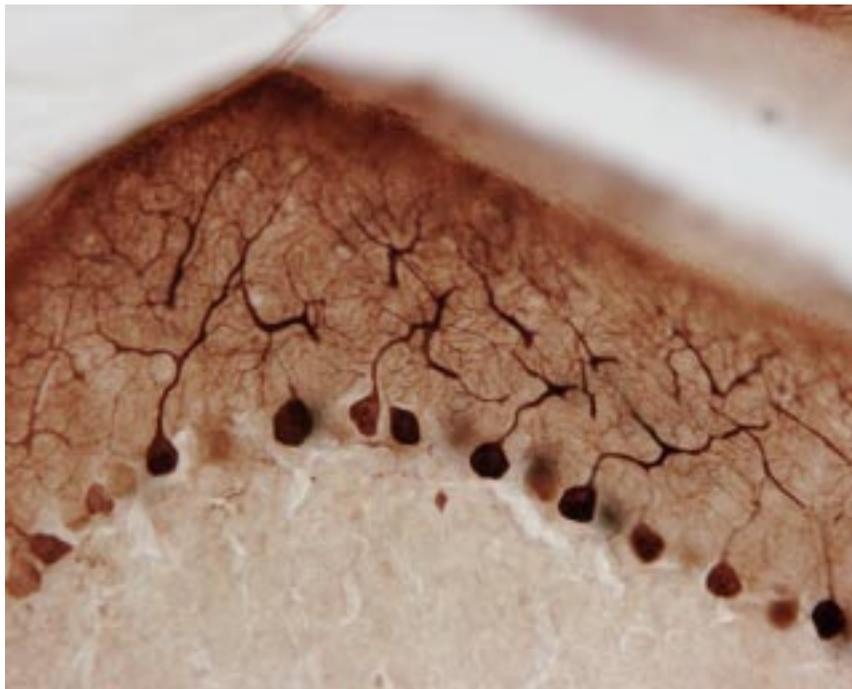


ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA



Editor:

Salvador Guirado

Comité editorial:

Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Desarrollo Tecnológico de la
Universidad de Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga
colabora en la distribución de esta
publicación.

Diseño de la portada:

Salvador Guirado

Correspondencia a:

Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos,
29071 Málaga
Tfno.: 952 131961
email: guirado@uma.es

Dirección Internet:

[http://www.uma.es/publicaciones/
encuentros](http://www.uma.es/publicaciones/encuentros)

D.L.:MA-1.133/94

**3 Stephen J. Gould: una referencia
en el pensamiento evolutivo**

José Luis Olmos es investigador contratado en la UMA.

**4 Evolución histórica de la Biología
(IV): la edad de oro de la
Bioquímica (siglo XX)**

*Manuel Gonzalo Claros es Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular en la UMA.*

**6 Si Sherlock Holmes levantara la
cabeza**

*Juan Carlos Codina Escobar es Profesor de Educación
Secundaria en el I.E.S. La Paz de Cádiz.*

7 NMDA, un receptor polifacético

*José Carlos Dávila es Profesor Titular de Biología Celular
en la UMA.*

STEPHEN J. GOULD: UNA REFERENCIA EN EL PENSAMIENTO EVOLUTIVO

José Luis Olmos

Entre los científicos de reconocido prestigio, merece nuestra atención Stephen Jay Gould, excelente escritor en comunicar ciencia y uno de los grandes biólogos teóricos del siglo XX. Tristemente hoy debemos emplear el pretérito para referirnos a su persona.

El 20 de Mayo de este año falleció de cáncer S. J. Gould con 60 años, probablemente el biólogo evolutivo más influyente desde Charles Darwin. Tan sólo 2 meses antes de su muerte nos ha dejado un legado de 1.400 páginas titulado *The Structure of Evolutionary Theory* donde analiza la discusión sobre la teoría de evolución suscitada durante décadas y propone un sistema de integración dentro de una nueva estructura del pensamiento evolucionista. Podríamos afirmar que se trata de su testamento científico, y sin lugar a dudas quedará como una obra maestra dentro del marco evolucionista.

