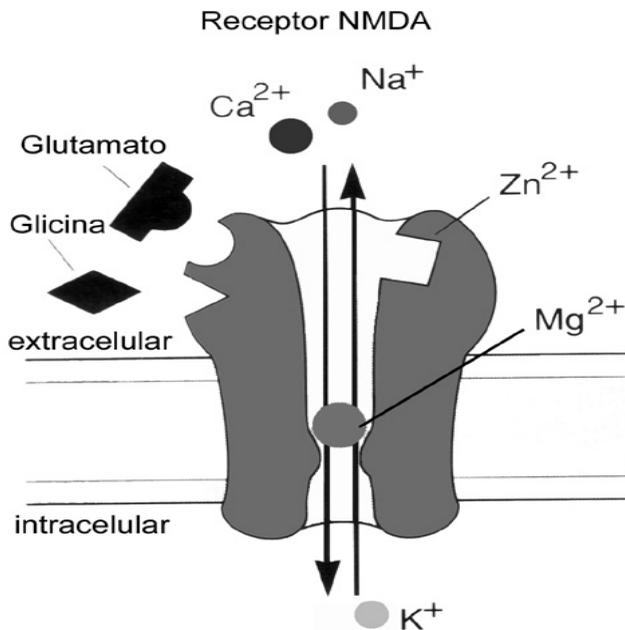
NMDA, UN RECEPTOR POLIFACÉTICO

José Carlos Dávila

Probablemente existen más estudios sobre los receptores de tipo NMDA que sobre cualquier otro receptor en el sistema nervioso. La razón es bien sencilla, los receptores NMDA además de ser muy abundantes en el sistema nervioso, están implicados en numerosas funciones, algunas de ellas tan importantes para el buen funcionamiento del cerebro como el aprendizaje o la memoria, mientras que en otras ocasiones están implicados en mecanismos de muerte neuronal o en enfermedades como la epilepsia. Sin lugar a dudas, estas razones, entre otras, han impulsado el estudio de estos receptores hasta cotas insospechadas.

Empecemos por el principio. El glutamato, uno de los neurotransmisores más abundantes en el sistema nervioso (se supone que es liberado en más de la mitad de las sinapsis del sistema nervioso), realiza su acción excitadora actuando sobre receptores específicos localizados en la membrana neuronal. Hasta el momento se han identificado varios tipos principales de receptores para el

glutamato, tres de ellos son canales iónicos regulados por ligando, mientras que otros tres, denominados receptores metabotrópicos de glutamato, no son canales iónicos aunque pueden actuar indirectamente sobre los canales iónicos. A los primeros se les denomina también receptores ionotrópicos ya que la unión del neurotransmisor con el receptor provoca la apertura del canal con el consiguiente paso de los iones. Los receptores ionotrópicos de glutamato se denominan según la molécula agonista que los activa: los receptores NMDA, por el N-metil-D-aspartato, los receptores de tipo AMPA, por α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato y los receptores de tipo kainato, por el ácido kaínico. Estos tres tipos de receptores forman canales catiónicos no selectivos, permeables tanto para el Na^+ como para el K^+ , de manera que la unión del glutamato sobre cualquiera de ellos provoca una despolarización de la membrana postsináptica (un potencial excitador postsináptico o EPSP). A diferencia de los otros dos



tipos de receptores ionotrópicos, AMPA y kainato, el receptor NMDA posee una serie de características distintivas que lo hacen único entre todos los receptores ionotrópicos. Uno de esos aspectos, quizá el más significativo, es que el canal formado por el receptor permite el paso de los iones Ca^{2+} , además del Na^+ y K^+ , lo que implica un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular en la neurona postsináptica cada vez que el receptor se activa.

El receptor NMDA es una proteína muy compleja y tremendamente regulada (ver figura). Su conductancia al Ca^{2+} es notablemente alta y es ésta quizá su característica más destacable y la responsable de muchas de sus funciones. Otra característica especial del receptor NMDA es que para que el canal se abra se necesita, además del glutamato, la presencia de un co-agonista (el aminoácido glicina). Ciertas poliaminas, al igual que la glicina, modulan positivamente el canal, mientras que el cinc y un exceso de protones lo modulan negativamente. Sin embargo, lo más llamativo de este receptor es que comparte características funcionales de canales regulados por ligando y de canales sensibles al voltaje y dependientes de uso. Esta propiedad está relacionada con el bloqueo efectivo del canal del receptor NMDA por el ion Mg^{2+} , cuando el potencial de membrana está próximo al valor de reposo. Este bloqueo es eliminado transitoriamente cuando la membrana se despolariza, por estimulación repetitiva previa, por ejemplo.

Los receptores NMDA son complejos proteicos formados por diferentes combinaciones de varias

subunidades (denominadas NMDAR1 y NMDAR2A-2D). La subunidad NMDAR1 posee todas las propiedades fundamentales necesarias para constituir un canal funcional y puede estar presente en ocho isoformas diferentes. La otra familia de proteínas que contribuye a la formación de receptores NMDA funcionales está constituida por cuatro variantes de la subunidad NMDAR2 (NMDAR2A-2D), codificadas por cuatro genes separados. Distintas combinaciones de la subunidad fundamental NMDAR1 con las otras subunidades dan lugar a receptores NMDA con propiedades funcionales diferentes, que pueden estar distribuidas en áreas encefálicas específicas y/o que pueden definir respuestas fisiológicas o patológicas distintas en respuesta al glutamato.

Una gran parte de las acciones mediadas por los receptores NMDA se basa en la regulación del flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la célula. La activación de los receptores NMDA permitiría un rápido influjo de Ca^{2+} , con la consiguiente elevación intracelular de Ca^{2+} , lo cual dispararía una cascada de sistemas de segundos mensajeros que podría producir acciones muy diversas.

Glutamato y receptores NMDA están involucrados en numerosas funciones dentro del sistema nervioso. Uno de los procesos más estudiados en el que los receptores NMDA parecen jugar un papel clave es la plasticidad sináptica. La maduración de los circuitos nerviosos (establecimiento de conexiones funcionales) durante el desarrollo, y también en el adulto, depende de la activación y consolidación de ciertas sinapsis, mediante mecanismos de plasticidad en el que están involucrados los receptores NMDA. La potenciación a largo plazo (LTP), una forma de plasticidad sináptica que está en la base de los procesos de aprendizaje y memoria, implica la activación de los receptores NMDA. También ha sido demostrado recientemente un papel crucial de los receptores NMDA en los procesos de formación de las memorias, incluida la denominada memoria episódica, un tipo de memoria que nos permite recordar las experiencias vividas, aunque los acontecimientos solamente ocurran una vez. Otros estudios han demostrado un papel del glutamato a través de su unión con receptores NMDA en los procesos de emigración celular.

Si bien éstas y otras funciones 'normales' dependen de la precisa activación de los receptores NMDA en el momento y lugar adecuados, es cierto también que un desequilibrio producido por la sobreactivación del receptor (por liberación excesiva de glutamato, por ejemplo) podría conducir a ciertas enfermedades como la epilepsia o a la muerte neuronal por sobreexcitación en situaciones de hipoxia (ver, Glutamato y muerte neuronal excitotóxica, *Encuentros en la Biología*, 20).