

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS  
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES**

**LAS IMÁGENES DEL MUNDO.  
DE LOS RECEPTORES SENSORIALES  
A LAS SENSACIONES**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU  
RECEPCIÓN POR EL  
**EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ**

Y CONTESTACIÓN DEL  
**EXCMO. SR. D. PEDRO GARCÍA BARRENO**  
EL DÍA 23 DE ENERO DE 2002



MADRID  
Domicilio de la Academia  
Valverde, 22

Depósito legal: M. 2.900-2002

---

Realigraf, S. A. • Pedro Tezano, 26 • 28039 Madrid

*A Isabel, siempre*

## ÍNDICE

	<u>Págs.</u>
<b>Discurso del Excmo. Sr. D. Carlos Belmonte Martínez .....</b>	<b>9</b>
Los sentidos ofrecen una visión distorsionada del mundo .....	12
La información sensorial, una necesidad para la supervivencia .....	14
La adaptación evolutiva ha moldeado las capacidades sensoriales .....	17
Las modalidades sensoriales se corresponden con la activación de tipos específicos de receptores sensoriales .....	18
La detección sensorial esta gobernada por algunos principios unitarios .....	20
Los continuos cambios energéticos del medio actúan como estímulos sensoriales .....	22
Los receptores sensoriales poseen mecanismos de transducción específicos para las distintas formas de energía .....	26
La detección de los estímulos mecánicos requiere un complejo aparato transductor .....	27
La fototransducción se realiza a través de una cascada de fenómenos moleculares .....	29
La transducción de estímulos químicos requiere una gran variedad de proteínas de membrana .....	31
No parece existir un transductor específico para la detección de estímulos térmicos moderados .....	36
La detección de campos eléctricos se lleva a cabo por despolarización directa de las células electrorreceptoras .....	39
Los mecanismos de detección de los campos magnéticos no han sido establecidos con seguridad .....	39

	<u>Págs.</u>
Para la detección de la lesión tisular son necesarios diferentes mecanismos transductores .....	40
La activación de los nociceptores por sustancias algogénas y por el calor está mediada por diversas moléculas receptoras .....	45
Los mecanismos de transducción por los nociceptores de los estímulos mecánicos y de frío, son todavía hipotéticos .....	50
En las neuronas nociceptoras, la densidad y distribución de los canales iónicos son diferentes en el soma y las terminaciones periféricas .....	56
La combinación de estímulos de diferente modalidad evoca representaciones sensoriales complejas .....	59
Bibliografía .....	63
<b>Discurso de contestación del Excmo. Sr. D. Pedro García Barreno.</b>	<b>73</b>

**DISCURSO**  
**DEL**  
**EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ**

Excmo. Sr. Presidente,

Excma. Sra. Presidenta del Instituto de España,

Excmos. Señores Académicos,

Señoras y Señores,

Hace ahora algo mas de 100 años, precisamente aquí y en una ocasión análoga a la que hoy nos reúne, Santiago Ramón y Cajal decía: *«Ante el científico está el Universo entero apenas explorado; el cielo salpicado de soles, que se agitan en las tinieblas de un espacio infinito; el mar con sus misteriosos abismos; la tierra guardando en sus entrañas el pasado de la vida y la historia del hombre, y, en fin, el organismo humano, obra maestra de la creación, ofreciéndonos en cada célula una incógnita, y en cada latido, un tema de profunda meditación..»* El inolvidable científico era recibido como Académico en esta ilustre corporación y leía unas palabras, consagradas a los jóvenes investigadores, en las que reflejaba con nitidez toda la pasión y curiosidad que deben impulsar al investigador genuino. Todavía hoy, el discurso de Cajal, publicado bajo el título: *«Reglas y Consejos sobre investigación científica (Los tónicos de la voluntad)»*, sirve de inspiración y guía a los hombres y mujeres que deciden dedicar su vida al cultivo de la ciencia.

Es fácil imaginar la satisfacción que para un neurobiólogo como yo representa ocupar, un siglo mas tarde, la misma tribuna que Santiago Ramón y Cajal, un hombre que es reconocido de modo unánime, como el mas influyente científico de la neurociencia moderna. Déjenme decir también, humildemente, que en esta circunstancia casual y en el compartido interés por el conocimiento del cerebro se acaban, desafortunadamente para mí, las coincidencias. A la mayoría de los investigadores aquí presentes, nos sigue uniendo con Cajal la pertenencia a un país que todavía hoy resulta áspero y difícil para el quehacer científico. Y aunque el valor de la investigación como fuente de bienestar y progreso empieza a ser paulatinamente reconocido por la sociedad, siguen desgraciadamente vigentes muchos de los defectos y problemas que Cajal denunciaba y que dificultan hacer de España un país genuinamente moderno en el campo de la Ciencia.

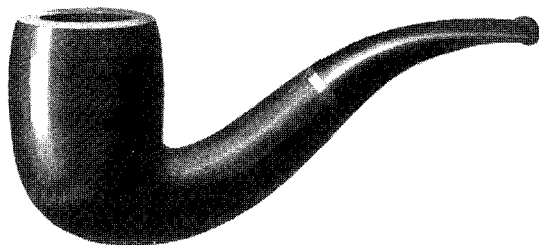
Mis primeras palabras de gratitud deben dirigirse a los miembros de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales por hacerme el honor de admitirme como uno de ellos en esta prestigiosa institución, que condensa en su historia la de una gran parte de la ciencia española de los dos últimos siglos. Sucedo en el sillón número treinta a D. Bermudo Meléndez Meléndez, un ilustre zoólogo a quien, desgraciadamente, no tuve la fortuna de conocer. Catedrático de Paleontología de la Facultad de Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid y miembro del Instituto Lucas Mayada del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Prof. Meléndez dirigió la sección de Paleontología del Museo de Ciencias Naturales y presidió la Sociedad Española de Historia Natural, desarrollando su investigación sobre la evolución de las especies animales, en unos tiempos especialmente difíciles para el trabajo investigador en nuestra patria, a cuyo avance en el campo de las Ciencias Naturales contribuyó de modo continuado e importante.

Quisiera además, al hilo de esa reflexión y como persona que emprendió su carrera científica en esos años, cuando el empeño por hacer investigación parecía más expresión de tozudez que de inteligencia, dejar constancia aquí de mi agradecimiento a quienes me ayudaron a seguir una vocación científica, después que, en años tempranos, mi profesor de Ciencias Naturales en el Instituto de Enseñanza Media de Alicante, Abelardo Rigual, acertara a transmitirme su entusiasmo por las ciencias de la vida. A mi padre, médico y artista, para quien tener un hijo investigador al que ayudar durante años, fue, con el incondicional apoyo de mi madre, siempre motivo de orgullo. A Antonio Gallego, mi maestro en todos los terrenos, cuya valentía y originalidad de pensamiento he intentado siempre imitar y a Carlos Eyzaguirre, con quien me formé en Estados Unidos y a cuyo lado me percaté de que también en investigación importa ser un caballero. Igualmente, deseo hacer llegar mi gratitud a todos los jóvenes que a lo largo de generaciones han pasado por mi laboratorio y de cuyo entusiasmo, curiosidad e inteligencia tanto he aprendido. Me precio de mantener con todos una sólida amistad y los éxitos que la mayoría de ellos han ido logrando en sus carreras científicas son, sin dudarlo, mi mayor motivo de orgullo científico. En el plano personal, mi mujer me ha brindado apoyo y cariño en todos los momentos, buenos y malos de la vida. Sin ella y mis hijos, casi nada hubiera sido posible ni el esfuerzo de conseguirlo habría, seguramente, valido la pena.

### **Los sentidos ofrecen una visión distorsionada del mundo**

Si se nos preguntara qué contiene el lienzo que reproduce la figura 1, seguramente todos responderíamos: 'una pipa'. Su autor, el belga René Magritte escribió debajo: 'esto no es una pipa'. De ese modo subrayaba, con la capacidad de los grandes artistas plásticos para expresar ideas a través de





*Ceci n'est pas une pipe.*

FIGURA 1. «La pipe». René Magritte, 1926.

imágenes bellas, el concepto de que el arte, en el mejor de los casos, solo refleja aspectos limitados de la realidad. Si se extiende esa misma reflexión al terreno de la Ciencia, cabe decir que la imagen que los seres humanos tenemos del mundo exterior es, como la pipa de Magritte, sólo una representación de la realidad, no la realidad misma. Nuestro cerebro obtiene a través de los receptores sensoriales, una información limitada de la situación y los cambios que continuamente se producen en el mundo externo y en el interno. El objetivo central de este discurso es aportar evidencia de que la selección de tal información, está determinada primordialmente por el hecho de que los receptores sensoriales solo alcanzan a percibir un rango muy limitado del infinito espectro de fuerzas que se manifiesta en el entorno físico. Con la sucinta información que proporcionan tales órganos sensoriales, el cerebro construye una imagen obligadamente incompleta y parcial del universo. En los estadios iniciales de la evolución, las especies desarrollaron mecanismos comunes para la captación de fuerzas mecánicas, luz, una amplia variedad de sustancias químicas, cambios de temperatura y campos eléctricos y magnéticos. En todos los casos, una forma específica de energía es detectada, amplificada y transformada finalmente en señales eléctricas, los impulsos nerviosos, cuya frecuencia de disparo codifica las características del estímulo, en un lenguaje que es ya comprensible para el sistema nervioso central. Los distintos tipos de receptores que han ido apareciendo a lo largo de la evolución y su margen de trabajo, explican porque las distintas especies exhiben capacidades sensoriales variables. La modalidad y el rango de operación de los diferentes órganos sensoriales son el resultado del equilibrio entre los condicionamientos genéticos y las presiones evolutivas, de tal modo que en cada especie se han producido adaptaciones, para ajustar las capacidades de detección de sus órganos sensoriales a las condiciones que proporcionan mayores ventajas para la supervivencia de tal especie animal.

La sensación de dolor es un ejemplo extremo del desarrollo y uso de diferentes mecanismos de transducción, para la detección de una gran varie-

dad de estímulos potencialmente nocivos, que amenazan continuamente la vida de los animales. Estos poseen un tipo especial de receptores, llamados nociceptores, en los que existen mecanismos de membrana adaptados a la captación de fuerzas mecánicas de intensidad lesiva, de irritantes químicos o de cambios de temperatura en el rango nocivo. Cada clase de nociceptor periférico está sintonizada para codificar separadamente los distintos tipos de estímulos lesivos. La experiencia dolorosa final, como ocurre con las demás sensaciones, resulta de la combinación de la información que proporcionan en ese momento los receptores periféricos, nociceptores y receptores de bajo umbral, sometida adicionalmente a mecanismos de modulación intrínsecos, con la almacenada en la memoria sobre estímulos previos, dolorosos o no. Cabe comentar aquí que, en términos evolutivos, los mecanismos destinados a provocar la sensación de dolor están dirigidos a optimizar las posibilidades del individuo para conservar la vida. Sin embargo, en una sociedad compleja como la humana, tales sensaciones representan mas una carga que una ventaja y por ello, una parte significativa de la investigación científica actual en este terreno se dirige a desarrollar estrategias terapéuticas que permitan eliminar controladamente la percepción del dolor.

### **La información sensorial, una necesidad para la supervivencia**

Todos los seres vivos están sometidos a la continua acción de fuerzas ambientales, que han determinado en el tiempo el desarrollo de adaptaciones biológicas. Se entiende por tales, los rasgos hereditarios que se han ido seleccionando a lo largo de la evolución porque proporcionaron al ser vivo que los poseía ventajas para la reproducción<sup>1,2</sup>.

Entre las presiones de selección mas poderosas se incluyen aquellas que impiden al animal sobrevivir durante tiempo suficiente para poder reproducirse. Las presiones de selección asociadas con la supervivencia pueden ser de carácter no biológico (radiación, temperaturas extremas, turbulencia acuática, cataclismos geológicos) o de tipo biológico (competición, predación, parasitismo, enfermedades)<sup>3</sup>.

La detección de cambios en el medio ambiente asociados a la acción de las diferentes presiones resulta, pues, crítica para la adaptación y la conservación de la especie. Tal información es útil tanto para prevenir los efectos potencialmente peligrosos del entorno, anticipándolos mediante conductas defensivas o agresivas, como para la nutrición y la reproducción, funciones todas dirigidas a que perdure la especie. De ahí que éstas, sin excepción, hayan dedicado una inversión adaptativa considerable a desarrollar mecanismos para la captación de información del medio. De ésta, la relativa a la magnitud de los daños corporales resultantes de la acción de fuerzas lesivas posee particular importancia a fin

de poder adoptar conductas dirigidas a favorecer la curación de las partes lesionadas y con ello, las posibilidades de conservar la vida<sup>4</sup>.

En el Universo se han distinguido cuatro fuerzas fundamentales, la gravitacional, la electromagnética, las interacciones fuertes (que actúan entre neutrones y protones) y las interacciones débiles, responsables de las desintegraciones, especialmente de la desintegración llamada 'beta'<sup>5</sup>. Sólo las manifestaciones de las dos primeras parecen tener consecuencias para los organismos vivos. La fuerza electromagnética tiene un rango infinito y cubre la escala de longitud en la que existe la vida, de los nanómetros a las decenas de metros. Mantiene unidas las moléculas y es la base de la luz, el calor, el sonido y toda la química. Sin embargo, los seres vivos detectan solamente una parte limitada del espectro electromagnético, en un margen de nuevo vinculado a su significación para la supervivencia de la especie.

La fuerza gravitatoria posee igualmente un rango infinito y aunque sus efectos son mucho más débiles que los de la electromagnética, también afecta a los seres vivos. Por el contrario, las interacciones fuertes y débiles, que son fuerzas de rango corto (en la billonésima de milímetro) y finito y que se manifiestan sólo en el nivel subatómico, parecen pasar desapercibidas para la biosfera; o dicho en términos simplistas, no se conoce especie viva alguna que detecte procesos nucleares ni consecuencias derivadas de la acción de estas fuerzas sobre procesos vitales.

De acuerdo con las leyes de la termodinámica, los seres vivos deben obtener del medio energía y nutrientes. Pero también resulta evidente que necesitan conseguir información sobre las manifestaciones de las distintas fuerzas en su entorno, a las que en este contexto se denomina 'estímulos'. Tal información ha de ser primero detectada y luego empleada en elaborar respuestas adecuadas. Los seres vivos han dedicado un significativo esfuerzo evolutivo a la obtención de información, que han ido consiguiendo a través del desarrollo de sistemas diversos<sup>6,7</sup>. También han puesto a punto sistemas para transmitir la información que conviene. Y así, las bacterias mandan señales a los vertebrados a través de la luminescencia, muchas especies alteran la información visual de sus potenciales predadores por medio del camuflaje mientras que gran número de plantas alerta a sus polinizadores mediante la floración. No parece arriesgado concluir que a los seres vivos, durante la evolución, les ha resultado ventajoso obtener información precisa sobre su entorno ambiental, desarrollando para ello sistemas sensoriales adecuados. Un punto de vista complementario a esta idea ha sido adelantado recientemente por Llinás<sup>8</sup>, proponiendo que tras la aparición de la motricidad celular, el desarrollo evolutivo del sistema nervioso, incluyendo sus capacidades sensoriales, surgiría como un requerimiento para predecir la magnitud, dirección y consecuencias de los actos motores.

La complejidad de los procesos que tienen lugar entre la llegada del estímulo y las acciones que evoca, aumenta rápidamente a medida que ascendemos en la escala biológica. En los organismos pluricelulares la tarea de explorar las modificaciones del contexto ambiental está encomendada a un grupo de células especializadas llamadas genéricamente ‘receptores sensoriales’. Los procesos que determinan la captación de las fuerzas físicas por los receptores sensoriales y su transformación en señales químicas y/o eléctricas, que contienen la información sobre las características del estímulo, se recogen bajo el término de ‘transducción sensorial’<sup>9</sup>.

Los receptores sensoriales no son todos iguales sino que se especializan en la detección preferente de un segmento del rango energético, para el que poseen una sensibilidad mucho mayor en comparación con las otras clases de receptores<sup>10</sup>. El particular efecto que resulta de la activación funcional de un tipo de receptores sensoriales se denomina ‘modalidad sensorial’. La tabla 1 presenta una lista de algunas de las modalidades sensoriales identificadas en diferentes especies a lo largo de la escala biológica<sup>11</sup>. La posesión de determinados tipos de receptores sensoriales confiere a cada especie en particular,

TABLA 1. *Relación sin orden particular, de las modalidades sensoriales mejor estudiadas*<sup>11</sup>

Visión de conos y bastones en vertebrados	Transducción gustativa en vertebrados
Quimiotaxia en bacterias	Sentidos de orientación animal
Audición en vertebrados	Magnetotaxia en bacterias
Ecolocalización en murciélagos y aves	Magnetorrecepción en invertebrados
Recepción del gusto	Electrorrecepción en peces
Quimiotaxia en bacterias eucariotas	Detección de luz ultravioleta
Respuestas táctiles de los protozoos	Señalización química en insectos
Olfacción en vertebrados	pH taxia en microorganismos
Detección de odorantes en insectos	Detección de feromonas en insectos
Respuesta de acoplamiento en levaduras	Sentido del tiempo transcurrido
Ritmos circadianos	Visión rabadomérica en insectos
Respuestas osmóticas en bacterias	Receptores inactivados por distensión
Taxia de sal por bacterias	Geotaxia en microorganismos
Fototropismo en plantas	Fototaxia en protozoos
Fototaxia en bacterias	Termorrecepción en vertebrados
Receptores de distensión	Regulación de la turbulencia acuática
Sentidos vestibulares	Detección y representación de infrarrojos
Respuestas táctiles/vibración en insectos	Detección de la luz polarizada
Geotropismo en plantas	Detección de los ultrasonidos
Propiorrecepción	Quimiotaxia/señalización en leucocitos
Magnetorrecepción en vertebrados	Sonar en animales marinos
Detección de la presión parcial de gases	Detección de velocidad de gases y fluidos
Orientación basada en gravitación	Respuesta de retirada en hongos
Termotaxia en microorganismos	Osmorregulación en plantas
Visión rabadomérica en crustáceos	Nocicepción

la capacidad de disponer de la información sobre aquellos aspectos de su entorno ambiental que son singularmente relevantes para su supervivencia, generando una modalidad sensorial propia.

### **La adaptación evolutiva ha moldeado las capacidades sensoriales**

El comentario anterior implicaría que las diferencias en las capacidades sensoriales de las distintas especies animales son debidas a la adaptación evolutiva y así se admite de manera general en biología. Si tomamos el ejemplo de los receptores para el color, se acepta que las diferencias entre especies en los tipos de fotorreceptores que cada una posee, reflejan las variaciones en el ambiente luminoso en el que se desenvuelven, mientras que se asume que los animales que disponen de fotorreceptores análogos deben haber estado sometidos a presiones selectivas similares. Los peces que viven en hábitats progresivamente mas profundos tienen unos fotorreceptores, los bastones, cuya sensibilidad dentro el espectro luminoso esta desviada mas y mas hacia el azul, en una aparente adaptación al cambio en la distribución espectral de la luz ambiental en las aguas profundas hacia longitudes de onda largas<sup>12</sup>. En las abejas, se ha dicho que los fotorreceptores se han ajustado evolutivamente a codificar los colores de las flores, mientras que la tricromaticidad del humano ha sido considerada como una respuesta evolutiva a su condición de frugívoro. Estas relaciones no son sin embargo tan obvias como puede parecer a primera vista. Por ejemplo, los pigmentos visuales son frecuentemente distintos en peces que viven en ambientes fóticos similares, pero que pertenecen a táxones diferentes mientras que se asemejan si están estrechamente emparentados, a pesar de vivir en ambientes luminosos bien distintos. Si nos referimos a las abejas, la idea de que la visión de los animales polinizadores resulta de la adaptación a los colores de las flores queda comprometida por la observación de que artrópodos tales como el lisópodo de playa *Ligia*, la mosca buceadora *Notonecta* o las polillas nocturnas disponen de la misma batería de fotorreceptores, a pesar de vivir en hábitats lumínicamente muy distintos. Mas aún, se ha demostrado que en los ancestros cámbricos de los actuales insectos y crustáceos, se encontraban ya fotopigmentos ajustados a las longitudes de onda del azul, el rojo y el ultravioleta, indicando que estos pigmentos existían aproximadamente 400 millones de años antes de la expansión de las plantas con flores, que se inició en el Cretaceo medio (hace alrededor de 100 millones de años). Esto pone en evidencia que estos táxones estaban preadaptadas al código de colores de las flores antes de que éstas aparecieran<sup>13</sup>. Podríamos, así, concluir que no puede considerarse automáticamente que un rasgo es adaptativo cuando parece útil sino que, para probar de modo convincente en una determinada especie que ése es el caso, hay que demostrar que tiene significación evolutiva y un impacto positivo sobre el éxito vital de aquella. Hay que recordar, además, que las limitaciones filogenéticas de ciertos rasgos

pueden evitar la adaptación a diferentes contextos ecológicos. Así, las abejas tienen seis patas, no porque ello les proporcione una especial ventaja adaptativa, sino porque el número de patas es un rasgo conservado en la evolución de los insectos. En general, las adaptaciones que requieren un número grande de mutaciones o alguna mutación muy acusada, requerirán tiempos muy largos para producirse<sup>14</sup>. Finalmente, la aparición de determinados rasgos sensoriales en una especie puede haber estado favorecida de manera indirecta. Se ha sugerido, por ejemplo, que las características de los fotopigmentos de los peces abisales son consecuencia de las altas presiones y no de la escasez de luz<sup>15</sup>. Cabría resumir, por tanto, que las características de los sistemas sensoriales vienen definidas, además de por la adaptación, por la inercia evolutiva y por procesos de azar. Eso no es obstáculo para que, cuando la evolución selecciona acusadamente un rasgo, éste quede fijado en esa población. Ello permite a ésta responder a los cambios medioambientales y colonizar nuevos hábitats. Con las limitaciones arriba señaladas, la variedad y el distinto rango de operación de los receptores sensoriales siguen siendo claros ejemplos de estos principios generales.