Pero comencemos por el principio. Neoyorquino de nacimiento en 1941, se doctoró en paleontología en 1967 en la Universidad de Columbia estudiando fósiles de caracol de Bermuda del Pleistoceno, y posteriormente marchó a Harvard (Massachussets) donde permaneció el resto de su carrera ocupando la plaza de profesor de Zoología y Geología desde 1982. Era organizador de exposiciones en el Museo de Paleontología de Invertebrados de dicha Universidad y miembro de comités, comisiones y de las asociaciones más importantes creadas por el Congreso y la Casa Blanca. Paleontólogo de reconocido prestigio y gran divulgador de la ciencia es autor de numerosos libros y artículos como *El pulgar del panda*, *La sonrisa del flamenco*, *Un dinosaurio en un pajar*, *La falsa medida del hombre*, *Wonderful life (La vida maravillosa)* entre otros tantos. También era destacable su columna mensual en la revista *Natural History* que titulaba "This view of life" que realizó desde 1974 hasta el año 2001 sumando 300 ensayos consecutivos donde escribía desde sus pensamientos científicos y mundanos, hasta su afición a los viajes, su pasión por los caracoles o su amor por los Yankees de Nueva York.

Podemos tratar de resumir en dos los argumentos fundamentales de Gould de los que se derivan sus más importantes aportaciones científicas a la teoría de la evolución. El primero es que el registro fósil muestra a menudo unas sustituciones bruscas de especies o explosiones evolutivas en periodos concretos. Esto llevó a Gould, junto con su colega paleontólogo Niles Eldredge, a

publicar en 1972 *el Modelo de Equilibrios Punteados*. Cuestionan el argumento principal de la teoría de Darwin: la evolución gradual y continua motivada por la selección natural. Proponen fundamentalmente en su modelo que la evolución puede producirse a saltos, tal y como se representa en los estratos fosilíferos, debido a una pequeña variación genética que afecte profundamente al organismo y no a su capacidad reproductiva con otros individuos de su misma especie. Tras una serie de cambios en poco tiempo (en paleontología, "poco tiempo" puede significar unos cuantos miles de años) producidos en poblaciones pequeñas y relativamente aisladas, los organismos permanecerían estables durante millones de años (dicho sea de paso y como él mismo reconoce en su libro *Ever Since Darwin* esta idea había sido expuesta anteriormente por Federico Engels a finales del siglo XIX en un ensayo que no tuvo ninguna repercusión en el pensamiento científico).

El segundo de sus argumentos, incluso con más repercusión que el anterior, es la necesidad de incorporar la biología del desarrollo a la teoría de la evolución. Claro está que si el darwinismo ortodoxo se basa en que las variaciones ambientales motivan los cambios evolutivos, Gould introduce un nuevo elemento de discordia con la teoría darwiniana en el que los cambios en el genoma son la clave en la evolución quedando la selección natural en un papel secundario. Esto conllevó la publicación científica, desde mi punto de vista, más importante de Gould en 1977, *Ontogeny and Phylogeny*, convirtiéndose en el pionero del creciente campo interdisciplinario Evolution and Development (Evo-Devo).

Una gran virtud suya la expresaba recientemente en una entrevista al New York Times y era su firme convicción de poder enfocar las publicaciones científicas y las dirigidas a un público en general "at the same conceptual depth" (traduciríamos como "al mismo nivel conceptual"). Este pensamiento suyo le convirtió en un escritor carismático para una amplia audiencia tanto dentro como fuera de la ciencia.

Ni Gould ni ningún otro científico contemporáneo han dudado jamás de la realidad de la evolución biológica: que todos los seres vivos de este planeta, incluidos los humanos, se han generado en el tiempo a partir de un solo organismo primitivo, o como mucho de unos pocos. Sin embargo Gould ha mantenido una agria polémica durante estas últimas tres décadas con los ortodoxos darwinistas; si bien

algunos científicos rechazaban sus teorías rotundamente pero mantenían un respeto personal y profesional a su persona, otros, como John Maynard Smith lo calificaba de un hombre cuyas ideas son tan confusas que no vale la pena preocuparse de ellas y que está dando a los no biólogos una imagen falsa del estado de la biología evolutiva. Uno llegó a hablar de una tendencia “casi patológica” a extenderse. Se intentaba menospreciar y descartar su trabajo de muchos años. Él, atraído por un debate intelectual duro y apasionado, afirmaba por encima de todo que debe primar una índole constructiva y respeto para con todos los integrantes de la comunidad científica.

