

eliminaría el glutamato de los alimentos infantiles, aunque todavía persiste en otros preparados alimenticios).

¿Cómo produce el glutamato la neurotoxicidad? Al principio se pensaba que esta sustancia podía dañar a las neuronas mediante algún tipo de interacción metabólica (recordemos que el glutamato es un metabolito normal en rutas metabólicas intracelulares), aunque ahora parece claro que la toxicidad del glutamato está más relacionada con su acción fisiológica excitadora y que es un mecanismo mediado por receptor. La conexión más obvia entre los aminoácidos excitadores y el daño neuronal es la despolarización (causada por la entrada de iones sodio a través de los canales acoplados a los receptores), aunque hay pocas evidencias de que la despolarización, *per se*, dañe a las neuronas. Sin embargo, la despolarización altera el gradiente electroquímico para los iones cloro, favoreciendo su entrada dentro de las neuronas. Esto crea un desequilibrio osmótico que hace que entre agua en las neuronas, produciendo un edema celular (ver figura). Aunque inicialmente se pensó que esto era el principal factor responsable de la muerte neuronal, actualmente parece claro que las neuronas, al menos en cultivo, toleran la hinchazón durante muchas horas sin morir (este efecto, sin embargo, podría jugar un papel importante *in vivo*, donde el edema podría comprometer el riego sanguíneo y aumentar el daño).

Un factor crítico para iniciar los eventos que conducen a la muerte celular es la entrada de calcio desde el espacio extracelular, siguiendo un gradiente electroquímico (aunque no 'todo' el calcio que entra en la neurona es igualmente perjudicial, algo difícil de comprender). La fuente más 'dañina' de calcio para la mayoría de las neuronas en el sistema nervioso central es la apertura de los canales asociados al receptor NMDA, cuando éste es activado. Una explicación parcial para esta observación es la relativamente alta permeabilidad para el calcio del canal NMDA (al contrario que los canales AMPA/Ka, el canal NMDA tiene una permeabilidad superior para el calcio que para el sodio). Sin embargo, ésta no es la explicación completa ya que otros aminoácidos excitadores pueden abrir canales de calcio, produciendo elevaciones del calcio intracelular equivalentes a las producidas por el glutamato y los receptores NMDA. Por tanto, el calcio que entra en las neuronas a través de los canales NMDA debe tener acceso selectivo a algunos compartimentos especialmente sensibles a sus efectos tóxicos.

Una vez establecida la conexión entre las elevaciones patológicas del calcio y la desintegración celular, el problema estriba en determinar qué mecanismo o mecanismos, activados por el calcio, podrían dañar las neuronas. Lo más razonable sería pensar que no existe un único mecanismo, sino más bien una serie de vías, actuando en serie o en paralelo, que podrían interaccionar para lesionar a las neuronas. La magnitud de la contribución de cualquiera de estos mecanismos podría estar influenciada por múltiples factores incluyendo el tipo de neurona, la edad, la duración de la exposición al glutamato y la reserva metabólica. Algunos de los principales procesos activados por el calcio que podrían participar en el daño excitotóxico serían los siguientes:

1) *Proteasas*. Hay fundadas evidencias de que un grupo de proteasas activadas por el calcio, las calpains, pueden degradar los neurofilamentos (que son responsables del mantenimiento de la integridad del citoesqueleto neuronal). Parece lógico pensar que la activación patológica de estas enzimas iría en detrimento de la viabilidad de las neuronas.

2) *Fosfolipasas*. La estabilidad neuronal requiere que la bicapa lipídica permanezca intacta. Una pequeña remodelación y reparación de la membrana es necesaria para la competencia neuronal, pero una amplia destrucción de la membrana podría amenazar la viabilidad de la célula. Varias fosfolipasas que degradan fosfolípidos de membrana son activados por elevaciones del calcio intracelular. Tanto la propia degeneración de la membrana como sus productos resultantes, los cuales incluyen ácido araquidónico y leucotrienos, pueden tener efectos dañinos sobre las neuronas.

3) *Óxido nítrico*. El óxido nítrico se sintetiza en muchos órganos, incluyendo el cerebro, por una enzima dependiente de calcio, la sintasa del óxido nítrico. Algunos investigadores han mostrado que la inhibición de esta enzima puede proteger a las neuronas de la toxicidad del glutamato y NMDA. Éstos sugieren que el óxido nítrico producido en algunas neuronas difundiría hacia otras neuronas vulnerables, matándolas. El panorama en este caso es más complicado, ya que recientemente se han descrito dos especies diferentes de óxido nítrico, una que contribuiría al daño neuronal, mientras que la otra tendría un papel protector al bloquear el receptor NMDA.