### **Las modalidades sensoriales se corresponden con la activación de tipos específicos de receptores sensoriales**

En los seres pluricelulares, las modalidades sensoriales enumeradas en la tabla 1 resultan de la activación de diferentes tipos de receptores sensoriales, cada uno de ellos especializado en detectar de manera preferente un rango energético bien definido. De esa lista de modalidades, resulta evidente tanto su variedad como que no todas las especies poseen las mismas capacidades sensoriales ni cubren los mismos rangos energéticos. En el caso del hombre, ya los filósofos griegos, incluyendo Aristóteles distinguían la vista, el oído, el olfato, el gusto y el tacto como modalidades separadas de percepción a cargo de órganos sensoriales, algunos bien diferenciados, como los ojos y los oídos y otros menos definidos morfológicamente y localizados en la superficie del cuerpo, como el tacto. En el último siglo, el progreso científico en diferentes campos de la Biología ha proporcionado una abrumadora información respecto a las capacidades sensoriales de los seres vivos y los mecanismos moleculares y celulares que las sustentan. Además de la ya señalada variedad de modalidades sensoriales presentes en las diferentes especies, la investigación puso pronto en evidencia que también el hombre poseía capacidades mucho más amplias que las proporcionadas por los cinco órganos de los sentidos. Así, a estas sensaciones clásicas pueden añadirse las sensaciones de temperatura, presión, cosquilleo, sentido de posición, movimiento y fuerza de las extremidades o de equilibrio y movimiento del cuerpo, dentro del rango de la percepción consciente denominada somática. A ellas hay que sumar además otra serie de sensaciones conscientes de origen visceral (nausea, sed, hambre,

etc). Pero además, en el hombre como en otros mamíferos superiores, existen mecanismos receptores para un gran número de variables vinculadas a la composición y estado del medio interno, tales como los niveles de glucosa en sangre, la presión parcial de los gases respiratorios, el pH sanguíneo, la presión de la sangre en el sistema vascular o la osmolalidad de los líquidos corporales, cuya monitorización no se traduce en sensaciones conscientes<sup>16</sup>. Es digno de mención que algunas especies animales exhiben capacidades sensoriales que van mucho más allá de las que posee el ser humano. Las palomas o los perros oyen los ultrasonidos y los murciélagos y delfines son capaces de evitar obstáculos en total oscuridad, mediante la captación de ondas de sonar que ellos mismos emiten. Algunas clases de serpientes localizan a sus presas de sangre caliente gracias a un receptor de infrarrojos de alta sensibilidad, situado en la porción frontal de la cabeza. Muchos peces detectan los campos eléctricos producidos por los obstáculos en su camino o sus potenciales presas, mientras otros los localizan analizando las perturbaciones en un campo eléctrico que ellos mismos producen. La detección del plano de polarización de la luz ultravioleta es usada por peces e insectos con fines de localización de presas o navegación y los animales migratorios utilizan además el campo magnético de la tierra para definir sus trayectos.<sup>17</sup>

Frente a esa diversidad, el progreso conseguido durante las últimas décadas en la clarificación de los mecanismos moleculares y celulares que median la génesis de tan amplio repertorio de modalidades sensoriales, ha permitido explicar éstas a través de la presencia en las células receptoras de un número limitado de mecanismos de transducción, basados en la forma de energía a la que son predominantemente sensibles. Estos mecanismos son la mecanotransducción, la fototransducción, la quimiotransducción, la termotransducción, la electrotransducción y la magnetotransducción<sup>9,10</sup>. Los estudios electrofisiológicos de la segunda mitad del siglo XX sugerían que cada tipo de receptor sensorial poseía el mecanismo transductor para la detección de una sola forma de energía y así, se distinguieron como tipos celulares sensoriales generales los mecanorreceptores, los fotorreceptores, los quimiorreceptores, los termorreceptores y los electrorreceptores. Por otro lado, dentro del grupo general de células que responden a una forma determinada de fuerza, el grado de exposición a ésta o su ubicación en el organismo pueden ser muy diferentes (tal sería el caso, por ejemplo, de las células mecanorreceptoras de la cóclea y las que inervan las articulaciones). También lo son, en cada una de ellas, la selectividad al estímulo (a diferentes moléculas químicas, a diferentes longitudes de onda de la luz, etc..) o el rango de trabajo dentro del que responden (temperaturas altas o bajas). Esta variabilidad explicaría porqué en una familia determinada de receptores (los fotorreceptores, o los quimiorreceptores, por ejemplo) existen elementos específicamente sensibles a una submodalidad del estímulo (luz roja, azul o verde en el ejemplo de los fotorreceptores; moléculas diferentes en el caso de los distintos subtipos de células olfativas, gusta-

tivas o quimiorreceptoras vasculares). Esto, junto a la conservación de la especificidad de la información sensorial durante su trayecto en el sistema nervioso central, permite entender la cualidad de las distintas submodalidades sensoriales y la reproducibilidad de la sensación cada vez que se activa una subpoblación definida de receptores sensoriales<sup>16</sup>.

El concepto de especificidad de los receptores sensoriales se basa predominantemente en estudios electrofisiológicos, en los que se registra el mensaje final de las células receptoras sensoriales, constituido por los impulsos nerviosos, señales eléctricas muy rápidas en cuya frecuencia de disparo van codificadas, de manera mas o menos fiel, las características espaciales y temporales del estímulo. El grupo de los denominados nociceptores ha constituido siempre una excepción a la regla general de un tipo de receptor para cada forma de energía, puesto que algunas neuronas nociceptoras, denominadas polimodales, responden a diversas cualidades de estímulo lesivo (mecánico, químico, térmico). Lo que las distingue, además, de las otras neuronas receptoras que median las sensaciones no dolorosas evocadas por esas mismas fuerzas, es su umbral de respuesta, siempre mas alto en uno o varios ordenes de magnitud. Eso determina que, en los nociceptores, la energía estimulante se halle cerca o dentro de valores de intensidad capaces de producir lesión celular.

El advenimiento, en años recientes, de métodos mas refinados de registro electrofisiológico, que ofrecen una mayor proximidad a los fenómenos moleculares que se activan durante la transducción y sobre todo, de las técnicas de la biología y la genética moleculares, están haciendo algo mas borroso ese concepto de especificidad que atribuye a cada tipo de receptor sensorial de bajo umbral un mecanismo propio y exclusivo de transducción. A medida que se definen las moléculas implicadas en la transducción de los diferentes tipos de estímulo y su localización en los variados subtipos de neuronas sensoriales, se evidencia también la presencia en algunas de las neuronas aparentemente específicas para un tipo de estímulo, de canales iónicos o moléculas receptoras, típicos de otras modalidades. Y aunque sigue vigente el principio de que existen receptores sensoriales especializados en la detección de una forma particular de energía, éstos pueden poseer también moléculas sensibles a otras formas de estímulo, que si bien no llegan a producir respuestas propagadas en forma de impulsos nerviosos, sí tendrían la capacidad, al ser activados, de modificar la respuesta de esa neurona a su estímulo específico.

### **La detección sensorial esta gobernada por algunos principios unitarios**

Las diferencias morfo-funcionales entre las neuronas sensoriales receptoras y la especificidad de sus conexiones en sistema nervioso central, son la base de la variedad de modalidades sensoriales que se observan en los seres



vivos complejos. Sin embargo, los mecanismos iniciales, responsables de la activación por el estímulo de cada uno de estos canales de información biológica tienen entre sí muchos elementos en común.

La Figura 2 presenta un esquema de los procesos que, con carácter general, tienen lugar durante la detección de un estímulo por una célula sensorial receptora<sup>11,19</sup>. El transductor primario o 'detector' es el elemento en donde tiene lugar la captación del estímulo, y se corresponde con una entidad molecular que se localiza en la membrana celular y que es modificada por el estímulo. Se trata generalmente de una proteína que puede ser sensible a las fuerzas mecánicas, a la luz, a diferentes sustancias químicas, a la temperatura o a un campo eléctrico.

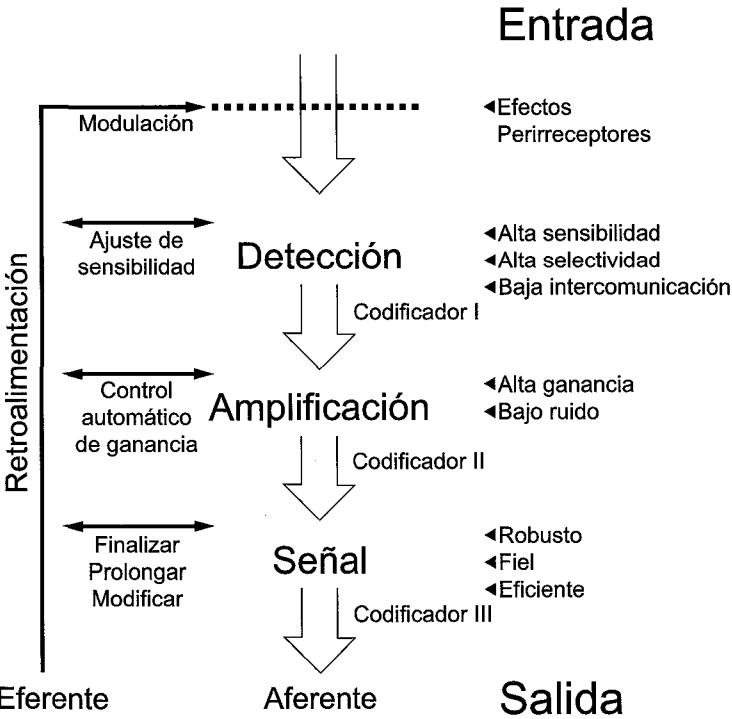


FIGURA 2. Representación esquemática de las etapas generales de la activación de los receptores sensoriales periféricos (Modificado de ref. 19).

Con frecuencia, el detector está asociado a estructuras perirreceptoras, que se encargan de dirigir el estímulo hacia el detector y que modifican en alguna medida sus características. Existen muy variados ejemplos de estructuras perirreceptoras: Estas incluyen las lentes (cornea, cristalino) y medios transparentes del ojo que enfocan la imagen en la retina; los huesecillos, membranas

y fluidos en el oído que transmiten la presión del sonido a las células ciliadas de la cóclea, el mucus y las proteínas ligantes de sustancias olorosas, que las dirigen hacia el detector o las células accesorias de los mecanorreceptores cutáneos encapsulados y las proteínas de la matriz extracelular, que modifican la transmisión a éste de la energía mecánica.

En el detector, la energía del estímulo es transformada en otra forma de energía, química o eléctrica, en la que queda codificada la información recibida. Este proceso se caracteriza por la selectividad del detector para ser activado por la forma específica de energía hacia la que tiene una alta sensibilidad. La información sobre el estímulo es, por lo general, muy débil y requiere ser ampliada de modo también muy selectivo a fin de distinguirla del ruido, lo que se consigue a través de mecanismos de amplificación, presentes en la célula receptora. Así, ésta genera finalmente una señal eléctrica en forma de cambio lento de potencial eléctrico, que contiene las propiedades más relevantes del estímulo y cuyas características más destacadas son la robustez y la fiabilidad en su transmisión. La señal eléctrica analógica acaba codificada en una descarga de impulsos nerviosos que, como información digital, se propaga hacia el sistema nervioso central<sup>20</sup>.

Existen además mecanismos de retroalimentación, que permiten la modulación de la información sensorial en cada una de las etapas del proceso de transducción y codificación, modulando el estímulo que llega al detector, la sensibilidad de éste y la ganancia y banda de filtrado del amplificador o del codificador de la señal.

### **Los continuos cambios energéticos del medio actúan como estímulos sensoriales**

En el entorno en que se desenvuelven los seres vivos se están produciendo sin interrupción perturbaciones de las distintas fuerzas que se manifiestan en el universo. Como mencionábamos antes, algunas de ellas son reflejo de cambios que resultan importantes para la supervivencia de dicho ser, por lo que éste ha ido desarrollando mecanismos transductores adecuados para su recepción.

Las fuerzas gravitatorias, los cambios de osmolalidad, el contacto con un cuerpo extraño o las vibraciones producidas por el movimiento de objetos más o menos distantes, incluyendo potenciales predadores o piezas de caza, constituyen todos estímulos mecánicos. La mecanosensibilidad es una propiedad universal de los seres vivos<sup>21</sup>. Los canales iónicos que posee la *Escherichia Coli* y que le sirven para detectar cambios osmóticos en el medio, se encuentran ya presentes en las arqueobacterias, lo que confirma el carácter primitivo

de esta capacidad transductora. Un ser unicelular como es el *Paramecium* dispone de dos tipos distintos de corrientes iónicas, de calcio y de potasio, activadas por estímulo mecánico y que se dan en un gradiente antero-posterior opuesto, de manera que cuando se golpea la parte anterior de la célula se produce una reversión de la dirección del movimiento de los cilios, mientras que cuando el contacto tiene lugar con el polo posterior se incrementa la frecuencia del movimiento anterógrado de los cilios, lo que determina una 'respuesta de huida'<sup>22</sup>. En el caso de las plantas, la mecanorrecepción asegura que las raíces crezcan hacia abajo y los tallos en dirección ascendente, que las plantas trepadoras se enrosquen o que los hongos permanezcan rectos. Las plantas carnívoras *Venus* y *Mimosa* son dos ejemplos dramáticos del desarrollo de mecanosensibilidad en el reino vegetal. La mecanorrecepción está también posiblemente implicada en otras características de las plantas como el geotropismo, así como en la sensibilidad a las fuerzas gravitacionales (gravitropismo) observada en la *Euglena*, una combinación de planta y animal. En los animales multicelulares, la captación de fuerzas mecánicas constituye la base de funciones tales como la audición, el tacto, la detección del volumen y los cambios de presión en los órganos huecos, la quinesesia y la propiocepción, la regulación del crecimiento de huesos, músculos y otros tejidos sólidos o la regulación de la producción de hormonas asociadas a la homeostasis de los fluidos corporales, por citar algunos ejemplos prominentes<sup>23,24</sup>.

La banda energética del espectro electromagnético que detectan los seres vivos cubre un rango estrecho del mismo, que va desde los 300 a los 900 nm. Una parte significativa de ese segmento se solapa con lo que se llama el espectro visible, que se corresponde con la longitud de onda de la luz que alcanza la superficie de la tierra y que se reduce aun mas dentro del agua, donde la absorción y el filtrado adicionales la limitan a un valor de alrededor de 480 nm (azul). La energía de los fotones de la luz visible y de la ultravioleta es potencialmente suficiente para reorganizar los enlaces químicos de las moléculas con las que interaccionan, mientras que la de los fotones de la luz infrarroja es demasiado baja para cambiar los niveles de energía de tales moléculas<sup>25</sup>. Las longitudes de onda cortas son tan ricas energéticamente que pueden producir mutaciones del DNA y fotolesiones. En los seres vivos, la detección de la luz se emplea como una fuente de energía en la fotosíntesis o, por su contenido informativo, en procesos que van desde la fotomorfogénesis o el fototropismo, a la visión<sup>26</sup>.

La detección de moléculas químicas del medio ambiente es decir, la quimiosensibilidad, es una de las primeras capacidades que aparecieron y evolucionaron en los seres vivos y abarca una gran variedad de estímulos químicos, incluyendo alimentos, compuestos tóxicos y moléculas implicadas en la comunicación intercelular. La quimiorrecepción ha evolucionado de las bacterias a los vertebrados, pasando por los insectos<sup>27</sup>. Las bacterias se mueven al azar

cuando están en un medio químicamente homogéneo pero cuando aparecen moléculas denominadas 'atrayentes', en general nutrientes del tipo de los aminoácidos o los azúcares simples, se desplazan hacia ellas en virtud de su interacción con proteínas específicas presentes en la membrana bacteriana. Lo contrario ocurre con las moléculas repelentes. Los organismos eucariotes unicelulares como la ameba o los ciliados (protozoos) también exhiben respuestas quimiotácticas, incluyendo las generadas por las feromonas. En los organismos más complejos, se produce una especialización en la quimiotransducción, asociada a su recepción por diferentes tipos celulares. En la superficie del cuerpo, el llamado «sentido químico común» se encarga, a través de células especializadas, de detectar estímulos químicos potencialmente lesivos<sup>28</sup>. En el interior del organismo, existe un sistema quimiosensible responsable de medir los cambios en las presiones parciales de CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> y de diferentes moléculas de interés alimentario. La detección de sustancias nutritivas en el medio ambiente y de olores para localizar éstas, identificar predadores o marcar el territorio se lleva a cabo por medio de los órganos gustatorios y olfativos. Estos últimos constituyen, como el complejo inmune, un sistema abierto, en el sentido de que puede tropezarse con moléculas cuya naturaleza química es impredecible *a priori*. Existe además un segundo sistema olfativo que se sitúa en el órgano vomeronasal en los mamíferos, desarrollado con el fin de identificar señales olfatorias específicas de la especie, y que faculta al animal no solo para localizar e identificar al partenaire del sexo opuesto sino también para obtener información respecto a su disponibilidad y estado reproductivo, contribuyendo adicionalmente a regular otras conductas relacionadas con el sexo, como la territorialidad, la agresión o la succión del pezón<sup>29,30</sup>.

Los cambios de temperatura afectan a las reacciones químicas de todos los seres vivos y consecuentemente a su supervivencia, por lo que los mecanismos adaptativos para prevenir niveles extremos aparecieron tempranamente en la evolución. Estos incluyen tanto la detección de los valores de temperatura como su mantenimiento a través de respuestas conductuales (como ocurre con la langosta del desierto) o generando internamente calor (en el caso de las abejas). Mecanismos similares se encuentran en los vertebrados, que han desarrollado sofisticados procesos termorreguladores que les permiten conservar una temperatura interna independiente de la del medio y les faculta para moverse libremente y si fuera necesario, cambiar de hábitat<sup>31</sup>. El primer paso en el proceso de regulación térmica es la detección de la temperatura, tanto exterior como del núcleo corporal, lo que se consigue a través de neuronas termosensibles que miden la temperatura cutánea mediante sus terminaciones periféricas en la piel, o la del interior del cerebro.

En los hábitats acuáticos, los campos eléctricos de origen biótico o abiótico son abundantes y en un medio escaso de luz muy útiles para la orientación, la navegación y la comunicación<sup>17</sup>. Los campos abióticos, de baja fre-

cuencia pueden provenir de formaciones geológicas conectadas por el agua, actividad sísmica o movimientos de masas de agua a través del campo magnético de la tierra. Los bióticos se originan en los animales vivos presentes en el agua. Los campos eléctricos netos resultantes de la actividad muscular y nerviosa de éstos son muy débiles pero los generados por membranas separadas por fluido, como las agallas, parecen ser mas importantes<sup>32</sup>. Algunas especies de peces que viven en ríos y lagos tropicales de agua dulce, con frecuencia turbia, en Africa y Suramérica, producen campos eléctricos no solo de corriente continua o alterna de frecuencia baja sino también de alta frecuencia, a través de órganos eléctricos especializados, formados por electrocitos que han evolucionado a partir de células musculares. Las que crean campos eléctricos débiles, lo hacen como señales muy específicas y estereotipadas, que emplean para la orientación en su hábitat y para la electrocomunicación entre individuos de la especie<sup>33</sup>. Ciertos peces marinos, como la raya eléctrica *Torpedo* o la anguila eléctrica suramericana, pueden llegar a producir corrientes eléctricas importantes, que utilizan para aturdir o matar a sus presas o defenderse de sus depredadores. En todos los casos, los peces disponen de dos tipos de órganos sensores especializados para campos eléctricos, los órganos electrorreceptores ampulares y los tuberosos. Los primeros son usados en la detección de los campos eléctricos débiles de carácter pasivo, es decir, no generados por el propio pez. Así, los elasmobranquios pueden captar el campo producido por el epitelio de las agallas de peces planos, enterrados en la arena, con un umbral, cuando no hay señales olorosas adicionales, de  $5\text{nV/cm}^{-1}$ . Utilizan también la electrolocalización para navegar, empleando para ello los campos eléctricos de origen geoquímico o los geomagnéticos generados por inducción. La llamada electrolocalización activa, llevada a cabo por los electrorreceptores tuberosos, se basa en la captación de las distorsiones producidas en el campo eléctrico producido por las propias descargas eléctricas del animal, que varían en su forma de onda, frecuencia y amplitud, siendo específicas para cada individuo dentro de un grupo social de peces. Las características de la alteración en la señal emitida, dan al animal las claves para distinguir entre objetos de alta y baja conductividad<sup>33,34</sup>.

Aunque el hombre ha utilizado la brújula para la navegación desde hace siglos, el descubrimiento de que algunos animales emplean el campo geomagnético con fines similares, ha sido descubierto en tiempos relativamente recientes. El campo geomagnético es el de un dipolo, cuyos polos se sitúan en la proximidad de los geográficos. Las líneas de fuerza abandonan la tierra en el polo antártico, siguen la curvatura de la tierra y vuelven a entrar en el polo ártico. Algunos especies animales usan el campo magnético como una brújula. Entre los vertebrados que lo hacen, se incluyen diversas familias de aves migratorias, algunos mamíferos así como ciertos anfibios y reptiles y entre los invertebrados algunos moluscos, crustáceos y varias familias de insectos. Las aves utilizan lo que se denomina una brújula de inclinación, es decir, obtienen

información sobre la dirección a partir de la inclinación del eje de las líneas magnéticas. También parecen hacerlo así ciertas salamandras acuáticas y tortugas marinas. En peces como los salmónidos, en roedores y en algunos anfibios se ha descrito un segundo tipo de brújula magnética denominada brújula polarizada que, como las que construye el hombre, se basa para orientarse en la polaridad de los polos magnéticos, distinguiendo entre polo norte y sur. De hecho, las mismas salamandras acuáticas *Notophthalmus viridescens* que utilizan la brújula de inclinación para dirigirse hacia tierra firme, emplean la brújula de polaridad cuando regresan a su lugar de origen<sup>17,35</sup>.