Gould destacó también por su enérgica lucha contra el biodeterminismo y el abuso de la ciencia. Criticó sin paliativos a aquellos que se valían de una pseudociencia para transmitir ideas con un claro mensaje de injusticia. En su libro *La Falsa medida del hombre* refuta contundentemente este abuso de la ciencia. A su vez desmintió los argumentos de los impulsores del biodeterminismo (corriente que asume que los factores biológicos determinan la compleja conducta individual, y los fenómenos sociales y culturales) que justificaba las desigualdades de la sociedad, con unos grupos arriba y otros abajo, como un reflejo perfecto de la capacidad intelectual, innata e inmutable de estos

grupos. Para Gould cualquier ser humano tiene la capacidad de transformarse a sí mismo y al mundo. Como enemigo del creacionismo religioso anticientífico, viajó a Kansas en 1999 para oponerse a la decisión de la junta estatal de educación de prohibir la enseñanza de la evolución.

En definitiva, Gould se une a una larga lista de biólogos cuyo reconocimiento descansa en su trabajo no empírico. Nos podemos preguntar qué importancia tendrá su contribución científica al pensamiento sobre la teoría de la evolución, sin embargo la respuesta es impredecible ya que la Ciencia acepta o rechaza ideas imprevisiblemente (recordemos que la propia teoría de la selección natural de Darwin se consideraba un fracaso cuando éste falleció en el año 1882). Pero Gould aportó a la ciencia abriendo nuevos horizontes teóricos, criticando metodologías inadecuadas, ayudando a gente común a evaluar los debates científicos; unido a que poseía un enorme entusiasmo, mucho talento para explicar ideas científicas al público y gran conocimiento enciclopédico. El debate científico pierde desgraciadamente a uno de sus grandes animadores de este siglo.

Un hombre, como lo definen algunos de sus colegas más cercanos “enamorado de la propia idea de evolución”.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA BIOLOGÍA (IV): LA EDAD DE ORO DE LA BIOQUÍMICA (SIGLO XX)

Manuel Gonzalo Claros

En el desarrollo de la Bioquímica ha influido de forma importante el modelo tetraédrico para el átomo de carbono elaborado por van't Hoff y Le Bel (1847-1930), la composición de los ácidos nucleicos deducida por Levene (1869-1940), y el desarrollo de la cristalografía de rayos X por W. H. Bragg y W. L. Bragg (padre e hijo) en 1912. También fue de gran ayuda que en 1891 el químico orgánico alemán Emil Fischer (1852-1919) propusiera la nomenclatura L y D, y una serie de reglas para representarlas y así distinguir las moléculas estereoisómeras. Sin embargo, hubo que esperar hasta 1949 para que los modelos teóricos de Fischer fuesen corroborados experimentalmente. Fischer también dedujo cómo se unían los aminoácidos en las proteínas intactas. Gracias a su trabajo se esclarecieron casi todos los tipos de compuestos básicos de la materia viva: desde los azúcares a las proteínas, las bases nitrogenadas y las grasas.