4) *Daño mitocondrial*. La entrada de calcio incrementa la actividad de algunas enzimas mitocondriales, incluyendo el complejo piruvato deshidrogenasa. Actualmente hay evidencias de que la exposición a concentraciones excesivamente altas de calcio colapsa el potencial de membrana mitocondrial, lo cual podría tener un papel en la muerte excitotóxica.

Las condiciones clínicas agudas asociadas más estrechamente con la excitotoxicidad son la isquemia/hipoxia y el ataque cerebral. En tales condiciones hay un fallo en la eliminación del glutamato extracelular, el cual se acumula de forma tóxica. La administración de fármacos antagonistas del glutamato puede atenuar los daños neuronales producidos tras el ataque, y así minimizar el daño, pero hay pocas oportunidades de intervenir de forma preventiva, ya que la utilización de tales antagonistas podría interferir de forma significativa con la neurotransmisión excitadora normal.

J.C. Dávila (Profesor Titular de Biología Celular).

PALEONTOLOGÍA

EL MEDITERRÁNEO EN EL PLIOCENO, ¿UN MAR TROPICAL?

El *Mare Nostrum* ha sido, desde tiempos históricos, una importante vía de comunicación y comercio de bienes e ideas entre los pueblos diseminados por su rivera. Por su tamaño, se puede considerar como un océano a escala humana, de aguas azules y raramente embravecidas. Desde un punto de vista oceanográfico, se trata de un mar oligotrófico, cuyo balance hídrico resulta negativo, pues las pérdidas por evapora-

ción rebasan ampliamente las ganancias por precipitaciones y aportes fluviales, de forma tal que sin la compensación que supone la entrada de aguas atlánticas por el estrecho de Gibraltar se ha calculado que esta cuenca se desecaría en tan sólo 1.500 años. Las aguas del Mediterráneo están bien oxigenadas, su salinidad oscila en torno al 38,5‰, la temperatura de sus capas profundas se encuentra relativamente constante en

torno a 13°C y la de las aguas superficiales varía entre los 13°C de invierno y los 26°C de verano. Ahora bien, todo un conjunto de evidencias paleontológicas sugieren que durante el Plioceno -período del tiempo geológico que comprende entre hace 5,1 y 1,65 millones de años- las aguas del Mediterráneo pudieron ser sustancialmente más cálidas que en la actualidad.

Tales evidencias proceden del estudio de los moluscos preservados en los sedimentos del Plioceno marino de la región comprendida entre San Pedro de Alcántara y Estepona, en la parte occidental de la provincia de Málaga. Estos sedimentos afloran en una franja relativamente continua a lo largo de la costa del mar de Alborán, interrumpidos únicamente por los depósitos fluviales cuaternarios, más recientes. Su composición varía desde arenas gruesas y conglomerados, para los afloramientos más someros, situados próximos a la línea de costas pliocena, hasta arenas finas, limos y arcillas en los correspondientes a los ambientes más distales y profundos. En los primeros la fauna suele aparecer transportada, mostrando selección por tamaños, rotura y desgaste en las conchas, mientras que en los segundos el estado de conservación es excelente, encontrándose los lamelibranquios por lo general con ambas valvas articuladas y, a menudo, mostrando posiciones vitales, abundando los equínidos con las placas y espinas articuladas, lo que evidencia un enterramiento muy rápido en el sedimento, y los gasterópodos presentando todos los detalles de la escultura y, en muchos casos, la coloración original de la concha.

El estudio sistemático de esta malacofauna fósil ha mostrado la existencia de aproximadamente 810 especies, de las cuales sólo 247 han pervivido hasta la actualidad en el mar de Alborán (271 para todo el Mediterráneo). Destacan particularmente las de una serie de familias de gasterópodos, como Ficidae, Terebridae, Olividae, Amathinidae, Conidae, Cypraeidae, Fasciolaridae, Mitridae y Turridae. Las especies pertenecientes a las cuatro primeras familias ya no habitan en el Mediterráneo, restringiéndose su distribución actual a las regiones tropicales de los océanos Atlántico, principalmente, Índico y Pacífico; las restantes se encuentran representadas por formas escasas, en general de talla reducida (por ejemplo, se han encontrado 30 especies de conos frente a las 2 actuales). Respecto a los bivalvos, en el Plioceno se encuentran tres familias de ámbito tropical, ausentes hoy en día del Mediterráneo: Isognomonidae,