### **Los receptores sensoriales poseen mecanismos de transducción específicos para las distintas formas de energía**

Como se ha mencionado antes, la especificidad en la captación preferente de un tipo determinado de fuerza es una propiedad clave de las células receptoras sensoriales y la base para su clasificación funcional. Esta propiedad se evidencia en la respuesta de la célula receptora a una forma particular de energía, con un nivel de sensibilidad que se encuentra usualmente por encima, en varios ordenes de magnitud, del que tiene para otras formas de estímulo. Un ejemplo clásico es el de los fotorreceptores, que a nivel individual llegan a captar la energía de un solo fotón, dando lugar a una respuesta eléctrica que cuando es evocada por seis a ocho fotones, tiene ya magnitud suficiente para producir una sensación consciente de luz<sup>36</sup>. La estimulación mecánica de esos mismos fotorreceptores puede llegar también a excitarlos pero, a diferencia de lo que pasaba con la luz, tal cosa solo ocurre con estímulos de elevada energía, es decir, de intensidades muy superiores a las que por ejemplo, excitan máximamente a los mecanorreceptores cutáneos que median la sensibilidad táctil. Por eso, un golpe violento en el ojo produce transitoriamente la percepción de puntos luminosos ('ver las estrellas' en el lenguaje coloquial).

El principio de especificidad en la transducción de una forma de energía por una población determinada de receptores sensoriales, se mantiene en gran medida en las conexiones de éstos con las neuronas situadas a niveles mas elevados del sistema nervioso de modo que, como estableció Johannes Müller<sup>37</sup> en su 'doctrina de las energías nerviosas específicas', la excitación de una población definida de receptores sensoriales, tanto con su estímulo adecuado como con otro diferente, evocará siempre la modalidad de sensación propia de tales receptores (visual, auditiva, etc..).

Los mecanismos moleculares y celulares que rigen la transducción de las variadas formas de energía en las distintas poblaciones de células sensoriales receptoras se conocen de un modo desigual. La diferencia se debe fundamentalmente a que la accesibilidad de los diversos tipos celulares a los métodos

actuales de investigación experimental es variable, aunque también influye sin duda la asimetría con la que se produce el progreso científico en ciertas áreas, a consecuencia de modas, avances en campos complementarios o simplemente, por la dedicación al problema de investigadores de especial valía, capaces de proporcionar en poco tiempo, un impulso sustantivo a la comprensión del tema. En general, se conocen razonablemente bien los procesos de transducción que tienen lugar en células fácilmente accesibles y de tamaño suficiente para su exploración biofísica y bioquímica. Ese es el caso de la transducción de la luz por los fotorreceptores, de los estímulos químicos por las neuronas olfatorias y células gustativas o de los estímulos mecánicos por las células ciliadas de la cóclea. En contraste, en el caso de los mecanorreceptores cutáneos, musculares y articulares de los mamíferos, con terminaciones sensoriales muy finas y relativamente escasas, los procesos de transducción se han desvelado solo parcialmente. Esto es aún más cierto para los termorreceptores y los nociceptores, cuyos mecanismos de transducción están empezando a ser identificados en el momento presente. Afortunadamente, los procesos moleculares y celulares que tienen lugar en los distintos tipos funcionales de receptores sensoriales, para la transducción de una forma determinada de energía (mecánica, lumínica, química, térmica) no parecen ser esencialmente diferentes a lo largo de la escala biológica. Por ello, cabe esperar que muchos de los datos obtenidos en sistemas más simples y abordables puedan extrapolarse, o al menos servir de guía para el estudio de los que, en los vertebrados superiores, resultan más difícilmente accesibles.

### **La detección de los estímulos mecánicos requiere un complejo aparato transductor**

Todas las células vivas poseen canales iónicos cuya probabilidad de apertura aumenta por acción de las fuerzas mecánicas<sup>21</sup>. Los canales iónicos específicos de las células mecanosensibles se diferenciarían por poseer una sensibilidad mucho mayor, lo que permitiría a la célula activarse con estímulos de baja intensidad. También se distinguen por su velocidad para responder en tiempos muy breves y codificar así el estímulo detectado<sup>23,24</sup>. La adaptación, es decir, la atenuación o supresión de la respuesta frente a un estímulo continuado, es, igualmente, una propiedad importante en la mecanorrecepción, con gran significación para la supervivencia, ya que permite que, en presencia de un estímulo continuo, el receptor conserve su sensibilidad para responder a estímulos umbrales. Un ejemplo de este hecho lo ofrecen las células ciliadas del laberinto, que informan al cerebro de la posición de nuestro cuerpo en el espacio. Estas células se hallan constantemente sometidas a la fuerza gravitatoria de 1g. La adaptación completa a tal estímulo les permite, pese a ello, seguir estimulándose por cambios transitorios de fuerza de 1 millonésima parte de este valor<sup>38</sup>.

En la detección mecánica, los elementos transductores son no solo los canales mecanosensibles sino también algunas proteínas de la matriz extracelular, como las integrinas y los componentes mecano-químicos del citoesqueleto, que incluyen la actina y los transportadores asociados a la tubulina. El conjunto constituye el aparato de transducción mecanorreceptora (Figura 3). El esquema general de tal aparato parece ser válido para todas las estructuras mecanosensibles del reino animal, habiéndose identificado, en años recientes, una parte de las proteínas que constituyen los componentes del mismo, que forman el citoesqueleto, la matriz extracelular, los canales mecanosensibles y las estructuras de conexión, así como los genes que codifican tales proteínas<sup>38</sup>. Los aparatos mecanotransductores se localizan en puntos estratégicos de la membrana de las células mecanosensibles, con frecuencia asociados a estructuras perirreceptoras formadas por cutículas, cilios, pelos o células accesorias<sup>39</sup>.

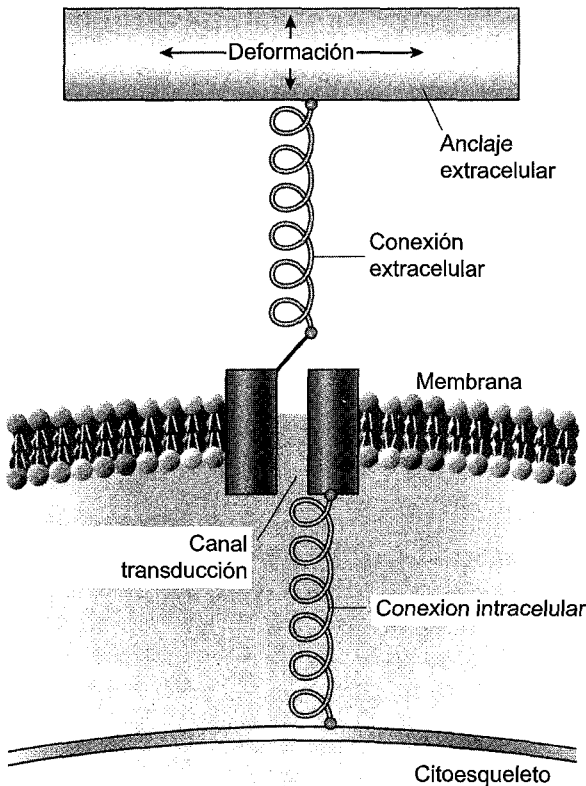


FIGURA 3. Componentes generales del aparato mecanotransductor. La fuerza actúa sobre una estructura extracelular, que la transmite al canal mecanosensible a través de sus anclajes. El canal está igualmente conectado al citoesqueleto y es estimulado por desplazamientos relativos de los anclajes extra- e intracelulares. (Tomado de ref. 38)



## La fototransducción se realiza a través de una cascada de fenómenos moleculares

La fototransducción es posiblemente el proceso de detección sensorial mejor conocido en el ámbito molecular, genético y biofísico. Existe una información muy amplia sobre las entidades moleculares implicadas y la cinética de los procesos que conducen del estímulo luminoso al cambio de conductancia en la membrana, de éste a la modificación del potencial eléctrico y de allí a la codificación de la señal luminosa en una descarga de potenciales de acción, así como de los procesos que modulan la ganancia del sistema, resaltando los componentes rápidos de la respuesta a la luz<sup>20, 22, 25, 26</sup>.

En una visión sintética del proceso de fototransducción, cabe decir que su primer paso es la absorción de los fotones por un tipo de fopigmento llamado rodopsina, que dispara la fotoisomerización del cromóforo retinal (ligeramente diferente en los insectos y los vertebrados) de la forma *11-cis* a la *todo-trans*, dando lugar a la formación de metarrodopsina. En los vertebrados, el retinal *todo-trans* se disocia y ha de ser isomerizado de nuevo a través de una vía enzimática larga y lenta, que dicta el curso temporal de la adaptación a la oscuridad, después de que el pigmento haya sido blanqueado por un flash de luz. La metarrodopsina de los insectos, en contraste, es generalmente termoes- table y puede ser reisomerizada a rodopsina por la absorción de luz de longitud de onda larga, lo que ocurre continuamente con la luz ambiente<sup>40</sup>.

En la membrana de los fotorreceptores de los vertebrados, la metarrodop- sina cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'-trifosfato (GTP) en la proteína G denominada transducina (Gt). La subuni- dad a unida al GTP se disocia a continuación, uniéndose a un enzima efector, la fosfodiesterasa (PDE) a la que activa. La PDE activada hidroliza el guano- sina 3',5' monofosfato cíclico (cGMP) a 5'-GMP lo que conduce al cierre de canales catiónicos no selectivos, dependientes de nucleótidos cíclicos (canales CNG) que se encuentran en la membrana del fotorreceptor y que son permea- bles al calcio y en menor grado al sodio, dando lugar a la hiperpolarización del fotorreceptor (Figura 4A)<sup>20,22</sup>.

En el caso de los insectos, de los que la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* es un frecuente modelo experimental, la subunidad a activada de la proteína G (Gq) activa la fosfolipasa C $\beta$  (PLC) la cual a su vez hidroliza los fosfatidil inositoles a diacilglicerol (DAG), abriendo éste dos tipos de canales iónicos, los de potencial receptor transitorio (TRP) y los canales aná- logos a éstos (TRPL), lo que despolariza al fotorreceptor. Así pues, al contra- rio que en los vertebrados, donde la luz acaba disminuyendo la conductancia de la membrana del fotorreceptor, en los artrópodos el estímulo luminoso produce un aumento de ésta<sup>40, 41</sup>.

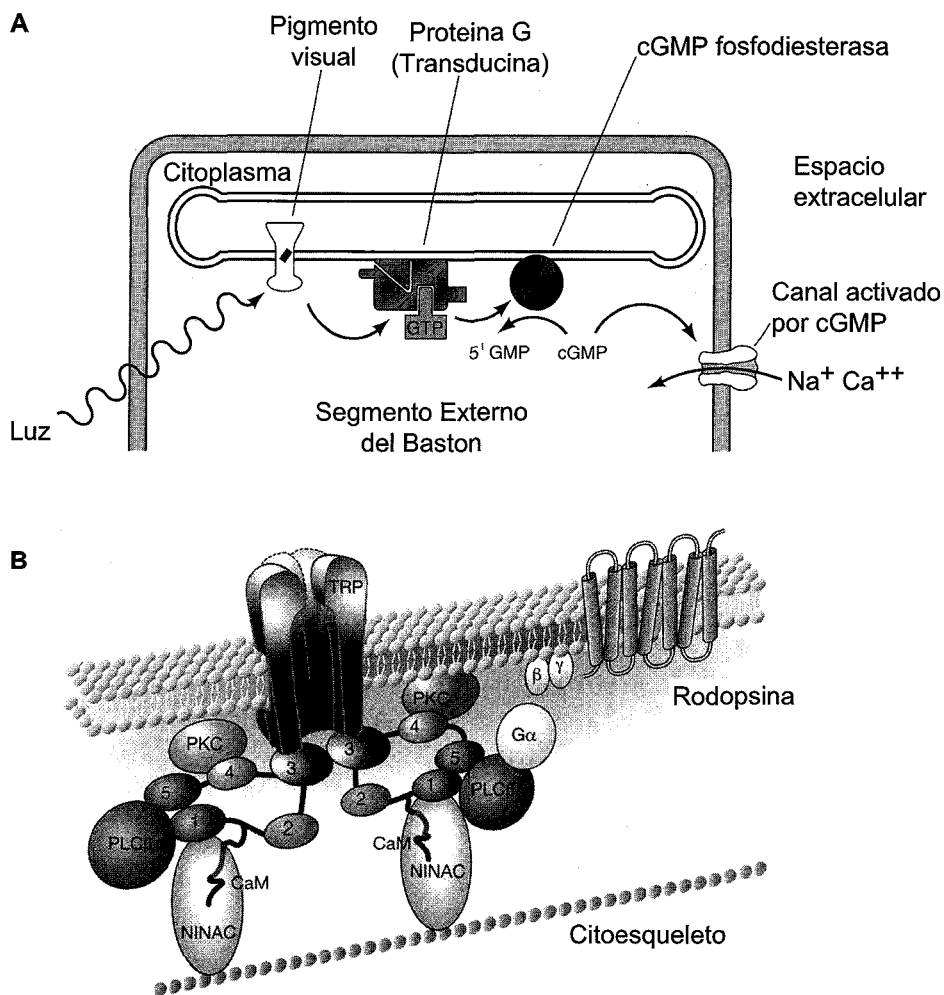


FIGURA 4. A.—Esquema del segmento externo de un fotorreceptor, en el que se representan las etapas de la transducción, desde la llegada de la luz (flecha) hasta el cierre de los canales activados por nucleótidos cíclicos. B.—Modelo en el fotorreceptor de la *Drosophila*, del empaquetamiento de los elementos del sistema de transducción de la señal luminosa, a través de la proteína de anclaje INAD. La proteína contiene cinco dominios de anclaje PDZ, que se utilizan para formar un complejo macromolecular al ligarse al canal TRP, a la PLC y a la PKC específica del ojo tal y como se muestra en el esquema, que representa dos proteínas INAD (A, tomado de ref. 117; B, tomado de ref. 40).

En ambos casos, sin embargo, tiene lugar un significativo fenómeno de amplificación. Una molécula de rodopsina activa miles de moléculas de proteína G, cada una de las cuales lo hace a su vez con una molécula de ciclasa, capaz de producir de cincuenta a cien moléculas de cGMP por segundo. La detención de la cascada bioquímica iniciada por la luz, tiene lugar a través

de la fosforilación de la rodopsina activada y su unión a la proteína arrestina, lo que interrumpe la actividad de la rodopsina. El GTP ligado a la transducina es hidrolizado y eso detiene a la PDE. Mientras tanto, el cGMP es resintetizado por acción de la guanilato ciclasa (GC) y la proteína activadora de la GC (GCAP), restableciéndose la concentración de cGMP libre<sup>42</sup>. Es importante señalar que los fenómenos de la transducción tienen lugar en un aparato compacto, formado por estructuras macromoleculares en las que se ensamblan algunas de las proteínas implicadas, lo que reduce las distancias de difusión. Por ejemplo, en la *Drosophila* se ha puesto en evidencia la existencia de una proteína de ensamblaje, la INAD que une las proteínas TRP, PLC $\beta$  y PKC (Figura 4)<sup>43</sup>. Éste es un buen ejemplo de una estrategia biológica, basada en formar interacciones proteína-proteína a través de proteínas de ensamblaje, que posee gran eficacia funcional no solo en la transducción visual sino también en muchos otros procesos biológicos (Figura 4B).

El resultado de la activación por la luz de la secuencia de fenómenos arriba expuesta, es que uno o pocos fotones producen un cambio señalado de potencial eléctrico, el potencial de receptor, que consiste en una hiperpolarización en los vertebrados y una despolarización en los artrópodos. En los primeros, la señal se transmite a través de células de segundo orden hasta las neuronas ganglionares donde se acaban generando potenciales de acción propagados<sup>20</sup>. En las especies más simples de artrópodos, hasta llegar a los escorpiones (Figura 5) los potenciales de acción se inician en la propia célula fotorreceptora, mientras que en el nivel evolutivo siguiente, el potencial receptor lento en la célula fotorreceptora evoca potenciales de acción en una neurona de segundo orden, como es el caso por ejemplo del cangrejo bayoneta *Limulus polyphemus*<sup>44</sup>.

### **La transducción de estímulos químicos requiere una gran variedad de proteínas de membrana**

Los mecanismos para la detección de moléculas ambientales que resultan relevantes para la supervivencia son muy diversos, como cabe esperar de la gran variedad de sustancias químicas del mundo exterior a las que los seres vivos están continuamente expuestos. Además, al medio interno se incorporan, o se forman en él, otras moléculas cuya presencia y concentración resulta importante controlar. El significado biológico que posee la información obtenida a través de la detección de tan amplio número de agentes es diferente. La detección de compuestos químicos por terminaciones nerviosas libres en la superficie de la piel y las mucosas constituye lo que genéricamente se denomina 'el sentido químico común'<sup>28</sup>. Éste tiene un carácter fundamentalmente protector, bien diferente del caso de las moléculas captadas en los órganos especializados del olfato y el gusto, cuyo objetivo es proporcionar una variada

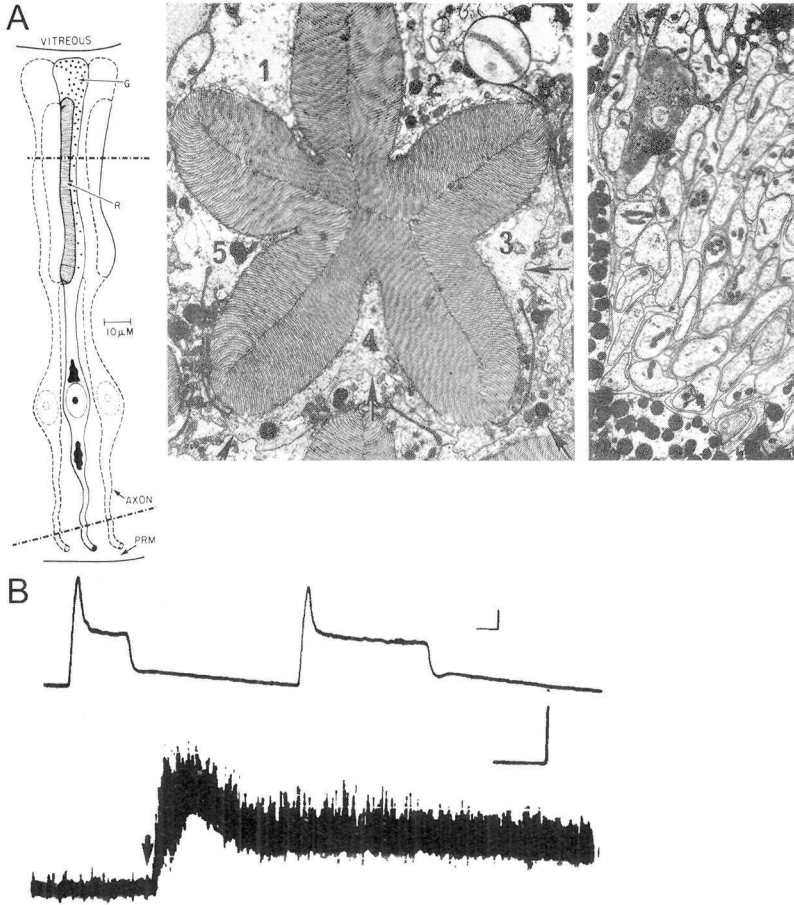


FIGURA 5. A.—Esquema de los fotorreceptores del ojo medial del escorpión *Hadrurus arizonensis* en la que se distingue la zona del rabdomero donde se localiza el fotopigmento y la porción distal, de donde se origina el axón, ambos mostrados en cortes transversales a la derecha. B.—Actividad eléctrica en los axones del nervio óptico en la proximidad del cuerpo de la célula fotorreceptora. El trazo superior corresponde a los potenciales lentos generados por la luz y debajo, los potenciales de acción que cabalgan sobre dicho potencial de receptor. Escalas,  $100\mu V$ , 0.5 s. (Modificado de ref. 44).

información sobre cambios en el medio externo para reconocer el territorio, identificar los nutrientes adecuados, la presencia de depredadores o de otros miembros de la especie, incluyendo potenciales compañeros sexuales y su grado de receptividad sexual, etc.

Las células receptoras del epitelio olfativo van a detectar moléculas volátiles, que alcanzan la zona de la mucosa nasal en la que éste se localiza. Tales moléculas son fundamentalmente compuestos orgánicos de peso molecular

pequeño. Los cilios de las neuronas sensoriales se proyectan en el mucus y hasta ellos llegan los agentes químicos estimulantes, difundiendo a través de éste, en muchos casos transportados por proteínas especializadas. En la membrana de los cilios se encuentra cerca de un millar de diferentes receptores acoplados a proteínas G, cada uno capaz de ligar diferentes moléculas de acuerdo con las analogías de su estructura química. Una molécula olorosa determinada es, a su vez, reconocida por varios receptores olfativos diferentes, lo que sirve de base, a través de las combinaciones adecuadas de esta información en el sistema nervioso central, a la inmensa variedad de olores que los animales superiores pueden percibir. El proceso general de activación de estos receptores olfativos por sus respectivos ligandos es, a pesar de eso, muy similar<sup>45,46</sup>. El receptor, unido a una de estas moléculas, activa una proteína G específica llamada  $G_{olf}$  que a su vez activa una adenilato ciclasa tipo 3 excepcionalmente activa, la cual forma AMP cíclico a partir del ATP. El aumento en la concentración intracelular de cAMP libre abre los canales catiónicos dependientes de nucleótidos cíclicos presentes en la membrana, dando lugar a una despolarización y una entrada de calcio. El proceso de despolarización es amplificado por la presencia de canales de cloro calcio-dependientes, lo que lleva al disparo de potenciales de acción que se propagan centripetamente por el axón de la célula olfatoria (Figura 6)<sup>29</sup>. Los receptores olfativos de los mamíferos están representados por, al menos, 1.000 genes, lo que correspondería a alrededor del 2% del genoma. El análisis de su estructura revela que poseen muchas regiones conservadas y otras con una marcada divergencia, lo

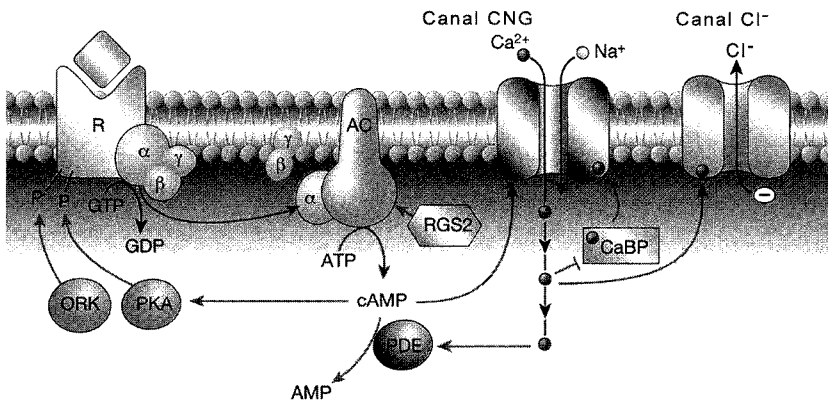


FIGURA 6. *Etapas de la transducción sensorial en los receptores olfativos. La unión de una molécula olorosa al receptor se traduce en una señal eléctrica, gracias a la apertura de canales activados por nucleótidos cíclicos y canales de cloro, a través de la cascada enzimática típica de los sistemas de nucleótidos cíclicos. AC, Adenilato ciclasa. CNG, canal activado por nucleótidos cíclicos. PDE, Fosfodiesterasa. PKA, proteína quinasa A. ORK, quinasa del receptor olfativo. RGS proteínas G reguladoras. CaBP, proteína ligadora de calmodulina. Las flechas mas oscuras señalan las vías estimuladoras y las mas claras, las inhibitoras (Tomado de ref. 29)*

que explicaría la gran diversidad de ligandos que pueden captar. Hay entre seis y diez millones de células olfatorias, cada una de las cuales expresa solamente uno de los genes de los receptores olfativos. Aquellas que poseen los mismos receptores olfativos, convergerán en un glomérulo específico en el bulbo olfatorio, la región del sistema nervioso central donde se inicia el procesamiento de la información olorosa. En lo que se refiere a la organización del sistema olfativo de los invertebrados, cabe decir que entre éstos se encuentran algunos modelos de detección esencialmente similares al de los vertebrados, como es el caso de la *Drosophila*, un insecto que parece expresar un receptor olfativo distinto en cada célula, con un total de alrededor de 60 receptores, que no parecen tener homología estructural con los de los vertebrados. En el otro extremo se encuentran los nematodos, como el gusano *Caenorhabditis elegans*, cuyas células olfatorias, en número relativamente escaso, expresan múltiples receptores diferentes de modo parecido a como ocurre con los receptores gustativos<sup>29</sup>.