A comienzos del siglo XX, R. Willstätter (1872-1942) establece cuidadosamente la estructura de la clorofila, y fue el inicio del descubrimiento de

otras estructuras como la de los esteroides, los terpenos, el grupo hemo, los carotenoides, o algunas vitaminas, hormonas y alcaloides. Neuberger (1903) acuña el término *Bioquímica* para redefinir los conocimientos previamente esbozados por Felix von Hoppe-Seyler (1877) en su revista «*Zeitschrift für Physiologische Chemie*», en los que afirmaba que «*la Química Fisiológica a partir de sus necesarios y naturales conocimientos se ha transformado en una auténtica ciencia*». Este desarrollo de la Bioquímica coincide con un momento de plenitud de la Química Orgánica, que ya es capaz de sintetizar artificialmente casi cualquier compuesto natural. Lentamente se fue propagando esta tendencia hacia la constitución de una disciplina independiente con una enseñanza autónoma. Inicialmente se denominaba Química Fisiológica debido al marcado enfoque clínico y el estudio en humanos como modelo. Posteriormente se denominó Química Biológica para ampliar su enfoque puesto que la Biología también empezaba a profundizar en otros organismos que no son

humanos. Fruto de esta reorientación, comienza a publicarse en 1906 el “Journal of Biological Chemistry” como la primera revista específica de la Bioquímica. La denominación como Bioquímica es muy posterior en consonancia con su carácter híbrido, pero anteponiendo lo biológico a lo químico. En palabras de Vicente Villar Palasí, la denominación bioquímica “*es fruto de una orientación moderna netamente funcional y dinámica*”.

La naturaleza y el modo de acción de las enzimas no se aclararon hasta entrado el siglo XX. Científicos como Duclaux (1933) y R. Willstätter rechazaban la naturaleza proteica de las enzimas. Afortunadamente, que las enzimas son proteínas quedó definitivamente establecido tras la cristalización de la ureasa por J.B. Sumner (1926) y de la purificación de diversas enzimas digestivas por Northrop y Kunitz, como la pepsina (1929), la quimotripsina e inhibidor de la tripsina (1933) y tripsinógeno (1935). V. Henri fue el pionero en los estudios de la cinética enzimática, al observar que la “Ley de acción de masas” se cumplía hasta un valor limitado en el cual la enzima parece estar saturada y la reacción no transcurre más rápidamente aunque se añadan más reactivos. La teoría de Henri fue reavivada y desarrollada por Michaelis y Menten (1913), que formularon la primera ecuación cinética. En 1925 Briggs y Haldane postularon un *estado estacionario o equilibrio dinámico* en el que todos los procesos que llevan a la formación o ruptura del complejo enzima-sustrato están equilibrados. Desde entonces se han ido sucediendo una serie de modificaciones y ampliaciones a esta teoría entre las que cabe destacar el modelo alostérico de Monod, Wymann y Changeux (1965), así como el modelo secuencial de Koshland, que explicaban los efectos cooperativos y su significado fisiológico.

Paralelamente al desarrollo de la Enzimología, G. Schull (1906) utiliza los conocimientos genéticos para la mejora del maíz, lo que desencadena una revolución en la práctica de la agricultura. En 1917, Harkins encuentra que la materia viva está compuesta predominantemente por los elementos de menor masa molecular (C, H, O, N), y en particular, de los que tienen un número de orden par. En la década de los años 20 tiene lugar un espectacular desarrollo de la bioenergética. En 1923 se importa a la Bioquímica los conceptos de energía y entropía descritos por Gibbs, considerándose el ser vivo como un sistema termodinámico abierto que intercambia materia y energía con el medio. Según Kluyver (1924) las reacciones endoenergéticas podían llevarse a cabo mediante el acoplamiento de una reacción exoenergética. En 1938 O. Warburg demostró la formación de ATP en la reacción de oxidación del

gliceraldehído-3-fosfato. En 1940 Kalckar esclarece la formación de ATP en la fosforilación oxidativa. En 1941 Lipmann postula el papel del ATP en los ciclos de transferencia energética, sentándose las bases de la correcta interpretación de la energética celular.