Plicatulidae y Myidae. Entre los escafópodos cabe resaltar a la familia Gadilinae, también de aguas tropicales. La presencia de estos elementos faunísticos sugiere, en principio, unas condiciones paleoceanográficas bastante más cálidas para las aguas del Mediterráneo durante el Plioceno que las actualmente presentes. Esta hipótesis se encuentra, además, reforzada por el hallazgo de una fauna bien diversificada de corales, entre los que abundan las formas solitarias como los flaveliformes, también ausentes hoy en día del Mediterráneo y restringidos a las zonas tropicales.

No obstante, cabe una interpretación alternativa para la presencia de faunas tropicales en el Mediterráneo durante el Plioceno, la cual no implica necesariamente la existencia de paleotemperaturas más elevadas para sus aguas. Hoy en día hay un único estrecho separando el mar Mediterráneo del océano Atlántico, de dimensiones reducidas pero extraordinariamente eficiente en la transferencia de las masas de agua, de forma tal que por superficie entran las aguas atlánticas frías y poco salinas, mientras que en profundidad salen las mediterráneas, cargadas de sales al estar sometidas a los efectos de la evaporación desde su origen en la cuenca oriental. Ahora bien, durante el Mioceno superior -período de tiempo inmediatamente anterior al que nos ocupa- existieron dos pasajes de comunicación entre el Paleomediterráneo y el Atlántico, uno de salida de agua, situado al sur de España -el corredor bético- y otro de entrada, en el norte de Marruecos -el corredor rifeño-. Ambos eran de tamaño considerablemente mayor que el actual de Gibraltar y se cerraron por la actividad tectónica experimentada en la microplaca de Alborán, como consecuencia de la colisión de las placas europea y africana. El resultado de la desconexión de ambas cuencas fue que la intensa evaporación condujo a la desecación parcial del Mediterráneo y la precipitación de abundantes rocas evaporíticas, en lo que se conoce como crisis de salinidad del Messinense, con la que finaliza el Mioceno.

La existencia de este dispositivo en el Mioceno implica que los patrones de circulación oceánica eran diferentes, pues actualmente las aguas frías que entran al Mediterráneo proceden de la corriente descendente de las Canarias, mientras que en el Mioceno, al encontrarse el canal de entrada en el corredor rifeño, situado a una latitud inferior, ello posibilitaría el ascenso y entrada de aguas cálidas, en cuyo seno viajarían las larvas de especies tropicales, pudiendo invadir

el Mediterráneo; a este respecto conviene precisar que se han localizado en este corredor abundantes formaciones arrecifales de edad tortoniense. Posteriormente, al cerrarse estos pasajes y constituirse la conexión actual mediante el estrecho de Gibraltar, esta vía de dispersión para las faunas exóticas quedaría obliterada. De esta manera, cuando se extinguieron localmente tales especies en el Mediterráneo durante el transcurso de las glaciaciones del Pleistoceno, su recolonización posterior de esta cuenca ya no fue posible.

Con vistas a decidir entre ambos escenarios, en un futuro inmediato se pretende efectuar un análisis de la composición en isótopos de oxígeno en las conchas de diversas especies de gasterópodos y lamelibranquios presentes en el Mediterráneo tanto en el Plioceno como en la actualidad. El fundamento de esta metodología es el siguiente: cuando disminuye la temperatura -por ejemplo, al producirse una glaciación- el agua se incorpora a los casquetes glaciares, con lo que desciende el nivel del mar, produciéndose una incorporación más rápida de aquellas moléculas que portan el isótopo normal ^{16}O , más ligero; como consecuencia, el agua del mar se enriquece en el isótopo pesado ^{18}O y entonces la proporción [$^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$] aumenta -de igual manera, en una etapa más cálida esta relación isotópica disminuye-. De acuerdo con las predicciones de la hipótesis sobre un Mediterráneo tropical, las proporciones de isótopos correspondientes a las especies pliocenas habrían de ser inferiores a las mostradas por las especies actuales; en la hipótesis alternativa sobre un mar con temperaturas similares a las actuales, tales proporciones no deberían diferir significativamente.

P. Palmqvist (Profesor Titular de Paleontología)
M.C. Lozano y J.L. Vera (Doctorandos en Paleontología)