El sentido del gusto en los vertebrados se sustenta en células bipolares bien diferenciadas de las olfativas y localizadas las zonas orales y periorales. Estas células envían sus procesos dendríticos a la superficie epitelial por un lado y por el otro a fibras nerviosas sensoriales, con las que establecen conexiones sinápticas. Se encuentran aisladas o acumuladas formando corpúsculos en las papilas gustativas. Las células gustativas poseen una variedad de proteínas que actúan como moléculas receptoras para los distintos estímulos y que acaban produciendo cuatro grandes submodalidades sensoriales, los sabores salado, dulce, amargo, ácido y umami (Figura 7). Los sabores salado y ácido dependen de la acción de iones sobre células gustativas que poseen canales que, o bien permiten su paso directo al interior de la célula, despolarizándola, o bien actúan sobre los canales para otros iones, abriéndolos y provocando así la despolarización<sup>47</sup>. En el caso del sabor salado, se ha aislado un canal de sodio altamente selectivo y sensible al amilorido, llamado ENaC, que deja pasar iones sodio al interior de la célula gustativa, cuando su concentración extracelular es alta y la despolariza<sup>48</sup>. Es posible que existan además otros canales de sodio, aun por identificar, que contribuyan a la detección del cloruro de sodio y otros minerales importantes. En el caso del sabor ácido, son los mismos canales ENaC, además de canales de potasio activados por protones (MDEG1) y canales catiónicos inespecíficos, los que determinan la despolarización cuando la concentración de protones aumenta<sup>47,48</sup>.

El sabor amargo está causado por multitud de moléculas orgánicas de origen vegetal, como la estricnina, la cafeína, la nicotina y muchas otras sustancias artificiales, con frecuencia fármacos que tienen efectos sobre los sistemas de señalización intracelular. Para ellas existen en las células gustativas, unas 40 a 80 proteínas receptoras distintas denominadas genéricamente T2R, que se expresan en número aún por determinar en cada célula. Éstas

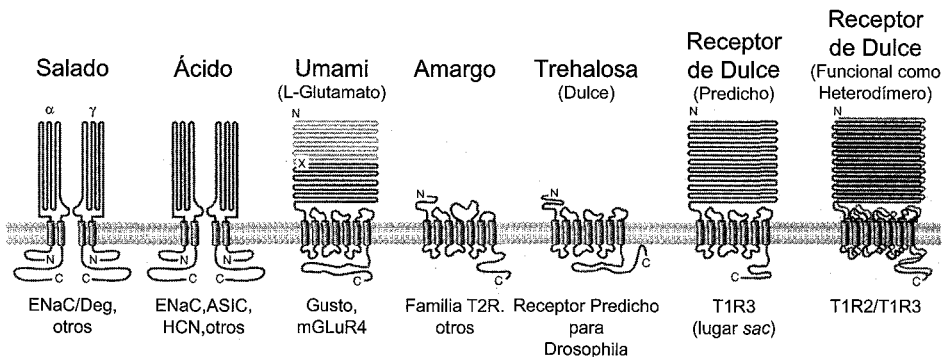


FIGURA 7. Tipos de moléculas receptoras gustativas cuya estructura primaria ha podido ser identificada. Los receptores del sabor dulce aquí representados, han sido clonados en la *Drosophila* e identificados en el ratón, donde algunos podrían formar heterodímeros. (Tomado de ref. 47)

interaccionan con la subunidad  $\alpha$  de una proteína G específica, denominada gustaducina que, como resultado de la unión del receptor de la familia T2R con el ligando, activa una fosfodiesterasa específica, que baja la concentración de nucleótidos cíclicos (cAMP, cGMP). A través de otras subunidades de la gustaducina, activa también una fosfolipasa que aumenta los niveles de inositol 1,4,5,-*trifosfato* (IP<sub>3</sub>) el cual libera calcio de los depósitos intracelulares<sup>49</sup>. Se ignora todavía que canales iónicos determinan finalmente la despolarización celular.

El sabor dulce se ha identificado recientemente con un receptor, el T1R3, asociado a una G proteína que podría ser la  $\alpha$  gustaducina. El receptor se localiza en alrededor del 20% de las células gustativas e interacciona con hidratos de carbono solubles y con una larga serie de moléculas que evocan la sensación de dulce. Como resultado, se incrementan los niveles de nucleótidos cíclicos y los de IP<sub>3</sub>, acompañándose de cambios complejos en la concentración del calcio intracelular. Finalmente, el sabor umami (del japonés umai, 'delicioso') es placentero y está causado por el L-glutamato presente en alimentos tales como el queso curado, los extractos de carne, etc. Se considera que este efecto en las células gustativas, útil para identificar proteínas animales, está mediado por receptores para glutamato, que poseen muchas analogías con los mGluR4 que se encuentran en el cerebro. Su activación, al igual que la producida por otros receptores activados por aminoácidos, que se están empezando a localizar en las células gustativas, determina en éstos complejos cambios de conductancia de la membrana, con bases iónicas aún por definir en gran parte de ellos<sup>47</sup>.

Muchas células gustativas responden a varios sabores. Algo similar ocurre con las fibras aferentes, una parte de las cuales dispara en respuesta a ligandos

diferentes. Algunas células y fibras son específicas para un solo tipo de sabor. Así pues, tanto en las células gustativas como en las neuronas que las inervan, pueden distinguirse elementos mas 'generalistas', por responder en mayor o menor medida a varios sabores y otros mas 'específicos', que señalan una única cualidad de estímulo. La identificación final de sabores resulta del procesamiento de las diferentes señales por el sistema nervioso central, donde tienen lugar fenómenos de sumación e inhibición lateral, que resaltan los aspectos mas destacados del estímulo, de modo análogo a como ocurre con otras modalidades sensoriales<sup>50</sup>.

Los sistemas de detección de agentes químicos en la sangre y de manera particular de la presión parcial de O<sub>2</sub> ha recibido recientemente mucha atención experimental. En el caso del O<sub>2</sub>, las células glómicas de los cuerpos carotídeos y aórticos poseen canales de potasio que se inhiben por la hipoxia, dando lugar a una despolarización, acompañada de entrada de calcio, que determina la liberación de neurotransmisores (dopamina y quizás acetilcolina), que a su vez activan las terminaciones nerviosas periféricas de neuronas sensoriales quimiorreceptoras. No es seguro, sin embargo, que los canales de potasio modulados por O<sub>2</sub> sean los únicos, ni siquiera los verdaderos sensores de O<sub>2</sub> de los quimiorreceptores arteriales. Por tanto, la naturaleza del sensor del oxígeno sigue sin escalrecer, habiéndose sugerido como modelos alternativos o complementarios el modelo del ligando, según el cual el O<sub>2</sub> se ligaría reversiblemente a una hemo proteína, produciendo un cambio alostérico que actuaría sobre los mecanismos efectores y el modelo Redox, que propone que el O<sub>2</sub> actúe a través de la formación enzimática de especies reactivas al oxígeno, alterándose el estado redox de moléculas de señalización y la función de los efectores<sup>51,52</sup>.

### **No parece existir un transductor específico para la detección de estímulos térmicos moderados**

Los cambios de temperatura modifican tanto las conductancias de los canales iónicos presentes en la membrana neuronal como todas las reacciones enzimáticas<sup>53</sup>. En neuronas del molusco *Aplysia californica*, con actividad espontánea, las disminuciones de temperatura aumentan la frecuencia de descarga, un efecto atribuido a que el frío modifica asimétricamente las conductancias pasivas de la membrana a los iones sodio y potasio<sup>54</sup> y reduce la actividad de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa<sup>55</sup>, una bomba iónica electrogénica que regula el potencial de membrana manteniendo las concentraciones intracelulares de sodio y potasio. Estas observaciones y algunos experimentos en los que la descarga de los termorreceptores de frío aumentaba con bloqueantes de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa<sup>56</sup>, llevaron a la hipótesis de que la activación de las terminaciones termorreceptoras de la superficie cutánea de los mamíferos por los



descensos de temperatura se debía a una reducción de la actividad de la bomba de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  durante los enfriamientos, posiblemente sumada a un cambio de las conductancias de sodio y potasio, cuyo efecto neto sería una despolarización y una descarga de impulsos nerviosos, que se produciría con facilidad incluso cuando el movimiento de iones es pequeño, dado el reducido tamaño de la terminación nerviosa termorreceptora<sup>57</sup>. Esta hipótesis, sin embargo, sería aplicable a cualquier tipo de terminación nerviosa pequeña y no explica *a priori* la alta sensibilidad de las neuronas termorreceptoras a cambios muy ligeros de temperatura si se las compara con otras neuronas sensoriales primarias con terminaciones de escaso diámetro que teóricamente deberían ser igualmente afectadas por el frío. Curiosamente, el número de estudios durante los últimos cincuenta años, dirigidos a explorar estas hipótesis ha sido muy escaso y sus resultados poco concluyentes. A pesar de ello, la teoría de que el frío despolariza las terminaciones termorreceptoras, porque bloquea inespecíficamente conductancias iónicas y la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , se ha mantenido prácticamente inmodificada y ha seguido siendo apoyada en estudios muy recientes con neuronas de frío identificadas con imagen de calcio<sup>58</sup>. En nuestro laboratorio<sup>59</sup>, hemos estudiado las propiedades electrofisiológicas de neuronas de frío localizadas con este procedimiento y con mentol, que las activa selectivamente, comparándolas con las de neuronas de igual tamaño, carentes de termosensibilidad. Las neuronas específicas de frío tienen umbrales de excitabilidad muy bajos, potenciales de acción rápidos, descarga tónica frente a pulsos despolarizantes y rectificación prominente. La despolarización por el frío se debe al cierre de una conductancia para potasio, lo que determina un aumento de la resistencia y un incremento de las corrientes netas de entrada. En las neuronas no termosensibles, este efecto despolarizante del frío se contrarresta por la presencia de corrientes de potasio transitorias de salida, que tienden a hiperpolarizar la neurona. Cuando tales corrientes son bloqueadas con 4-aminopiridina, estas neuronas se hacen sensibles a los descensos de temperatura y disparan al ser enfriadas. Este estudio ha probado por vez primera que, mientras que para la transducción de otras formas de energía existe una proteína específica que detecta el estímulo, en el caso del frío las neuronas son termosensibles porque carecen de un mecanismo de freno que en las demás neuronas compensa la despolarización que provocan los descensos de temperatura<sup>59</sup> a través del cierre de una conductancia a potasio<sup>59</sup>.

En las neuronas termosensibles al calor no se han realizado registros intracelulares equivalentes. La evidencia de que éstas constituyen una población diferenciada se basa en estudios psicofísicos y en registros extracelulares de fibras aferentes con actividad espontánea rítmica que se incrementa con elevaciones de temperatura por encima de  $35^\circ\text{C}$ <sup>54</sup>. Los datos son escasos y en la mayoría de esos experimentos los límites entre calor inocuo y lesivo no fueron definidos, por lo que en alguno de ellos podría tratarse de fibras nociceptoras que empiezan a disparar a temperaturas aún no dañinas. El descubrimiento del

receptor VR1 para capsaicina en las neuronas nociceptoras polimodales<sup>60, 61</sup> evidenció que existe un canal aparentemente específico para la detección del calor. No está establecido si ese es el mecanismo empleado por las neuronas termorreceptoras de calor inocuo o si existe exclusivamente en los nociceptores, restringido a la detección de estímulos térmicos lesivos.

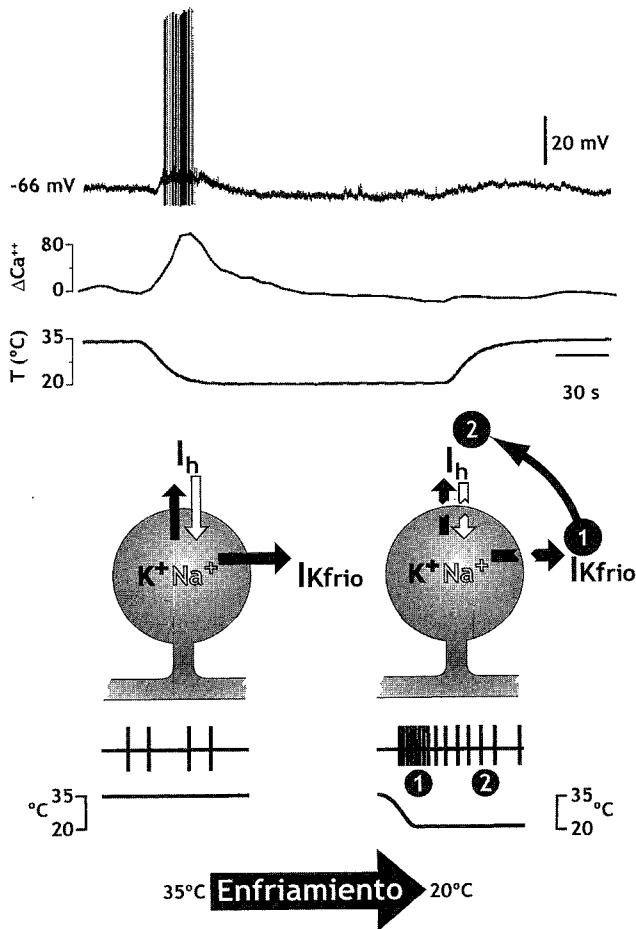


FIGURA 8. Descarga de impulsos nerviosos evocada por el frío en una neurona trigeminal termorreceptora cultivada. El trazado superior muestra el registro intracelular y el medio, el cambio en la concentración de calcio intracelular como resultado de un enfriamiento de la solución de perfusión (trazado inferior). Debajo, se ilustra en un esquema de la neurona de frío, como la disminución de temperatura reduce una corriente neta hacia el exterior de la célula, por cierre de canales de potasio ( $I_{K\text{frío}}$ ), lo que despolariza a la neurona, al no ser compensada por la inhibición de corrientes transitorias de potasio hacia dentro (no representadas) de las que estas neuronas carecen, en contraste con las neuronas que no son termosensibles. La reducción también por el frío de la corriente catiónica de entrada  $I_h$  contrarresta la despolarización y disminuye así la duración de la descarga (cortesía de F. Viana, E. de la Peña y C. Belmonte).

## **La detección de campos eléctricos se lleva a cabo por despolarización directa de las células electrorreceptoras**

Los órganos ampulares de las diferentes especies son muy variables en su morfología, proyecciones centrales y mecanismos de detección<sup>33</sup>. Consisten básicamente en un canal relleno de líquido gelatinoso y abierto al exterior, corto en las especies de agua dulce, largo en las marinas. La parte proximal está dilatada y en la luz de esa ampolla se localizan los electrocitos, que están inervados por fibras aferentes y se especializan en detectar cambios de voltaje ocasionales de baja intensidad y frecuencia (0.1-50 Hz) procedentes de objetos inanimados o de seres vivos, si bien no detectan los generados por órganos eléctricos. El órgano tuberoso por su parte, también formado por electrocitos, se sitúa en una invaginación de la membrana basal epidérmica y no está asociado con un canal, de modo que existen células epiteliales que lo separan del exterior. Es sensible a las fluctuaciones de voltaje de altas frecuencias (50-2000Hz) del tipo de las producidas por órganos eléctricos y sus descargas de impulsos nerviosos aferentes están sincronizadas con la de éstos. Los electrocitos se caracterizan por poseer propiedades de membrana asimétricas en el lado inervado y no inervado, de modo que los cambios de conductancia evocados por los diferentes patrones eléctricos de la señal dan lugar a despolarizaciones o repolarizaciones, que se traducen en trenes de impulsos nerviosos cuyo patrón contiene una representación precisa del entorno del pez. En los elasmobranquios, la despolarización lenta en los electrocitos del órgano ampular (llamado en éstos ampolla de Lorenzini) se debe a una corriente de entrada de calcio en la membrana apical, seguida de una corriente de salida de potasio tardía, mientras que en el órgano ampular de los teleosteos, el potencial de receptor despolarizante es causado por una corriente de entrada de calcio en la membrana basal de los electrocitos<sup>62</sup>. Resulta curioso señalar que la capacidad de detectar campos eléctricos existió en los vertebrados primitivos y se perdió en las especies que abandonaron el hábitat acuático. El ancestro común de los teleosteos perdió, por razones desconocidas, la capacidad de electrorrecepción, que fue 'redescubierta' independientemente al menos dos veces durante su evolución<sup>33</sup>.

## **Los mecanismos de detección de los campos magnéticos no han sido establecidos con seguridad**

Los mecanismos que permiten a algunas especies animales obtener información direccional a partir del campo geomagnético, están todavía sin clarificar de manera concluyente. Las dos hipótesis propuestas son: la magnetorrecepción mediada por macromoléculas en estado excitado, en particular fotopigmentos y la basada en la existencia de material ferromagnético en las células, tal como cristales de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). La primera propuesta se basa

en que ciertas macromoléculas, que están organizadas y empaquetadas de manera ordenada, como ocurre con los pigmentos en los fotorreceptores, son elevadas de estado de excitación por la absorción de un fotón; las moléculas excitadas se disociarían en pares de radicales y por interacciones hiperfinas se convertirían en pares de tripletes. La dirección de este proceso dependería del alineamiento de las moléculas en el campo magnético externo. Se generarían de este modo patrones complejos de excitación retiniana que serían axiales y simétricos con respecto al norte y sur magnéticos, lo que permitiría al animal interpretar la dirección del campo magnético ambiental. La segunda hipótesis sugiere que existan partículas de magnetita en las células, que serían capaces de actuar como un compás. Se ha encontrado cristales de magnetita en los tejidos de salmones, tortugas, roedores y artrópodos, especies que no requieren luz para su orientación<sup>65</sup>. Se piensa que por su pequeño tamaño, estos cristales actuarían como dominios únicos o como granos superparamagnéticos. En el caso de los vertebrados, tales cristales se ubican en la región etmoidal y la mandíbula superior, apareciendo localizados en la proximidad de terminaciones sensoriales mecanorreceptoras. Estas partículas podrían funcionar teóricamente tanto como mecanismo de brújula de polaridad como de inclinación<sup>66</sup>. En el momento actual, se necesita, sin embargo, conocer con más detalle el funcionamiento de estos supuestos receptores, antes de concluir si son los mecanismos de brújula dependientes de la luz o de los cristales de magnetita, los utilizados por las diversas especies para la orientación basada en el campo geomagnético.

### **Para la detección de la lesión tisular son necesarios diferentes mecanismos transductores**

Lo anteriormente expuesto pone en evidencia que las diferentes modalidades sensoriales conocidas se basan en la activación de células sensoriales propias, que disponen de mecanismos de transducción específicos para la energía mecánica, térmica, luminosa, química o eléctrica. Eso es cierto en tanto esas fuerzas no alcanzan un nivel de intensidad dañino para las células sobre las que actúan. Cuando es así y se produce una lesión tisular, se evoca una modalidad sensorial diferente denominada 'nocicepción', que en los humanos y presumiblemente en todos los mamíferos superiores, es el componente sensorial de la compleja experiencia sensorial que llamamos 'dolor'.

La transducción de las fuerzas de magnitud dañina se lleva a cabo por una subpoblación de neuronas sensoriales primarias denominadas nociceptoras<sup>64</sup>. Se encuentran mezcladas en los ganglios sensoriales con las demás neuronas de éstos, que son morfológicamente análogas a las nociceptoras pero que responden a estímulos mecánicos o térmicos de baja intensidad. Con las anteriores, inervan piel, mucosas, músculos, articulaciones y vísceras.

El conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que distinguen a las neuronas nociceptoras de las de bajo umbral dista de ser completo. El desarrollo de la técnica de registro de impulsos nerviosos en los axones de las neuronas sensoriales primarias en respuesta a estímulos periféricos, permitió poner en evidencia a mediados del siglo XX, que la población de neuronas nociceptoras no era funcionalmente homogénea<sup>65</sup>. Algunas de ellas, denominadas neuronas mecanonociceptoras, respondían a fuerzas mecánicas de alta intensidad y no eran excitadas por las demás modalidades de estímulo. En contraste, otras neuronas, apropiadamente llamadas polimodales, no solo eran activadas por la acción mecánica, sino también por aplicación a su campo receptor de temperaturas, o bien altas (siempre por encima de 39° C) o muy bajas (por debajo de 10° C), así como por una larga lista de irritantes químicos, incluyendo tanto sustancias exógenas (ácidos, alcoholes, mostaza nitrogenada, capsaicina) como agentes químicos endógenos, es decir, formados en el interior del organismo, y que incluyen sustancias tan variadas como los mediadores de la inflamación (bradicinina, prostaglandinas, etc), o los compuestos liberados por las células lesionadas (ATP, protones, potasio, etc)<sup>66</sup> (Figura 9).

Estudios mas detallados permitieron definir varios subtipos dentro de las neuronas polimodales, en función de las características de su respuesta a los diferentes estímulos y la mayor o menor eficacia de éstos para activarlas. En años recientes se ha descrito una nueva clase de neurona nociceptora a la que se llamó inicialmente 'durmiente', puesto que su activación por los mismos estímulos que activaban a las neuronas nociceptoras convencionales, solo ocurría cuando previamente se había producido una inflamación del tejido en el que se asentaban sus terminaciones periféricas. Este nuevo tipo de neurona nociceptora, conocida también como 'nociceptora silente'<sup>67</sup> constituye una población cuantitativamente importante en los primates y el hombre y ha recibido recientemente gran atención experimental, pues posiblemente representa el fundamento neurobiológico del dolor inflamatorio.

Las neuronas nociceptoras inervan todos los tejidos del organismo, con la prominente excepción del cerebro, que posee terminaciones nerviosas nociceptoras solo en sus estructuras envoltentes (las meninges), pero carece de ellas en el parénquima. El estudio de la descarga de impulsos nerviosos de las fibras que inervan los diferentes órganos y tejidos, ha permitido analizar con detalle las características temporales del mensaje neural que envían al sistema nervioso central las distintas clases de neuronas nociceptoras. Al contrario de lo que ocurre con las neuronas sensoriales de bajo umbral, cuya excitación repetida conduce a una disminución o supresión de su respuesta debido al proceso de adaptación, las neuronas nociceptoras poseen la especial propiedad de sensibilizarse<sup>68</sup>, es decir, aumentar la descarga de impulsos nerviosos evocada por un estímulo nocivo cuando éste es aplicado de manera repetida (Figura 10). El significado protector que poseen ambos mecanismos es evidente. La adaptación,

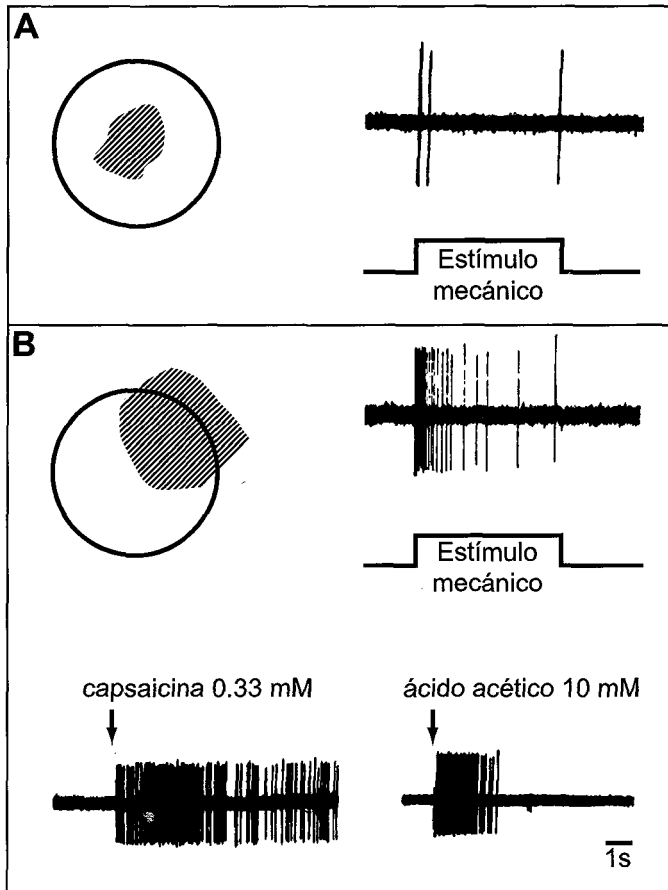


FIGURA 9. A.—Respuesta de un mecanonociceptor corneal al estímulo mecánico. A la izquierda, el campo receptor de la fibra sobre la superficie corneal aparece marcado como el área rayada sobre un esquema de la cornea, representada como un círculo. B.—Respuesta de un nociceptor polimodal de la cornea al estímulo térmico y al estímulo químico con ácido acético y capsaicina, aplicados sobre la superficie corneal. (Modificado de refs.73 y 95).

como señalábamos en el ejemplo de las células ciliadas de la cóclea, deja a la neurona sensorial preparada para la captación de nuevos cambios ambientales inocuos, evitando mantener ese canal sensorial saturado por una señal percibida repetitivamente. La nueva información (un movimiento, un sonido o un olor diferentes de los que están continuamente actuando sobre los sistemas sensoriales del animal), puede ser crítica para escapar o prepararse para la defensa. En el otro extremo, también resulta esencial para la supervivencia la prevención de estímulos lesivos repetidos y la percepción como nocivos de estímulos que, en condiciones normales, serían insuficientes para provocar daño tisular pero que, cuando éste está ya presente, pueden agravarlo<sup>69</sup>. La activación de los nocicep-

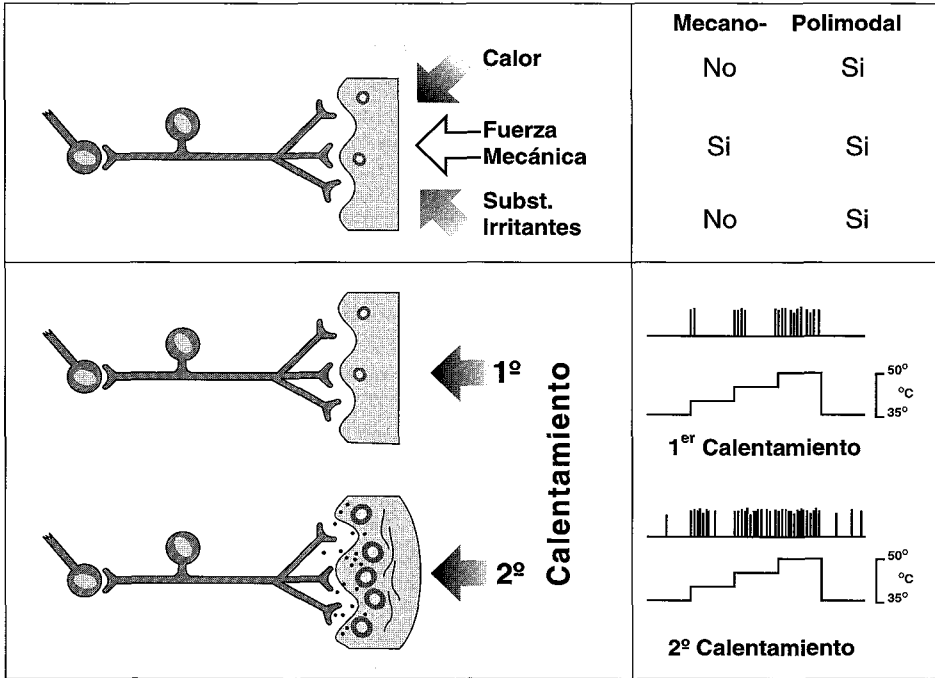


FIGURA 10. Parte superior, izquierda, esquema general de una neurona nociceptiva, mostrando (derecha) los diversos estímulos lesivos que pueden estimularla, dependiendo que se trate de una neurona mecanonociceptora o una polimodal. Parte inferior, izquierda, representación de los cambios que se producen al aplicar repetidamente un calentamiento lesivo sobre la piel, que libera mediadores de la inflamación y causa edema y vasodilatación del tejido afectado. A la derecha se ilustra esquemáticamente el aumento de la descarga de impulsos nerviosos en una neurona polimodal inducido por dos calentamientos escalonados sucesivos, en los que se alcanzan temperaturas nocivas (Tomado de ref. 4).

tores sensibilizados de una zona herida por estímulos de intensidad moderada, o su descarga mas aumentada en respuesta a nuevos estímulos intensos en una región previamente dañada, evoca, respectivamente, las bien conocidas sensaciones de alodinia (dolor producido por estímulos normalmente inocuos) e hiperalgesia (dolor mas acusado frente a estímulos lesivos adicionales).

Desconocemos si las diferentes especies animales, en su avance evolutivo, fueron encontrando soluciones independientes al problema de la reacción a la lesión, desarrollando mecanismos que, aunque aparentemente semejantes, tendrían un origen distinto, o si estos mecanismos aparecieron ya en estadios muy primitivos, conservándose a lo largo de la evolución de las diversas especies<sup>70</sup>. La ausencia de información fósil impide dar una respuesta concluyente a esta pregunta. Sin embargo, los datos experimentales apuntan a favor de un mecanismo común, presente ya en los organismos mas sencillos de la escala biológica. Así, en un invertebrado simple, la sanguijuela *Hirudo medicinalis*, se ha

encontrado neuronas sensoriales, que además de ser polimodales para estímulos de intensidad lesiva, se sensibilizan con el estímulo repetido, de modo idéntico a como ocurre con las neuronas nociceptivas de los mamíferos<sup>71</sup> (Figura 11).

Por tanto, desde esta perspectiva evolutiva, la nocicepción y su correlato perceptivo, el dolor, se originarían en una etapa muy primaria del desarrollo de mecanismos de captación de cambios en el medio ambiente. Cabe incluso especular que la monitorización de la presencia en éste de moléculas potencialmente peligrosas, un componente fundamental en la respuesta defensiva frente a estímulos nocivos ya en estadios evolutivos muy primitivos, podría haber sido el punto de partida para la adquisición de los otros sistemas de detección de cambios ambientales mediados por moléculas químicas inocuas (como la olfacción, el gusto o la visión) a las que nos referíamos antes.

Una de las razones por la que se conocen de manera incompleta los mecanismos de transducción que utilizan las neuronas nociceptoras para responder específicamente a los estímulos lesivos, es que no son distinguibles morfológicamente de las restantes neuronas sensoriales, excepto por su menor tamaño. En ellas, los procesos de transducción se producen en terminaciones nerviosas extremadamente diminutas (las denominadas terminaciones C, de diámetro inferior a 1 mm), lo que las coloca cerca de los límites de la resolución con el microscopio óptico y hace extremadamente difícil su manipulación experimental (Figura 12). Efectivamente, el tamaño de la terminales nociceptoras no permite que se les aplique las técnicas electrofisiológicas de registro intracelular y su escaso número impide igualmente el uso de técnicas bioquímicas convencionales, que requieren una sustancial cantidad de tejido<sup>72</sup>. De ahí que, hasta tiempos muy recientes, la información disponible sobre sus procesos de transducción haya sido indirecta y fundamentalmente el resultado

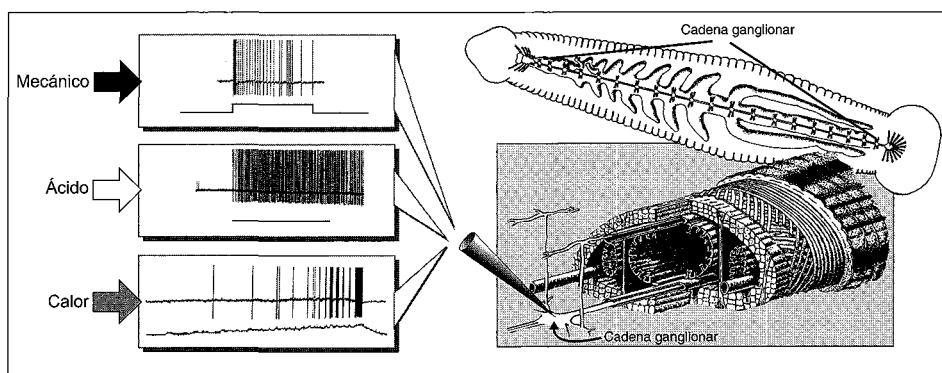


FIGURA 11. *Actividad registrada en las neuronas ganglionares N de la sanguijuela Hirudo medicinalis por aplicación de estímulos mecánicos, químicos y térmicos lesivos sobre su campo receptor cutáneo para ilustrar su carácter de nociceptor polimodal. (Tomado de Ref. 4)*



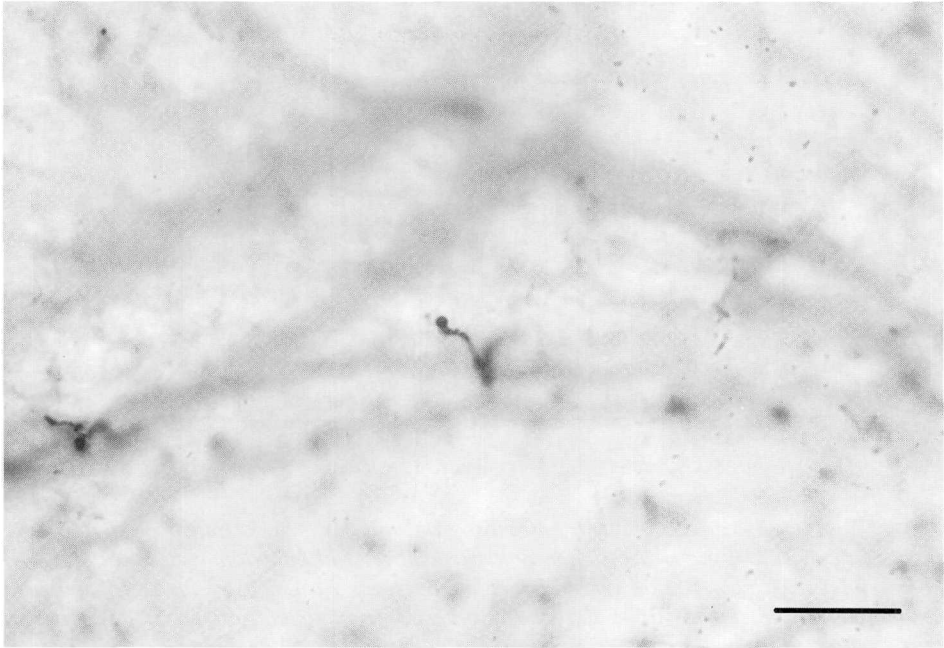


FIGURA 12. *Microfotografía de una terminación nerviosa libre en la cornea del ratón (Cortesía de E. Raviola y C. Belmonte).*

de extrapolar los datos obtenidos con la descarga de impulsos nerviosos en los registros extracelulares de fibras nerviosas nociceptoras. Por ejemplo, la especulación de que los mecanismos de membrana para la transducción mecánica y la transducción térmica y química eran diferentes fue probada a través del experimento que se muestra en la figura 13. En él puede observarse como una aplicación de capsaicina en el campo receptor de una neurona nociceptora polimodal que inerva la cornea del ojo, provoca la inactivación de la respuesta de la fibra a los estímulos nocivos químicos y térmicos, pero mantiene inalterada su respuesta mecánica, sugiriendo que ambos fenómenos ocurren por mecanismos de transducción separados<sup>73</sup>.

### **La activación de los nociceptores por sustancias algógenas y por el calor está mediada por diversas moléculas receptoras**

Como señalábamos antes, una de las características más llamativas de los nociceptores es que su excitabilidad se modifica por una larga serie de sustancias químicas, en las que se incluyen no solo los irritantes ambientales contenidos en plantas y venenos animales, sino también a los protones, el ATP, la bradícina, la serotonina, las prostaglandinas, la somatostatina y

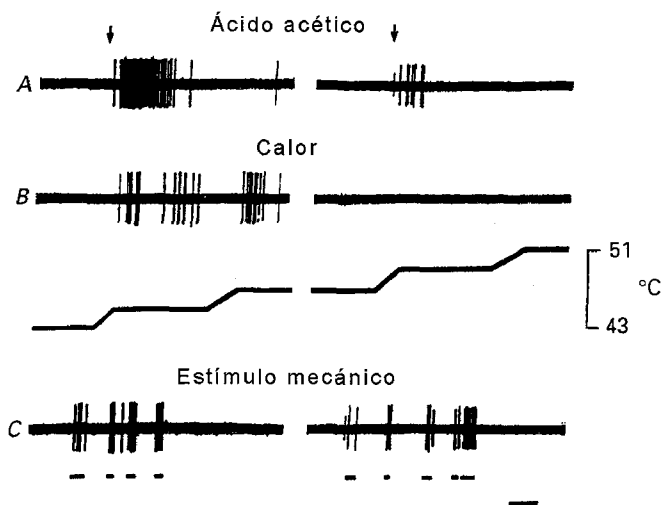


FIGURA 13. Descarga de impulsos nerviosos de una fibra nociceptora polimodal que inerva la cornea del gato, al estímulo ácido (registro A) al calentamiento escalonado en el rango lesivo (trazos B) y al estímulo mecánico (trazos C). Los trazados de la izquierda se obtuvieron antes y los de la derecha después, de aplicar capsaicina 33mM sobre la cornea. La capsaicina inactivó la respuesta al ácido y al calor de manera casi completa, mientras que las descargas evocadas por el estímulo mecánico permanecieron inmodificadas (Tomado de ref. 73).

muchas otras moléculas que son liberadas por las células dañadas y por las células inflamatorias atraídas al área lesionada<sup>72</sup>. Otras sustancias se forman a partir de proteínas extravasadas de los vasos sanguíneos. Todas ellas difunden hasta las terminaciones nerviosas nociceptoras e interactúan con proteínas de su membrana, modificando directa o indirectamente la permeabilidad iónica. El resultado de esa acción es la descarga de potenciales de acción o la sensibilización de la fibra, que se hace así más excitable frente a ulteriores estímulos<sup>68</sup> (ver Figura 10).

Jancsó y sus colaboradores<sup>74</sup> mostraron hacia 1960 que la capsaicina, la sustancia responsable del carácter picante de los pimientos rojos, constituía un estimulante específico de las terminaciones nerviosas nociceptoras polimodales. Casi cuarenta años más tarde, Julius y colaboradores<sup>60,61</sup> decidieron emplear la capsaicina como un ligando selectivo para un hipotético 'receptor molecular del dolor' en las neuronas nociceptoras y clonaron con éxito un 'receptor de capsaicina' que estaba presente en las neuronas de pequeño tamaño de los ganglios sensoriales. La expresión de este receptor en ovocitos de *Xenopus Laevis* y en líneas celulares que carecían de respuesta natural a la capsaicina, permitió confirmar su comportamiento como un canal iónico, que se abre por acción de la toxina y sus análogos y también

por el calor por encima de 43°C, así como por la aplicación de ácido<sup>75</sup>. Este receptor, denominado 'receptor vaniloide' (VR1), ha sido caracterizado como un canal iónico no selectivo, que es diez veces más permeable a calcio que a los iones monovalentes sodio y potasio y está constituido por una proteína de 838 aminoácidos con un peso molecular de 95,000. El canal está formado por seis dominios transmembrana, con un segmento hidrofóbico entre los dominios 5º y 6º. Para construir el canal, las subunidades se engarzan en un homotetrámero. El canal VR1 se bloquea por un antagonista competitivo de la capsaicina llamado capsazepina y por un antagonista no competitivo inorgánico, el rojo de rutenio. Recientemente, nuestro grupo<sup>76</sup> ha sintetizado peptoides con capacidad antagonista no competitiva de este canal, que poseen una acción analgésica en experimentos de registro de neuronas nociceptoras y en estudios conductuales. De confirmarse la eficacia antiálgica de tales peptoides, éstas podrían ser útiles para el tratamiento del dolor inflamatorio.

La capsaicina es una sustancia exógena y no cabe pensar que constituya el ligando natural para el receptor VR1. Por ello, se ha propuesto que sea el calor de intensidad lesiva o cercana al valor necesario para producir lesión, lo que constituye el estímulo fisiológico de este receptor. Los protones también fueron inicialmente considerados un posible ligando endógeno del receptor de capsaicina, por su acción sobre éste<sup>60</sup>. Hoy día se considera que aunque modulan el canal, no causan directamente su apertura; en estudios de estructura-función, se han identificado varios residuos cargados negativamente dentro de las asas extracelulares del canal VR1, que interaccionarían con los protones, lo que modificaría el comportamiento del canal.

También se ha propuesto que otros canales iónicos identificados en las neuronas nociceptivas podrían estar asociados con la activación de las terminaciones nociceptoras por las sustancias químicas. Así, se ha caracterizado una familia de canales catiónicos que se abrirían por los cambios en el pH extracelular y que han sido denominados ASICs<sup>77,78</sup>. Los ASICs están formados por dos dominios transmembrana de proteínas y en los diversos tejidos de mamífero explorados se han distinguido cinco diferentes subtipos (1a, 1b, 2a, 2b y 3), de acuerdo con su perfil de sensibilidad a los protones, ritmo de activación y desensibilización, y permeabilidad iónica. De ellos, los ASIC1b, ASIC2b y ASIC3 han sido asociados a la respuesta de las neuronas nociceptoras a los protones, considerándose los responsables de detectar la acidificación que, en muchas circunstancias, acompaña a la lesión tisular (destrucción celular, infección bacteriana, isquemia, hipoxia). Cabe pensar, de acuerdo con todos los datos comentados, que la acumulación de protones tras la destrucción tisular, activa los canales ASIC y modula los VR1 aumentando su probabilidad de apertura, lo que en conjunto hace más excitable a la terminación nerviosa nociceptora.