En las décadas de los años treinta y cuarenta se dibujan las grandes líneas del metabolismo intermediario celular, importantes contribuciones sobre la absorción de luz y la transferencia de energía en la fotosíntesis, así como el descubrimiento de las vitaminas y las hormonas vegetales. Muy brevemente, destacaremos que Knoop sugiere que los ácidos grasos se “quemán” en una serie de etapas, en cada una de las cuales se separan dos átomos de carbono, que Emerson y Arnold (1932) muestran que la mayoría de las moléculas de clorofila no forman parte de los centros de reacción, y que dos de ellos eran necesarios para explicar la formación de O₂ a partir de 8 fotones, el descubrimiento del ciclo de la urea por Krebs y Hansleit (1933), los estudios sobre glucólisis y fermentación de Embden y Meyerhof realizados en el mismo año, y el enunciado del ciclo del ácido cítrico por Krebs (1937) a partir de los datos anteriormente recogidos en la bibliografía. A la pregunta de por qué otros bioquímicos no habían postulado anteriormente el ciclo de los ácidos tricarbónicos, Krebs respondió: «*hasta que se formuló la pregunta adecuada -¿cuál es el papel fisiológico de esta vía?- los hechos conocidos no pudieron ser integrados en una teoría consistente*». En 1951 Lipmann descubrió una sustancia que desempeñaba un papel crítico en la producción de energía en la célula: el coenzima A.

Los avances en bioquímica relacionados con microorganismos y animales también avanzan muy rápidamente: por ejemplo, la fijación fotosintética de CO₂ no se pudo plantear hasta el periodo 1946-53 por Melvin Calvin, A. Benson y J. Bassam, mientras que en 1950 Linus Pauling y Corey proponen la estructura proteica en hélice α , y en 1951 Fred Sanger secuencia por primera vez una proteína: la insulina. A la mitad de la década de los sesenta los siguientes temas aumentaron sensiblemente su relevancia: proteínas, aspectos bioquímicos de la genética, mecanismos de acción enzimática, organización y regulación de enzimas, ácidos nucleicos y nucleótidos. Asimismo nuevas temáticas aparecen en esta época: membranas y paredes celulares, diferenciación celular, motilidad, fijación de nitrógeno, secreción, etc. R. Hill y F. Bendall (1960) postulan el esquema en Z de la fotosíntesis, P. Mitchell (1961) establece la hipótesis quimiosmótica, lo que ha sido primordial para el desarrollo de la energética de los fenómenos de transporte. Jacob, Monod y Changeux (1965)

proponen el modo de acción de las enzimas alostéricas. El estudio de las membranas celulares y de los mecanismos de transporte de sustancias a través de las mismas culminarán en 1972 con el establecimiento por Singer y Nicholson del modelo del "mosaico fluido" como explicación molecular de la estructura de la membrana.

En estos años empiezan a decaer los estudios y caracterizaciones de enzimas o rutas metabólicas, ya que otra disciplina derivada de la Bioquímica está empezando demostrar que su forma de abordar los problemas es más funcional y rápida: la Biología Molecular. "Pero esto es otra historia" (M. Ende).

SI SHERLOCK HOLMES LEVANTARA LA CABEZA

Juan Carlos Codina Escobar

O mejor dicho, si su inefable autor Sir Arthur Conan Doyle volviese a retomar la pluma para deleitarnos con las perspicaces e ingeniosas aventuras de uno de los detectives más famosos a nivel mundial, seguramente tendría que realizar un curso intensivo de Biología Molecular. La técnica de identificación de DNA se ha convertido en un método rutinario en investigación criminal. A lo largo de los años, y en un intento de aplicar rigurosamente la ley, los investigadores han buscado cualquier tipo de evidencia que pudiese identificar de forma precisa y exclusiva la presencia de un individuo en la escena de un crimen. De hecho, ya han transcurrido 110 años desde que se empleasen por vez primera las huellas dactilares como identificador.

Sin embargo, en muchos crímenes no se dejan huellas dactilares. De manera que hubo que buscar otros marcadores, adquiriendo gran importancia los marcadores biológicos que pudiesen encontrarse en muestras de origen orgánico como semen, saliva, etc. Se produjo un importante avance, si bien limitado, con el estudio de diferencias proteínicas, diferencias en la superficie celular, complejo HLA y grupos sanguíneos. Pero las limitaciones de estos marcadores se vieron en parte superadas cuando fue posible "leer" el DNA. La secuencia de DNA de cualquier ser humano es única, salvedad hecha de los gemelos idénticos. Se trata de una "huella" exclusiva que es la misma para cualquier célula, tejido u órgano de la persona. La identificación de DNA es una forma rápida de comparar secuencias de DNA de dos o más seres vivos. El procedimiento de laboratorio para realizar una identificación de DNA requiere cinco pasos:

1.- Aislamiento del DNA. Se debe recuperar a partir de células o tejidos. Sólo es necesaria una pequeña cantidad de sangre, pelo o piel.