El nucleótido ATP es liberado localmente por las células de los tejidos dañados, considerándose que puede activar las terminaciones nociceptoras, a través de receptores purinérgicos expresados en la membrana de éstas. Se ha postulado que tal efecto se realizaría por los receptores ionotrópicos para ATP, denominados P2X, puesto que en registros intracelulares de neuronas nociceptoras en cultivo, la aplicación de ATP o de su metabolito no degradable  $\alpha$ ,  $\beta$ -Me-ATP, induce corrientes de entrada que sugieren la apertura de dichos canales. En las neuronas nociceptoras, se expresa con bastante selectividad una de las siete subunidades conocidas de la familia de receptores de ATP, la P2X3 y su ausencia en el ratón mutante nulo elimina las corrientes depolarizantes inducidas por nucleótidos y algunas de las respuestas nociceptoras provocadas por la lesión. Sin embargo, la reducción del dolor en estos animales es mucho más discreta de lo que cabría esperar si los receptores P2X3 fueran esenciales para mediar el dolor inflamatorio. Por otro lado, la aplicación de análogos de ATP al campo receptor de las terminaciones nociceptoras periféricas en diversos tejidos no da lugar a una excitación<sup>81</sup>. Puede, por tanto, concluirse que el papel del ATP en la activación de las neuronas nociceptoras está todavía por definir. Recientemente, Tominaga y colaboradores<sup>82</sup> han descrito que la aplicación de ATP a las neuronas nociceptoras que contienen el receptor VR1 aumenta las corrientes iónicas inducidas por protones, calor y capsaicina. Este efecto parece mediado por otro tipo de receptores de ATP, denominados receptores metabotrópicos P2Y2, a través de una vía dependiente de la activación de proteína quinasa C y, de acuerdo con sus descubridores, sería responsable de la exacerbación del dolor por efecto del ATP liberado por las células dañadas y también por las propias terminaciones nerviosas de algunas neuronas nociceptivas, por un mecanismo autocrino.

Se ha señalado antes que las neuronas nociceptoras polimodales son excitadas o sensibilizadas por una gran variedad de mediadores endógenos de la inflamación<sup>83</sup>. La información obtenida en años recientes sobre los distintos tipos de canales iónicos implicados en la activación de las neuronas nociceptoras, ha arrojado nueva luz sobre los mecanismos que median estos procesos. Por ejemplo, la bradicinina, una sustancia algógena producida localmente en los procesos inflamatorios<sup>84</sup>, parece actuar modulando el canal VR1. Para ello se une a un receptor específico de membrana, denominado B2, que está asociado a una proteína G, activando la fosfolipasa C tipo  $\gamma$  (PLC- $\gamma$ ) que cataliza la hidrólisis de fosfatidil inositol dando lugar a IP<sub>3</sub> y diacilglicerol<sup>85</sup>. Los estadios siguientes no se conocen todavía en su totalidad y podrían incluir tanto a mecanismos dependientes de proteinquinasa C (PKC- $\epsilon$ ), como independientes de este enzima, conduciendo finalmente a la apertura del canal VR1<sup>86</sup>. El factor de crecimiento nervioso (NGF) está también implicado en la modulación de la sensibilidad de los nociceptores y emplearía la misma cascada de mensajeros intracelulares para regular la apertura del canal VR1, tras

unirse a sus receptores tirosina quinasa A (Trk A) en la membrana de la neurona nociceptora<sup>87</sup> (Figura 14).

La obtención de información sobre la temperatura ambiente es de gran trascendencia adaptativa, como señalamos mas arriba. Las temperaturas altas, próximas a los valores nocivos y las que causan directamente lesión son

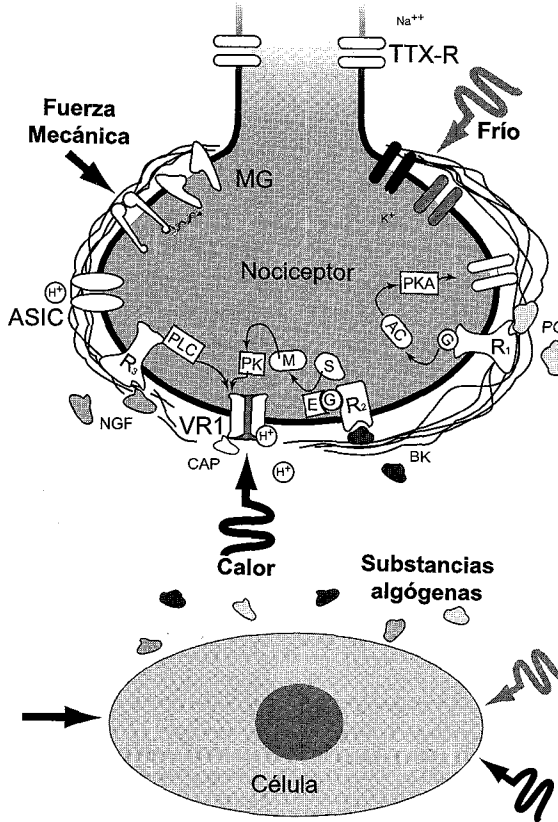


FIGURA 14. Representación esquemática de una terminación nerviosa nociceptora, en la que se ilustra los tipos de canales iónicos y receptores que posee la terminación, sobre los que actúan los estímulos mecánicos, térmicos y químicos. VR1, canal vaniloide. En negro y gris se han representado, respectivamente, los diferentes canales catiónicos y de potasio, cuya conductancia se modifica por el frío. R1 se correspondería con receptores de membrana que al unirse a un ligando (prostaglandina  $E_2$ , PG en este ejemplo), abriría un canal a través del sistema de la adenilato ciclasa. R2 y R3 representan receptores de membrana (receptor TrkA para NGF y receptor B2 para bradicinina, en este ejemplo) que, tras ser ocupados por un ligando, modularían el canal VR1, empleando en cada caso mecanismos de señalización diferentes. Además de actuar directamente sobre las proteínas receptoras de la terminación, los estímulos lesivos lo harían también sobre las células vecinas, provocando la liberación por ellas de sustancias algógenas (Modificado de ref. 19).

detectadas separadamente de la termorrecepción inocua, como parte del sistema nociceptor, por el riesgo vital que representa el daño tisular o simplemente la deshidratación. El experimento presentado en la figura 13 sugería que el calor era captado por un sistema de transducción común al de los estímulos químicos. Cesare y McNaughton<sup>88</sup> fueron los primeros en probar que los cambios de temperatura por encima de 42°C, activaban una corriente de entrada en neuronas cultivadas de ganglios raquídeos de rata de pequeño tamaño, presumiblemente nociceptoras y postularon la existencia en éstas de un mecanismo específico para la transducción de temperaturas lesivas. Como se ha señalado mas arriba, el descubrimiento y clonación pocos meses después del receptor VR1, aportó la estructura molecular que podía servir de soporte a esta idea y el canal VR1 fue propuesto como un sensor específico para el calor, que se abriría con temperaturas superiores a 38°-39°C. No obstante, la presencia del canal VR1 en una fracción de las neuronas nociceptoras no sirve para explicar de modo completo la activación por el calor de tales neuronas. Los estudios experimentales llevados a cabo por Treede y colaboradores<sup>89</sup>, en fibras nerviosas nociceptoras de la piel que presentaban sensibilidad térmica, mostraron que existían poblaciones con diferentes umbrales y latencia de respuesta a los estímulos con calor, lo que sugería varios mecanismos de transducción para las temperaturas elevadas. En uno de los tipos de determinación nerviosa descrito por estos autores, la energía térmica era rápidamente transducida (en el rango de milisegundos) en una descarga de potenciales de acción, con un umbral de entre 41° y 46°C, mientras que otro grupo presentaba umbrales de calor significativamente mas altos y respuestas mucho mas lentas (en el rango de los segundos). Experimentos posteriores en neuronas nociceptoras aisladas han confirmado estas diferencias y mostrado que las células que presentaban un umbral de calor bajo eran sensibles a capsaicina, mientras que no lo eran las neuronas de umbral alto<sup>90</sup>. Mas aún, los ratones mutantes nulos del receptor de VR1 siguen exhibiendo respuestas conductuales a estímulos con calor lesivo, aunque con un umbral mas elevado que los ratones normales<sup>91</sup>. Todo ello sugiere que las respuestas al calor están mediadas por varios mecanismos diferentes, correspondiendo al receptor VR1 la detección de los estímulos de intensidad moderada. La reciente clonación de otros canales de la familia de los vaniloideos<sup>92</sup> podría aportar la base molecular para esta heterogeneidad. Uno de ellos, el VRL-1, es insensible a capsaicina y se activa por temperaturas superiores a 52°C, siendo, pues, un candidato apropiado para la transducción de estímulos de calor intenso.

### **Los mecanismos de transducción por los nociceptores de los estímulos mecánicos y de frío, son todavía hipotéticos**

La diferencia mas llamativa entre los nociceptores y los mecanorreceptores de bajo umbral en lo que a sensibilidad mecánica se refiere, estriba en su um-

bral, que es significativamente mas alto en el caso de los nociceptores. No parece que esta diferencia sean atribuible, en principio, a la profundidad a la que se localizan las terminaciones nerviosas de uno u otro tipo de fibra, ya que los estudios morfológicos en la piel indican que hay mecanorreceptores de bajo umbral en los mismos planos cutáneos en los que se sitúan las terminaciones libres, presumiblemente nociceptoras<sup>93</sup>. Eso no significa que la proximidad al estímulo y la presencia o no de capa cornea no influya en el umbral y por ejemplo, las terminaciones mecanonociceptoras de la cornea del ojo, situadas a pocas micras de su superficie, se activan con estímulos de intensidad diez veces menor que la requerida para excitar sus equivalentes en la piel<sup>94,95</sup>.

Por otra parte, el papel que en la determinación del umbral puedan jugar las estructuras de distinta índole que rodean los mecanorreceptores de bajo umbral y que transmiten el estímulo hasta el aparato mecanotransductor, amplificándolo o modificándolo, no está definido. Tampoco ha sido establecido si las diferencias en sensibilidad entre terminaciones mecanorreceptoras de alto y bajo umbral, se deben a la distinta naturaleza u organización de las proteínas de la matriz extracelular o de las del citoesqueleto, lo que implicaría diferencias en la transmisión de fuerza a los canales mecanosensibles. Adicionalmente, hay que considerar la posibilidad de que en uno u otro tipo de terminación, las propiedades de tales canales mecanosensibles sean diferentes<sup>96</sup>, ya que hay datos que prueban la existencia de varios tipos de canales activados o inactivados por la tensión y que se encuentran en muy diversos tipos celulares a todo lo largo de la escala biológica<sup>23,24</sup>. Una variable densidad de canales mecanosensibles, serviría también para explicar la mayor o menor depolarización de las distintas terminaciones mecanorreceptoras frente a la aplicación de una misma fuerza.

No sería sorprendente que todas estas diversas posibilidades contribuyan en menor o mayor grado a las diferencias de sensibilidad entre mecanorreceptores de alto y bajo umbral y así lo sugieren algunas evidencias indirectas. Por ejemplo, en la artrosis, una enfermedad en la que se producen importantes lesiones en los componentes óseos de la articulación acompañadas de dolor e inflamación, se observa una disminución acusada de la concentración y viscosidad del hialuronato sódico, un polisacárido de alto peso molecular que está normalmente presente en el tejido y el líquido sinovial y que embebe sus vasos y terminaciones nerviosas. La aparición de dolor corre en paralelo con una reducción en la viscosidad del hialuronato, mientras que la inyección intraarticular de éste y de otras sustancias derivadas del mismo, con elastoviscosidad análoga o superior a la de la molécula nativa, reduce el dolor. Por ello, se sugirió que el hialuronato que rodea las terminaciones nerviosas nociceptoras de la articulación podría actuar como un filtro viscoelástico, que reduciría la transmisión de fuerza mecánica a las terminaciones nerviosas nociceptoras, disminuyendo su excitación<sup>97</sup>. Los experimentos realizados por nuestro grupo, inyectando derivados

del ácido hialurónico de alta elastoviscosidad en articulaciones normales o inflamadas del gato y la rata, muestran que la respuesta de las fibras nociceptoras articulares al desplazamiento de la articulación dentro de su rango de trabajo o mas allá de éste, se reduce progresivamente tras la inyección del material viscoelástico<sup>98</sup> (Figura 15). Mas aún, en ovocitos de *Xenopus*, que poseen abundantes canales mecanosensibles nativos, las corrientes de membrana evocadas por aplicación de presión negativa a través de la pipeta de registro, disminuían cuando el ovocito estaba sumergido en una solución de un derivado del hialuronato

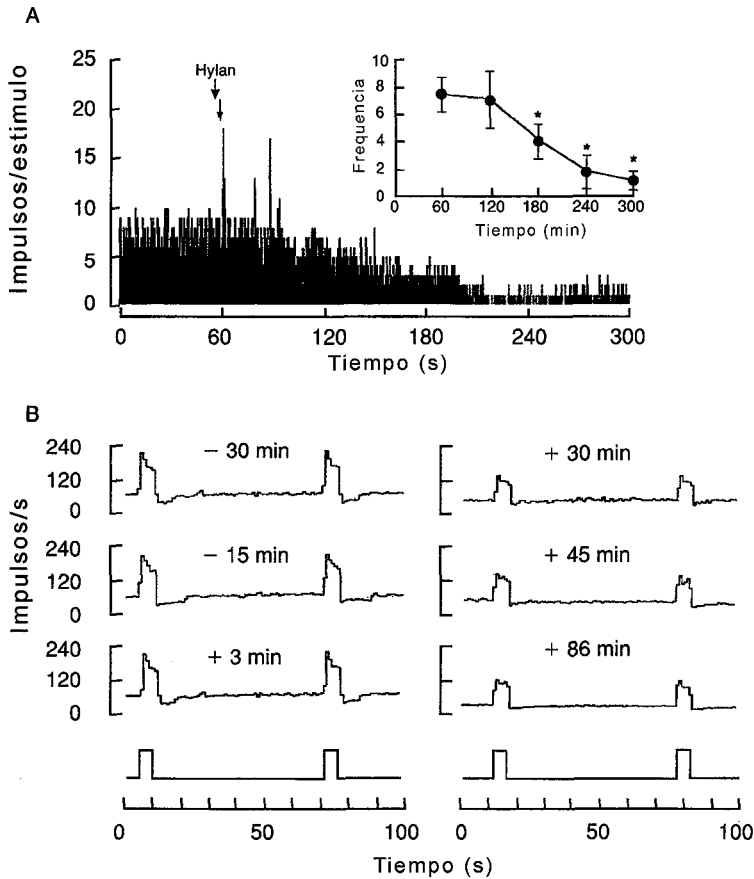


FIGURA 15. Reducción de la descarga nerviosa de una fibra nociceptora que inerva la articulación de la rodilla del gato, evocada por movimiento repetidos, tras la inyección intra-articular del derivado del ácido hialurónico de alta elastoviscosidad, hylan. La parte superior (A) muestra el curso temporal de la descarga evocada por el estímulo (rotación forzada de la rodilla), antes y después de la inyección. La gráfica insertada en el ángulo derecho, representa la media de impulsos por estímulo del mismo experimento. Los trazos inferiores (B) muestran la frecuencia de descarga de impulsos nerviosos generada por dos estímulos seguidos, a tiempos sucesivos antes y después de la inyección (Tomado de ref. 98).



de alta elastoviscosidad. Y en los registros de canales mecanosensibles en parches aislados de membrana, en la modalidad ‘outside-out’, la probabilidad de apertura del canal frente a la misma presión, se reducía si la superficie externa de la membrana estaba bañada en la solución viscoelástica<sup>99</sup>. Todos estos datos sugieren que la presencia de macromoléculas con especiales propiedades viscoelásticas en la matriz extracelular de las terminaciones mecanonociceptivas, como son los glicosaminoglicanos, puede modular su sensibilidad mecánica, quizá a través de una interacción con las proteínas de la matriz asociadas al aparato mecanorreceptor, lo que ofrece interesantes posibilidades terapéuticas para el tratamiento del dolor articular.

La imposibilidad técnica en el momento actual de registrar la actividad de los canales iónicos mecanosensibles en las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas, ha hecho que la búsqueda de éstos se concentre, en tiempos recientes, en el cuerpo celular de las neuronas sensoriales primarias, donde puede especularse que estén también expresados los mecanismos de transducción que aparecen en las terminaciones periféricas. Nuestro grupo de trabajo<sup>101</sup> ha utilizado para este fin neuronas trigeminales, empleando como estímulo mecánico el aumento de volumen obtenido por exposición de las células a soluciones hipo-osmóticas de valor creciente (–15% a –60%), al tiempo que se medía los aumentos del calcio intracelular (potencialmente expresivos de la apertura de canales de membrana) y la actividad eléctrica celular utilizando registro intracelular en la modalidad de célula completa o ‘cell attach’ (Figura 16). Dos tercios de las neuronas sensoriales respondieron a cambios de osmolalidad del 30% con un aumento de calcio intracelular, que se debió a la apertura de canales mecanosensibles bloqueables con gadolinio. De acuerdo con la magnitud y velocidad del aumento de calcio

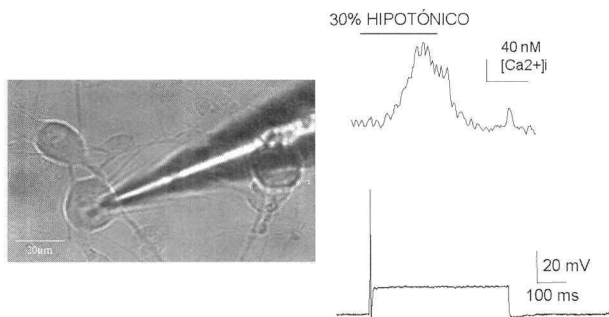


FIGURA 16. Imagen al microscopio de una neurona cultivada del ganglio trigémino de ratón, en la que se introduce una micropipeta para el registro de su actividad eléctrica (izquierda). A la derecha se muestran los cambios en la concentración intracelular de calcio (trazo superior) evocados por exposición de la célula a una solución hipo-osmótica y la respuesta eléctrica intracelular a un pulso despolarizante (trazo inferior), (cortesía de E. De la Peña, F. Viana y C. Belmonte).

intracelular inducido por las soluciones hipotónicas, las células se dividieron en dos grupos, las de respuesta rápida y acusada, que se activaban con cambios moderados de osmolalidad y las de respuesta lenta, de menor magnitud y umbral osmótico mas alto. Las primeras, algo menos del 20% del total de las neuronas del ganglio, se caracterizaron además por poseer potenciales de acción rápidos y rectificación prominente en respuesta a pulsos hiperpolarizantes, mientras que en las segundas los potenciales de acción eran mas anchos, mostraban una joroba marcada en su pendiente de descenso y no rectificaban. Estas últimas, en contraste con las anteriores, eran también sensibles a capsaicina. Basándose en esas propiedades y en los datos previos en registros intracelulares de neuronas identificadas funcionalmente en ganglios raquídeos de animales intactos<sup>100</sup>, se ha sugerido que la población con respuestas rápidas de calcio y potenciales de acción cortos, correspondería a neuronas mecanosensibles de bajo umbral, mientras que las de respuestas de calcio lentas y potenciales de acción anchos serían neuronas nociceptoras polimodales (Figura 17). Esta distinción permite identificar

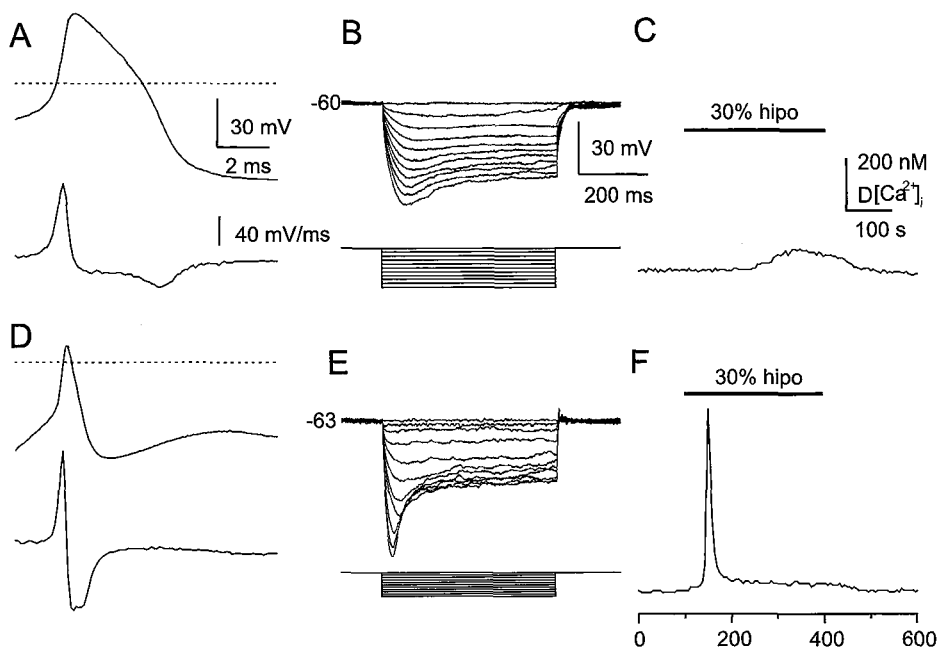


FIGURA 17. Características funcionales de las neuronas sensoriales cultivadas del ganglio trigémino, de acuerdo con su respuesta a los estímulos mecánicos. Las neuronas que tienen potenciales de acción anchos con joroba (A), y con escasa rectificación (B), responden al estímulo hipo-osmótico con un incremento del calcio intracelular, lento y de amplitud reducida (C). Un segundo tipo de neuronas, con potenciales de acción de corta duración (D) y marcada rectificación (E), da respuestas de calcio rápidas y acusadas (S). Los trazados debajo del potencial de acción, corresponden al registro de la primera derivada de éste. (Modificado de 101).

rápidamente si una neurona mecanosensible pertenece al grupo de las de bajo o alto umbral, abriendo el camino a la caracterización de los tipos de canales mecanosensibles que cada una posee. Tal estudio, sin embargo, está pendiente de ser realizado, manteniéndose hoy aún abierta la cuestión de si tales canales son iguales o diferentes en ambos tipos de neuronas.

Los mecanismos para la detección de temperaturas bajas en el rango lesivo que evocan dolor, tampoco son bien conocidos. Existen datos experimentales en el hombre y en animales de laboratorio que sugieren que al menos una parte de los nociceptores polimodales se estimulan por temperaturas muy reducidas. También se ha descrito, en animales de experimentación, fibras nerviosas con características parecidas a las de los receptores de frío para temperaturas inocuas, pero que responden a valores muy bajos de temperatura, equivalentes a los que producen daño celular y evocan sensaciones de dolor en los seres humanos<sup>102</sup>. En los estudios de nuestro grupo con neuronas sensoriales primarias, en las que el frío evoca un aumento del calcio intracelular, pudimos distinguir dos poblaciones con umbrales de activación diferentes, de alrededor de 30°C en un caso y por debajo de 25°C en el otro<sup>59</sup>. Las propiedades electrofisiológicas de ambas poblaciones son parecidas, aunque presentan ligeras diferencias. Es posible que las de umbral mas alto (es decir, las que requieren temperaturas mas bajas para activarse) sean nociceptores específicos de frío. En estas neuronas, al igual que ocurre con las termorreceptoras que respondían a enfriamientos inocuos, el efecto de los descensos de temperatura era reducir la conductancia de la membrana, por lo que cabe esperar que, en ambas poblaciones, el mecanismo de transducción de los descensos de temperatura sea análogo y se base en la disminución de una conductancia a potasio que tiende a suprimir la corriente de salida de este ión, causando una corriente despolarizante neta de entrada, que no está totalmente compensada por los cambios antagónicos en otras conductancias, inducidos también por el frío, como ocurre en las neuronas sensoriales no termorreceptoras.

No obstante, sigue sin estar definido el potencial carácter nociceptor de la población de neuronas de frío de alto umbral. Los estudios psicofísicos en la cornea del ojo humano llevados a cabo en nuestro laboratorio<sup>103</sup>, han mostrado que los estímulos con temperaturas moderadamente frías evocan una sensación identificada como enfriamiento no molesto. Cuando la temperatura del estímulo se reduce a 31°C (4-5°C por debajo de la normal en la cornea) la sensación provocada pasa a tener un claro componente irritativo, lo que sugiere que además de reclutar los termorreceptores de frío existentes en la cornea, se excitan también los nociceptores polimodales de ésta.

## **En las neuronas nociceptoras, la densidad y distribución de los canales iónicos son diferentes en el soma y las terminaciones periféricas**

De todo lo expuesto, resulta evidente que las neuronas sensoriales primarias poseen una gran variedad de canales iónicos, que sirven no solo de sustento a los procesos de transducción, sino también a la actividad eléctrica de la célula, determinando las características temporales de su descarga de impulsos nerviosos propagados, así como a la modulación de ésta por los diferentes mediadores químicos<sup>104</sup>.

Los canales de sodio voltaje-dependientes son muy abundantes en las células vivas y en las neuronas son los principales responsables de los potenciales de acción propagados. Se han distinguido diversos tipos, de acuerdo con sus propiedades farmacológicas y funcionales y su origen genético. En las neuronas sensoriales se diferencian, de acuerdo con su sensibilidad a la tetrodotoxina, canales de sodio sensibles (TTX-S) y resistentes (TTX-R) a esa toxina<sup>105</sup>. Los primeros tienen una cinética muy veloz y en las neuronas del ganglio raquídeo son responsables de las corrientes de inactivación rápida; incluyen canales con diferentes tipos de subunidad  $\alpha$  (las subunidades  $\alpha$  conocidas como tipos cerebrales I, IIA, III PN1 y NACH6). Los TTX-R están presentes en las neuronas de pequeño tamaño, a las que se considera posibles neuronas de dolor y son la causa de las corrientes de inactivación lentas. Se les llama a veces 'canales específicos de las neuronas sensoriales' (abreviado, SNS en inglés). Se han clonado dos tipos, el PN3/SNS y el NaN/SNS2, que son responsables respectivamente de dos corrientes de sodio resistentes a TTX llamadas respectivamente TTX-R1 y TTX-R3<sup>106, 107</sup>.

La distribución de estos canales en las diferentes partes de la neurona no ha sido definida con precisión, pero existen datos que sugieren que no es homogénea en el soma, axón y terminaciones nerviosas y que además puede alterarse por una serie de circunstancias patológicas, que determinan la sobreexpresión y redistribución de los canales iónicos<sup>108</sup>.

Nuestro grupo de trabajo<sup>109</sup> ha conseguido registrar por vez primera en terminaciones nerviosas individuales en la cornea, empleando para ello una técnica de registro focal mediante pipetas de resistencia moderada (Figura 18). Con este proceder ha sido posible establecer que las terminales nerviosas de las neuronas nociceptoras, al igual que ocurre en el soma, poseen suficientes canales de sodio TTX-R para producir potenciales de acción, mientras que a lo largo del axón, la conducción de impulsos nerviosos es dependiente de los canales rápidos de sodio TTX-S. Mas aún, basándose en la forma del potencial de acción en esas terminaciones y en las de los termorreceptores de frío, se ha podido inferir que en las neuronas nociceptoras, el potencial de acción invade por completo la terminal nerviosa, mientras que en las termorrecepto-

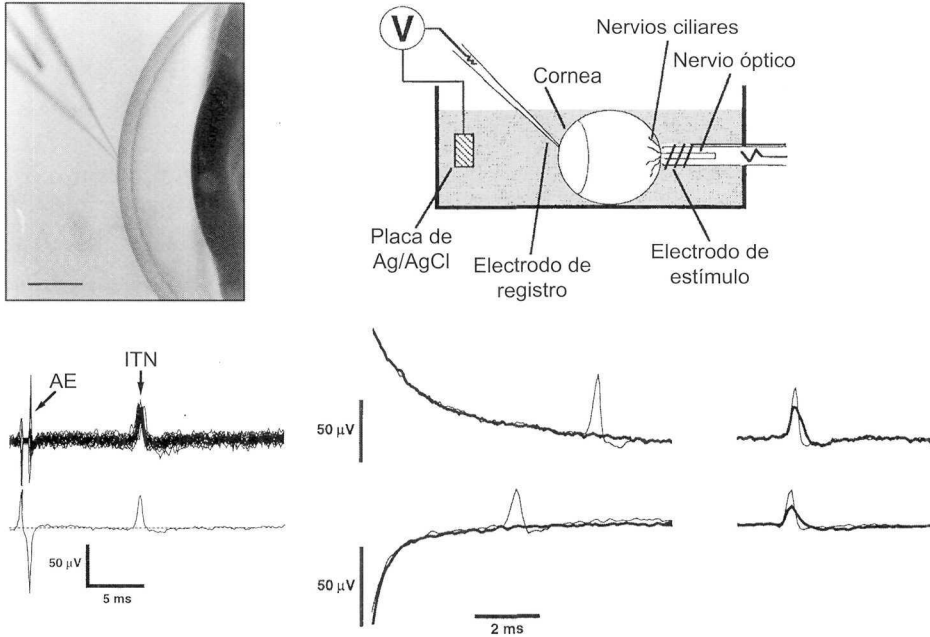


FIGURA 18. Registro de terminaciones nerviosas sensoriales aisladas en la cornea del ojo. Arriba, a la izquierda, fotografía del microelectrodo, aplicado sobre la superficie corneal para el registro de potenciales en la terminación nerviosa (ITN). Arriba, a la derecha, esquema de la cámara de perfusión empleada para mantener el ojo superfundido y oxigenado. Se indica el lugar de emplazamiento de los electrodos de estímulo y registro. Abajo, a la izquierda, en el trazo superior, se muestran los registros superpuestos del impulso evocado en la terminación por estimulación antidrómica de su axón principal, desde el polo posterior del ojo, con una frecuencia de 1 Hz. En la parte inferior, se representa la media de dichos registros. Abajo, a la derecha se incluyen los registros del impulso evocado, tanto por estímulo eléctrico (izquierda) como espontáneo (derecha), de una terminación nociceptora (trazados de arriba) y una terminación de frío (trazados de abajo) antes (trazados finos) y después (trazados gruesos) de aplicar tetrodotoxina al baño. Obsérvese que la toxina elimina, en los dos tipos de terminaciones, los impulsos que llegan antidrógicamente desde el axón estimulado y modifica la forma, pero no elimina, los impulsos espontáneos, indicando que son producidos en su mayor parte, por canales de sodio tetrodotoxina-resistentes (Modificado de ref. 109).

ras la porción mas distal conduce los impulsos propagados de manera pasiva<sup>110</sup> (Figura 19).

Esta característica de las neuronas nociceptoras puede tener un gran significado funcional, ya que sus terminaciones contienen neuropéptidos (sustancia P, CGRP, somatostatina), que son liberados como consecuencia de la entrada de calcio que acompaña a la despolarización regenerativa de la membrana. La invasión de todas las ramas terminales de la neurona nociceptora por el potencial de acción, aunque la excitación se haya iniciado en un solo

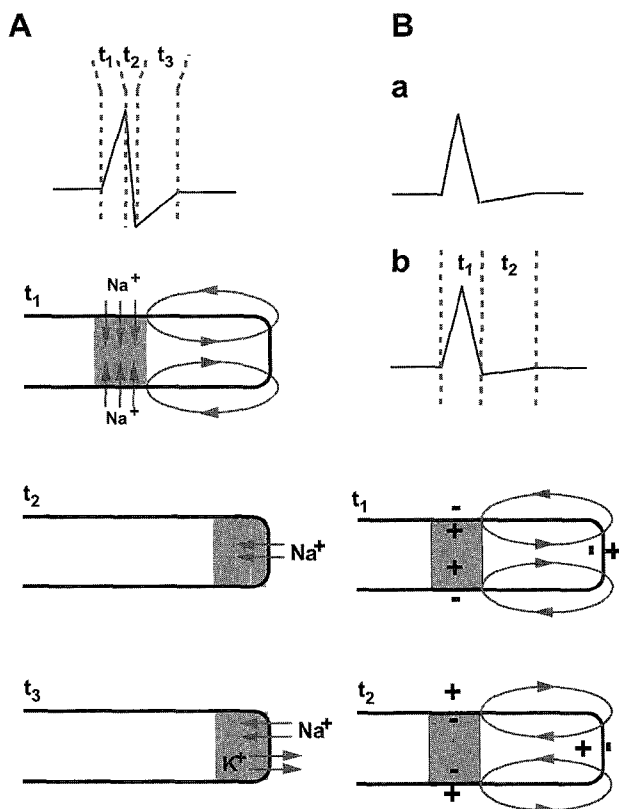


FIGURA 19. Posible mecanismo de génesis de los impulsos nerviosos en las terminaciones sensoriales. A.—Terminación nociceptora. El esquema superior muestra la forma del impulso nervioso y las etapas de que consta. En la parte inferior se especula sobre las corrientes que producirían cada una de esas etapas, sugiriendo que el impulso propagado alcanza el final de la terminación. B.—Terminación de un receptor de frío. La forma del impulso nervioso sugiere que el potencial se propaga solo pasivamente en la porción terminal (Modificado de ref. 110).

punto de la ramificación periférica, determina que los neuropéptidos se liberen en áreas del campo receptor no directamente afectadas por el estímulo, amplificándose así la reacción inflamatoria al estímulo lesivo (inflamación neurógena) <sup>111</sup>.

También en tiempos recientes ha podido demostrarse que la expresión de canales iónicos en las neuronas nociceptoras posee una gran plasticidad. La sección de la rama periférica del axón de las neuronas nociceptoras como ocurre cuando se corta un nervio periférico, da lugar a que el extremo seccionado del axón se dilate y rodee de células diversas, incluyendo células inflamatorias formándose lo que se denomina un neuroma. En puntos focales del

terminal nociceptor lesionado se sobre-expresan canales de sodio PN3, lo que causa una excitabilidad aumentada y descargas repetitivas espontáneas que producen dolor<sup>112</sup>. Estos canales son aparentemente modulados por las prostaglandinas (PGs), unas sustancias formadas por enzimas llamadas ciclooxigenasas a partir del mensajero lipídico ácido araquidónico, presente en la membrana celular y que se libera con la lesión. Una de las prostaglandinas, la PGE2 se une en la membrana de la terminación nociceptora a un receptor acoplado a proteína G y activa una proteína quinasa A (PKA), aumentando así los niveles de cAMP que a su vez desplaza la dependencia de voltaje del canal de sodio en dirección hiperpolarizante, lo que reduce el grado de despolarización requerido para iniciar el potencial de acción y favorece la descarga repetitiva<sup>113</sup>. En otras palabras, sensibiliza a la terminación nerviosa.

### **La combinación de estímulos de diferente modalidad evoca representaciones sensoriales complejas**

En los mamíferos superiores y el hombre, la imagen final del mundo resulta de combinar la información que ofrecen los receptores sensoriales, con la almacenada en forma de memorias individuales y la que llega a través de la herencia genética. La circuitería general del cerebro en el nacimiento no cambia sustancialmente durante la maduración normal, de modo que muchas de las funciones de ese órgano parecen estar determinadas genéticamente, como resultado de la evolución de la especie. Así, somos capaces de distinguir el color o andar sin haber sido entrenados especialmente para ese fin. Ello implica que se ha establecido un mapa espacial de neuronas interrelacionadas funcionalmente, cuyas conexiones y actividades individuales crea un número grande pero finito de representaciones posibles. Llinás<sup>8,114</sup> ha sugerido que, debido a la existencia de tales circuitos ancestrales, nuestro cerebro puede ser considerado un sistema cerrado, cuya actividad intrínseca es capaz de generar percepciones, incluso sin información externa. Los sueños serían, a su juicio, un ejemplo de tal hecho. La información proporcionada por los receptores sensoriales dirigió ancestralmente la formación del cerebro. En nuestro estado evolutivo presente, serviría para modular contextualmente la actividad cerebral y a través de las experiencias individuales, construir las memorias particulares y el 'yo' del sujeto.

El cerebro recibe a través de las neuronas sensoriales primarias, un flujo variado y continuo de información sólo sobre ciertos aspectos, evolutivamente significativos, del mundo externo, cuya imagen final, en función de tal información será bien distinta para un artrópodo, un pez de aguas turbias o un humano. Este discurso se ha limitado a comentar como tal información es seleccionada en el nivel mas elemental y transformada en un lenguaje de impulsos nerviosos y ha dejado deliberadamente fuera de sus límites, entrar a

discutir los mecanismos por los que la información sensorial es seleccionada, moldeada y potenciada de modo dinámico en sus aspectos conductualmente mas relevantes, para ser experimentada finalmente como una construcción integrada de la realidad.

Como perspectiva general simplista, cabe decir que el sistema nervioso emplea vías particulares para llevar la información que se origina en un grupo determinado de receptores sensoriales (mecanorreceptores de bajo umbral de la piel, receptores olfativos de la mucosas nasal, etc.), hasta ciertas áreas específicas de la corteza cerebral. En su trayecto ascendente, la información viaja codificada en forma de trenes de impulsos nerviosos, que reproducen en un lenguaje digital algunas de las propiedades analógicas del estímulo y en el camino es sometida a procesos de convergencia, divergencia e inhibición lateral, que determinan la integración y selección de los atributos mas relevantes del mensaje sensorial. En tal sentido cabe resaltar que el ser humano no posee, en lo que a recepción sensorial se refiere, capacidades mas amplias que otras especies mas inferiores, sino mas bien lo contrario. Además de carecer de ciertos sistemas de detección que sí están presentes en éstas (electrorrecepción, magnetorrecepción) los de los humanos se encuentran, casi siempre por debajo de los equivalentes en otros animales menos encefalizados. Tal es el caso de la fotorrecepción, la audición o la termorrecepción si comparamos los espectros del hombre con los de algunos insectos, aves, reptiles o mamíferos o el de la olfacción, con receptores mucho mas desarrollados en un sinúmero de especies. Su ventaja evolutiva estriba en el uso dado a la información proporcionada por estos sistemas de detección.

Los detalles de como tiene lugar en el cerebro el análisis y procesamiento de la información sensorial se conocen de modo muy desigual para las distintas modalidades sensoriales. Y así, los aspectos relacionados con el procesamiento de la información nociceptiva que conducen las sensaciones de dolor se ignoran en gran medida, sobre todo si se los compara con los avances logrados con otras modalidades sensoriales. Por ejemplo, solo muy recientemente hemos podido establecer<sup>103</sup>, utilizando el estímulo de la cornea humana, que la activación de los diferentes subtipos de nociceptores periféricos provocaba sensaciones de irritación y dolor cualitativamente distinguibles, de manera que, dependiendo de que población de nociceptores se estimula y como se combina esa información con la de otros receptores de bajo umbral excitados simultáneamente, la sensación experimentada es cualitativamente distinta y reconocible por el sujeto.

En conjunto, puede afirmarse que empezamos a entender mecanísticamente como se producen las percepciones sensoriales mas sencillas. Por ejemplo, cuando sostenemos en la mano una pipa encendida, como la información simultáneamente proporcionada por los termorreceptores, los mecanorrecepto-



res de la piel, músculos y articulaciones conjuntamente con la de los receptores visuales, se combina a nivel cerebral para producir una experiencia sensorial única, que recoge unificadamente las características del objeto y de su entorno. La clarificación reduccionista de los procesos neurobiológicos que sustentan esa representación integrada del mundo exterior, experimentó un gran impulso con los fundamentales estudios de David Hubel y Torsten Wiesel<sup>25</sup> en la segunda mitad del siglo XX, en los que se empleó como modelo el procesamiento de la información visual. Estos científicos demostraron que una imagen específica detectada por los fotorreceptores retinianos, era dirigida selectivamente a lo largo de las vías visuales hasta la corteza visual primaria en el lóbulo occipital del cerebro. Allí, convergía de modo preciso en una categoría de neuronas corticales, definidas como 'simples' y que resultaban activadas cuando el estímulo reunía determinadas características espacio-temporales, inhibiéndose en caso contrario. La información de varias de estas neuronas era enviada a su vez a otras más complejas en áreas adicionales del cerebro, en las que se combinaban aspectos relevantes del estímulo, previamente procesados separadamente. De esa manera, la información se organiza jerárquicamente para que confluyan en un grupo determinado de neuronas, contextos progresivamente más sofisticados de la representación visual del entorno, destacando aquellos aspectos que son más significativos para el sujeto. En un nivel inicial, tal información está segregada por modalidades sensoriales; luego se combina la de varias de éstas. Y así, estudios electrofisiológicos recientes efectuados en cerebros de mamíferos superiores, han puesto en evidencia que existen neuronas corticales denominadas 'neuronas abuelas' que responden con un marcado grado de selectividad a imágenes sensoriales extraordinariamente complejas, como un rostro determinado<sup>115</sup>. Eso no significa que exista una neurona individual para reconocer cada una de las casi infinitas representaciones que se producen en nuestro entorno físico por lo que, de momento, seguimos ignorando como se vincula la información fragmentaria provista por las diferentes modalidades sensoriales, para proporcionar una imagen unificada del mundo exterior.

La evolución del cerebro humano parece haberse orientado a predecir las consecuencias de la conducta y la selección de la información relevante formaría parte del desarrollo de mecanismos que permitan alcanzar rápidamente la decisión a ejecutar mediante el movimiento<sup>114</sup>. La percepción del contraste aparece en ese contexto evolutivo, como una de las características del cerebro más remarcable y se inicia en los animales inferiores con el desarrollo de inhibición lateral a nivel de los receptores sensoriales, lo que permite destacar la información de los que, entre éstos han sido más intensamente estimulados, resaltando sus diferencias con los de alrededor, que lo estarían en menor grado. El ejemplo del ojo del *Limulus*, donde este fenómeno fue descubierto y analizado<sup>20, 116</sup>, ilustra a la perfección tal estrategia. Con la encefalización progresiva, los mecanismos inhibitorios se van trasladando a niveles superio-

res del sistema nervioso y adquieren características mucho mas amplias y refinadas, aunque se sigue manteniendo el principio básico de destacar el contraste. Puede afirmarse que es la percepción de la diferencia lo que constituye el propósito fundamental del cerebro sensorial, que se manifiesta en el incremento progresivo de los componentes fásicos de la información sobre los tónicos y en la sofisticación de los procesos inhibitorios, a medida que ascendemos en la escala biológica. Tal hecho posee un gran sentido evolutivo, pues como hemos dicho repetidamente, un pequeño ruido ambiental, una sombra fugaz representan una información crítica para escapar de un depredador o conseguir el alimento deseado. La estructuración morfo-funcional del cerebro humano en mecanismos cuyo propósito prioritario es valorar el contraste frente a la información repetitiva es tan prominente, que parece haberse extendido a otros aspectos de su operación, como por ejemplo, los mecanismos de recompensa. Podría especularse que la habituación a los estímulos placenteros, aun los mas complejos y sofisticados, cuando se repiten monótonamente, sería la expresión del mismo principio organizativo presente en los procesos cerebrales sensoriales. Sólo el dolor, en el que la sensibilización domina sobre la adaptación, parece quedar fuera de esta regla, lo cual, como comentábamos mas arriba, está, en términos de supervivencia evolutiva, también lleno de sentido.

En los animales simples la conexión entre la entrada de información y la salida motora en el sistema nervioso es muy directa, ya que se produce a través de circuitos elementales. En el hombre este proceso ha alcanzado un tremendo grado de complejidad y la relación entre la información recibida en el cerebro y la respuesta motriz evocada por aquella parece ausente en muchas de sus conductas. Por ello, persisten sin resolver cuestiones, analizadas hasta ahora solo desde una perspectiva filosófica, tales como en que grado el cableado genético del cerebro condiciona la aparente libertad de nuestras acciones, o de que modo conseguimos el vínculo entre informaciones dispersas, para lograr una imagen unificada en el espacio y el tiempo del mundo exterior y del propio yo. Y así seguirá siendo hasta que la investigación neurobiológica consiga explicar de modo coherente, los complejos mecanismos que rigen la operación del cerebro humano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DARWIN, C. (1872) *The origin of species by natural selection or the preservation of favored races in the struggle for life*. Colliers, New York.
2. SKELTON, P.W. (1990) Adaptation. En: *Paleobiology: A synthesis*. Ed. D. E. G Briggs y P. R. Crowther, Blackwell Scientific, Oxford, pp. 139-146
3. WALTERS, E. T. (1996) Comparative and evolutionary aspects of pain. En: *Neurobiology of Nociceptors*. Eds. C. Belmonte y F. Cerveró. Oxford University Press, Oxford. pp. 92-114
4. BELMONTE, C. (1996) La memoria del dolor. *Fronteras de la Ciencia y la Tecnología (CSIC)*, 11:4-6.
5. YNDURÁIN, F. J. (2000) El mundo del microcosmos: un siglo de física de partículas. En: *La Ciencia en tus manos*, Ed. P. García Barreno. Espasa, Madrid, pp. 155-193.
6. MARGULIS, L., OLENDZENSKI, L. (1992) *Environmental Evolution: Effects of the Origin and Evolution of Life on Planet Earth*. MIT Press, Cambridge, Mass.
7. STEIN, B.E., MEREDITH, M.A. (1993) *The merging of the senses*. MIT Press, Cambridge, Mass.
8. LLINÁS, R.R. (2001) *I of the Vortex. From Neurons to Self*. MIT Press, Cambridge, Mass.
9. SCHMIDT, R.F. (1986) *Fundamentals of Sensory Physiology*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
10. MOUNTCASTLE, V.B. (1968) Physiology of sensory receptors: introduction to sensory processes. En: *Medical Physiology*. Ed. V.B. Mountcastle. The C.V. Mosby Company, Saint Luis. pp. 1345-1371.
11. BLOCK, S.M. (1992) Biophysical Principles of Sensory Transduction. En: *Sensory Transduction*. Eds. D.P. Corey y S.D. Roper. Rockefeller University Press, New York. pp. 1-17.