2.- Cortado, determinación del tamaño y clasificación de los fragmentos obtenidos tras el empleo de las enzimas de restricción. Las enzimas de restricción reconocen lugares característicos en la molécula de DNA, donde ejercen su acción de

corte. Los fragmentos de DNA obtenidos son clasificados de acuerdo con su tamaño, mediante electroforesis. Uno podría pensar en analizar el DNA en su totalidad, pero eso sería muy costoso y lento. Se trata tan sólo de examinar un pequeño grupo de sitios variables en la secuencia de DNA.

3.- Transferencia de DNA a membranas de nylon. Los fragmentos obtenidos se transfieren a una membrana de nylon, para lo que se coloca ésta sobre el gel y se deja "empapar" por capilaridad toda la noche.

4.- Análisis (*probing*). La adición de sondas radiactivas o cromáticas, permite la identificación de cada uno de los fragmentos de DNA, en base a la hibridación de secuencias homólogas.

5.- Identificación del DNA. La identificación final se consigue mediante el empleo de varias sondas (de cinco a diez o más) al mismo tiempo. Se obtiene una imagen que se asemeja a los códigos de barras de los productos alimenticios.

Esta técnica resulta útil para:

a) Diagnóstico de enfermedades hereditarias tanto en el período prenatal como en bebés recién nacidos. Entre tales enfermedades se incluyen la fibrosis quística, hemofilia, corea de Huntington, Alzheimer, etc.

b) Supone el punto de partida para un posterior desarrollo de procedimientos de terapia genética en el tratamiento de tales enfermedades hereditarias, mediante la comparación de grandes grupos de individuos que manifiesten la enfermedad y que no la presenten.

c) Prueba biológica a nivel judicial. Desde el año 1987, se viene empleando la técnica de identificación de DNA en casos criminales de EE.UU. como prueba de acusación. No sólo en este tipo de juicios, sino también en los casos de paternidad y de custodia de hijos.

d) Identificación personal. Muchos ejércitos comienzan a tomar "huellas" de DNA de sus soldados con vistas a su posible identificación en casos de bajas en acciones de guerra. No sólo resulta aplicable

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.

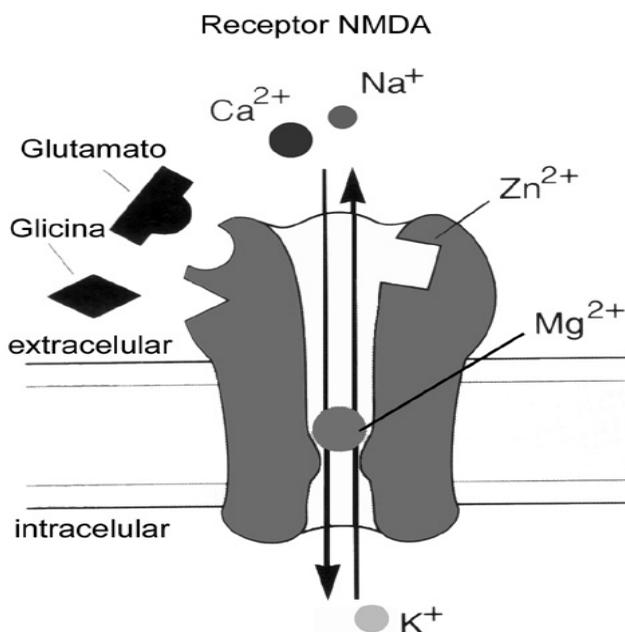
NMDA, UN RECEPTOR POLIFACÉTICO

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).