12. DOUGLAS, R.H., PARTRIDGE, J.C., MARSHALL N.J. (1998). The eyes of deep-sea fish I: Lens pigmentation, tapeta and visual pigments. *Progress in Retinal and Eye Research*, 17: 597-636.
13. CHITTKA, L., BRISCOE, A. (2001) Why sensory ecology need to become more evolutionary.- Insect color vision as a case point. En: *Ecology of Sensing*. Eds. F.G. Barth y A. Schmid. Springer, Berlin-Heidelberg. pp. 19-37
14. BROOKS, D.R., MCLENNAN, D.H. (1991). *Phylogeny, Ecology, and Behavior*. University of Chicago Press, Chicago.
15. HOPE, A.J., PARTRIDGE, J.C., DULAY, K.S., HUNT, D.M. (1997) Mechanisms of wavelength tuning in the rod opsins of deep-sea fishes. *Proc. R. Soc. Lond. B*. 264:155-163.
16. DUDEL, J., MENZEL, R., SCHMIDT, R.F. (2001) *Neurowissenschaft. Von Molekul zur Kognition*. Springer, Berlin.
17. HUGHES, H.C. (1999) *Sensory Exotica. A world beyond human experience*. MIT Press, Cambridge, Mass.
18. PERL E.R. (1971) Receptors. En: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol.9. Elsevier, Amsterdam. pp.7-20
19. BELMONTE, C. (1996) Signal transduction in nociceptors: general principles. En: *Neurobiology of Nociceptors*. Ed. C. Belmonte y F. Cerveró. Oxford University Press, Oxford. pp. 92-114
20. NICHOLLS, J.G., MARTIN, A.R., WALLACE, B.G. (1992) *From Neuron to Brain*. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Mass.
21. GOOCH, K.J., TENNANT, C. J. (1997) *Mechanical Forces: Their Effects in Cells and Tissues*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
22. HILLE, B. (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates Inc. Sunderland, Mass.
23. HAMILL, O.P., MARTINAC, B. (2001) Molecular Basis of Mechanotransduction in Living Cells. *Physiol. Rev.* 81:685-740
24. SACKIN, H. (1995) Mechanosensitive channels. *Annu. Rev. Physiol.* 57:333-353.
25. HUBEL, D. H. (1999) *Ojo, Cerebro y visión*. Universidad de Murcia, Murcia
26. WANDELL, B.A. (1995) *Foundations of Vision*. Sinauer Associates Inc. Sunderland, Mass.

27. E. MEISAMI (1991) Chemoreception. En: Neural and integrative animal physiology. Ed. C. Ladd Prosser. Wiley-Liss, New York, pp. 335-434.
28. GREEN, B.G. (1990) Effects of Thermal, Mechanical, and Chemical Stimulation on the perception of Oral Irritation. En: Chemical Senses. Vol. 2. Irritation. Eds. J.R. Mason, M.R. Kare, Marcel Dekker, Inc., NewYork-Basel, pp.171-192.
29. FIRESTEIN, S. (2001) How the olfactory system makes sense of scents. Nature, 413: 211-218.
30. HOLY, T.E., DULAC, C., MEISTER, M. (2000) Response of vomeronasal neurons to natural stimuli. Science, 289: 1569-1572.
31. GISOLFI, C.V., MORA, F. (2000). The Hot Brain. Survival, Temperature, and the Human Body. MIT Press, Cambridge, Mass.
32. HOPKINS, C.D. (1999) Design features for electrical communication. J. Exp. Biol. 202:1217-1228.
33. VON DER EMBDE, G. (2001) Electric Fields and Electroreception: How Electrosensory Fish Perceive Their Environment. En: Ecology of Sensing. Eds. F.G. Barth y A. Schmid. Springer, Berlin-Heidelberg, pp. 313-339.
34. MOLLER, P. (1995) Electric Fishes. History and Behavior. Chapman&Hall, London.
35. WILTSCHKO, W., WILTSCHKO, R (2001) The Geomagnetic Field and its Role in Directional Orientation. En: Ecology of Sensing. Eds. F.G. Barth y A. Schmid. Springer, Berlin-Heidelberg, pp. 289-303.
36. BAYLOR, D.A., LAMB, T.D., YAU, K-W. (1979). Response of retinal rods to single photons. J. Physiol. 288:613-634.
37. MÜLLER, J. (1837) Handbuch der Physiologie des Menschen. Verlag von J. Hölscher, Coblenz.
38. GUILLESPIE, P.G, WALKER, R.G. Molecular basis of mechanosensory transduction. Nature, 413: 194-202.
39. FENG, A.S., HALL, J.C. (1995) Mechanoreception and Phonoreception. En: Neural and integrative animal physiology. Ed: C. Ladd Prosser. Wiley-Liss, New York, pp. 247-316.
40. HARDIE, R.C., RAGHU, P. Visual transduction in *Drosophila*. Nature 413: 186-193.
41. NIEMEYER, B.A., SUZUKI, E., SCOTT, K., JSLINK, K., ZUCKER, C.S. (1996). The *Drosophila* light-activated conductance is composed of the two channels TRP and TRPL. Cell 85: 651-659.

42. KAUPP, U.B., KOCH, K.W. (1992) Role of cGMP and Ca<sup>++</sup> in vertebrate photoreceptor excitation and adaptation. *Annu. Rev. Physiol.* 54:153-175.
43. SHIE, B.H., ZHU, M.Y. (1996) Regulation of the TRP Ca<sup>++</sup> channel by INAD in *Drosophila* photoreceptors. *Neuron* 16:991-998.
44. BELMONTE, C., STENSAAS, L.J. (1975) Repetitive spikes in photoreceptor axons of the scorpion eye. *J. Gen. Physiol.* 66: 649-655.
45. HILDEBRAND, J.G., SHEPHERD, G.M. (1997) Mechanisms of olfactory discrimination: converging evidence for common principles across phyla. *Annu. Rev. Neurosci.* 20:595-631
46. BUCK, L.B. (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 100: 611-618.
47. LINDEMANN, B. (2001) Receptors and transduction in taste. *Nature* 413:219-225.
48. MIYAMOTO, T., FUGIYAMA, R, OKADA, Y., SATO T. (2000) Acid and salt responses in mouse taste cells. *Prog. Neurobiol.* 62: 135-157.
49. CAICEDO, A., ROPER, S.D. (2001) Taste receptor cells that discriminate between bitter stimuli. *Science* 291:1557-1560.
50. LINDEMANN, B. (1996) Taste reception. *Physiol. Rev.* 76:719-766.
51. GONZALEZ, C., ALMARAZ, L., OBESO, A., RIGUAL, R. (1994) Carotid Body Chemoreceptors: From Natural Stimuli to Sensory Discharges. *Physiol. Rev.* 74:829-898.
52. LOPEZ-BARNEO, J., PARDAL, R., ORTEGA-SÁENZ, P. (2001) Cellular Mechanisms of Oxygen Sensing. *Annu. Rev. Physiol.* 63:259-287
53. SPRAY, D.C. (1986) Cutaneous temperature receptors. *Annu. Rev. Physiol.* 48:625-638.
54. HENSEL, H. (1976) Functional and structural basis of thermoreception. *Prog. Brain Res.* 43:105-118.
55. CARPENTER, D.O. (1981). Ionic and metabolic bases of neuronal thermosensitivity. *Fed.Proc.* 40: 2808-2813.
56. PIERAU, F.K., TORREY, P., CARPENTER, D. (1975) Effect of ouabain and potassium-free solution on mammalian thermosensitive afferents in vitro. *Pfluegers Arch.* 359: 349-356.
57. HEPPELMANN, B., GALLAR, J., TROST, B., SCHMIDT, R.F., BELMONTE, C. (2001) Three-dimensional reconstruction of scleral cold thermoreceptors of the cat eye. *J. Comp. Neurol.* 441:148-154

58. REID, G, FLONTA, M. (2001) Cold transduction by inhibition of a background potassium conductance in rat primary sensory neurones. *Neurosci. Lett.* 297: 171-174.
59. VIANA, F., DE LA PEÑA, E., BELMONTE, C. (2002) Differential expression of ionic channels determines specificity of cold receptor neurones. *Nature Neurosci.* (en prensa).
60. CATERINA, M.J. SCHUMACHER, M.A., TOMINAGA, M., ROSEN, T.A., LEVINE, J.D., JULIUS, D. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824.
61. TOMINAGA, M., CATERINA, M. J., MALMBERG, A. B., ROSEN, T. A., GILBERT, H., SKINNER, K., RAUMANN, B. E., BASBAUM, A. I., JULIUS, D. (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: 531-543.
62. FENG, A.S. (1991) Electric Organs and Electoreceptors. En: *Neural and integrative animal physiology*. Ed: C. Ladd Prosser. Wiley-Liss, New York, pp. 247-316.
63. WALKER, M.M., DIEBEL, C.E., HAUGH, C.V., PANKHURST, P.M., MONTGOMERY, J.C., GREEN, C.R. (1997) Structure and function of the vertebrate magnetic sense. *Nature* 390: 371-376
64. SHERRINGTON, C.S. (1906). *The integrative action of the nervous system*. Scribner, New York.
65. PERL, E. R. Pain and the discovery of nociceptors. En: *Neurobiology of Nociceptors*. Ed. C. Belmonte y F. Cerveró. Oxford University Press, Oxford. pp.5-36.
66. RAJA, S., MEYER, R.A., RINGKAMP, M., CAMPBELL, J.N. (1999) Peripheral neural mechanisms of nociception. En: *Textbook of Pain*. Eds.: P. D. Wall y R. Melzak. Churchill Livingstone, London.
67. SCHMIDT, R.F., SCHAIBLE, H.-G. (1994) Silent primary afferents. En: *Cellular mechanisms of sensory processing*. Nato ASI series. Series H. Vol 79. Ed. L. Urban. Springer, Berlin, pp. 289-296.
68. KUMAZAWA, T., PERL, E. R. (1977) Primate cutaneous sensory units with unmyelinated (C) afferent fibers. *J. Neurophysiol.* 40: 1325-1338.
69. LYNN B. (1995). The design of nociceptive sensory systems at the body surface for detecting hazardous environmental conditions. *Environmental Medicine* 39: 93-105.
70. WALTERS E.T. (1994). Injury-related behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia, and analgesia. *Internat. Rev. Neurobiol.* 36: 325-427.

71. PASTOR, J.E., SORIA, B., BELMONTE, C. (1996) Nociceptive properties of the N neuron of the leech segmental ganglion. *J. Neurophysiol.* 75:2268-2279.
72. BELMONTE, C., GALLAR, J. (2000) The primary nociceptive neuron: A nerve cell with many functions. En: *Somatosensory processing: from single neuron to brain imaging*. Ed. M. J. Rowe. Harwood Academic Publishers. Sydney, Australia.
73. BELMONTE, C., GALLAR, J., POZO, M.A., REBOLLO, I. (1991) Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J. Physiol.* 437: 709-725.
74. JANCSÓ, N., JANCSÓ-GABOR, A., SZOLCSANYI, J. (1966) The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in the human skin and in the eye and paw of the rat. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 33:32-41.
75. JULIUS, D., BASBAUM, A.I. (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203-210
76. GARCIA-MARTINEZ, C., HUMET, M., PLANELLAS-CASES, R., GOMIS, A., CAPRINI, M., VIANA, F., DE LA PEÑA, E., SANCHEZ-BAEZA, F., CARBONELL, T., DE FELIPE, C., PEREZ-PAYÁ, E., BELMONTE, C., MESSEGUER, A., FERRER-MONTIEL, A. (2002) Attenuation of chemical and thermal nociception and hyperalgesia by novel VR1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (en prensa).
77. WALDMAN, R., LAZDUNSKI, M. (1998) H<sup>+</sup>-gated cation channels; neuronal acid sensors in the NaC/Deg family of ion channels. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8: 418-424.
78. SUTHERLAND, S.P., BENSON, C.J., ADELMAN, J.P., MCCLESKEY, E.W. (2001) Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA* 98:711-716.
79. COCKAYNE, D.A., HAMILTON, S.G., ZHU, Q-M., DUNN, P.M., ZHONG, Y., NOVAKOVIC, S., MALMBERG, A.B., CAIN, G., BERSON, A., KASSOTAKIS, L., HEDLEY, L., LACHNIT, W.G., BURNSTOCK, G., STEPHEN, B.M., FORD, A.P.D.W. (2000). Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X<sub>3</sub>-deficient mice. *Nature* 407, 1011-1015.
80. SOUSLOVA, V., CESARE, P., DING, Y., AKOPIAN, A.N., STANFA, L., SUZUKI, R., CARPENTER, K., DICKENSON, A., BOYCE, S., HILL, R., NEBENIUS-OOSTHUIZEN, D., SMITH, A.J.H., KIDD, E.J., WOOD, J.N. (2000). Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X<sub>3</sub> receptors. *Nature* 407, 1015-1017
81. DOWD, E. GALLAR, J., MCQUEEN, D.S., CHESSELL, I.P., HUMPHREY, P.P.A., BELMONTE, C. (1997). Nociceptors of the cat and rat cornea are not excited by P2X purinoceptor agonists. *Br. J. Pharmacol.* 122: 348P



82. TOMINAGA, M., WADA, M., MASU, M. (2001). Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 6951-6956.
83. RANG, H. P., BEVAN, S., DRAY, A. (1991). Chemical activation of nociceptive peripheral neurons. *British Medical Bulletin* 47: 534-548.
84. KUMAZAWA, T., MIZUMURA, K. (1980) Chemical responses of polymodal receptors of the scrotal contents in dogs. *J. Physiol.* 299: 2219-231.
85. BEVAN, S. (1996) Intracellular messengers and signal transduction in nociceptors. En: *Neurobiology of Nociceptors*. Eds. C. Belmonte y F. Cerveró. Oxford University Press, Oxford. pp. 298-324
86. PREMKUMAR L., AHERN G.P. (2000). Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature* 408, 985-990
87. BERGMANN, I., REITER, R., TOYKA, K. V., KOLTZENBURG M. (1998). Nerve growth factor evokes hyperalgesia in mice lacking the low-affinity neurotrophin receptor p75. *Neurosci. Lett.* 255: 87-90.
88. CESARE, P., MCNAUGHTON, P. (1996) A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:15435-15439.
89. TREEDE R-D., MEYER, R.A., RAJA, S.N., CAMPBELL, J.N. (1995) Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating the monkey skin. *J. Physiol.* 483: 747-758.
90. KIRSCHSTEIN, T., GREFFRATH, W., BÜSSELBERG, D., TREEDE R-D. (1999). Inhibition of rapid heat responses in nociceptive primary sensory neurons of rats by vanilloid receptor antagonists. *J. Neurophysiol.* 82: 2853-2860.
91. CATERINA, M.J., LEFFLER, A., MALMBERG, A.B., MARTIN, W.J., TRAF-TON, J., PETERSEN-ZEITZ, K.R., KOLTZENBURG, M., BASBAUM, A.I., JULIUS, D. (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313
92. CATERINA, M.J., ROSEN, T.A., TOMINAGA, M., BRAKE, A.J., JULIUS, D. (1999) A capsaicin receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, 398:436-441.
93. KRUGER, L., ZALATA, Z. (1996) Structure of nociceptor 'endings'. En: *Neurobiology of Nociceptors*. Eds. C. Belmonte y F. Cerveró. Oxford University Press, Oxford. pp.37-71.
94. BELMONTE, C., GIRALDEZ, F. (1981) Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J. Physiol.* 321: 355-368.

95. GALLAR, J., POZO, M.A., TUCKETT, R.P., BELMONTE, C. (1993) Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J. Physiol.* 468: 609-622.
96. WHITE D. M., LEVINE J. (1991). Different mechanical transduction mechanisms for the immediate and delayed responses of rat C-fiber nociceptors. *J. Neurophysiol.* 2: 363-368.
97. BALAZS E.A., DENLINGER, J.L. (1993) Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol. (Suppl.)* 20: 3-9
98. BELMONTE, C., POZO, M.A., BALAZS, E. A. (1998) Modulation by hyaluronan and its derivatives (hylans) of sensory nerve activity signalling articular pain. En: *The chemistry, Biology and Medical Applications of Hyluronan and its Derivatives*. Ed. T.C. Laurent. Portland Press, London, Miami. pp. 205-217.
99. DE LA PEÑA, E., SALA, S, ROVIRA, J.C., SCHMIDT, R.F., BELMONTE, C. (2002) Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity 'in vitro'. *Pain (en prensa)*
100. LOPEZ DE ARMENTIA, M., CABANES, C., BELMONTE, C. (2000) Electrophysiological properties of identified trigeminal ganglion corneal nociceptive neurons. *Neuroscience* 101:1109-1115.
101. VIANA, F., DE LA PEÑA, E., PECSON, B., SCHMIDT, R.F., BELMONTE, C. (2001) Swelling-activated calicum signaling in cultured mouse primary sensory neurons. *Eur. J. Neurosci.* 13:722-734.
102. LAMOTTE, R.H., THALHAMMER, J.G. (1982) Response properties of high-threshold cutaneous cold receptors in the primate. *Brain Res.* 244:279-287
103. ACOSTA, M.C., BELMONTE, C., GALLAR, J. (2001) Sensory experiences in humans and single unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J. Physiol.* 534:511-525.
104. NOWYCKY, M.C. (1996) Voltage-Gated Ion Channels in Dorsal Root Ganglion Neurons. En: *The Primary Sensory Neuron. Diversity, Development, and Plasticity*. Ed. S. A. Scott, Oxford University Press, Oxford, New York, pp.97-115.
105. GALLEGO, R. (1983) The ionic basis of action potentials in petrosal ganglion cells of the cat. *J. Physiol.* 342:591-602.
106. AKOPIAN A.N., SOUSLOVA V., ENGLAND S., OKUSE K., OGATA N., URE J., SMITH A., KERR B.J., MCMAHON S.B., BOYCE S., HILL R., STANFA L.C., DICKENSON A.H., WOOD J.N. (1999). The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nature Neurosci.* 2, 541-548

107. AKOPIAN, A.N., SIVILOTTI, L., WOOD, J.N. (1996) A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379: 257-262.
108. NOVAKOVIC, S.D., TZOUMAKA, E., MCGIVERN, J.G., HARAGUCHI, M., SANGAMESWARAN, L., GOGAS, K.R., EGLIN, M.R., HUNTER, J.C. (1998) Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J. Neurosci.* 18: 2174-2187.
109. BROCK, J., MCLACHLAN, E.M., BELMONTE, C. (1998). Tetrodotoxin-resistant impulses in single nerve terminals signalling pain. *J. Physiol.* 512:211-217.
110. BROCK, J.A., PIANOVA, S., BELMONTE, C. (2001) Differences between nerve terminal impulses of polymodal nociceptors and cold sensory receptors of the guinea-pig cornea. *J. Physiol.* 533:493-501.
111. HOLZER, P. (1988) Local effector function of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: Involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience*, 4: 739-768.
112. RIVERA, L., GALLAR, J., POZO, M.A., BELMONTE, C. (2000) Responses of regenerating nerve fibres of the rat saphenous nerve neuroma to mechanical and chemical stimulation. An in vitro study. *J. Physiol.* 527.2:305-313.
113. ENGLAND, S., BEVAN, S., DOCHERTY, R.J. (1996) PGE<sub>2</sub> modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal dorsal root ganglion neurons via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J. Physiol.* 495: 429-440.
114. LLINÁS, R., PARÉ, D. (1996) The Brain as a Closed System modulated by the Senses. En: *The Mind-Brain Continuum. Sensory Processes*. Eds.: R- Llinás y P. S. Churchland, MIT Press, pp.1-18.
115. GROSS, C.G. (1992) Representation of visual stimuli in inferior temporal cortex. *Philos. Trans.R.Soc. Lond. (Biol.)*, 335:3-10.
116. HARTLINE, H.K. (1940) The receptive fields of optic nerve fibers. *Am. J. Physiol.*, 130: 690-699.
117. KANDEL, E.R., SCHWATZ, J.H., JESSELL, T.M. (1991) *Principles of Neural Science*. Elsevier, New York.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DEL  
EXCMO. SR. D. PEDRO GARCÍA BARRENO**

Excmo. Sr. Presidente,

Excma. Sra. Presidenta del Instituto de España,

Excmos. Señores Académicos,

Señoras y Señores,

El día uno de mayo próximo marcará, ante todo, el sesquicentenario de Don Santiago Ramón y Cajal. Hoy, la recepción de un relevante neurobiólogo es digno preámbulo del homenaje que esta Corporación ha de rendir al Académico y Maestro de la neurología en los próximos días.

Nació Carlos Belmonte en Albacete, en el seno de una familia de oftalmólogos; tradición que rompió aunque sólo en las formas: es un neurofisiólogo de talento dedicado, en buena parte, a la Oftalmología experimental. Finalizados sus estudios en el Instituto de Enseñanza Media de Alicante, cursa Medicina en la Universidad Central. Integrado precozmente en el laboratorio de Fisiología del Prof. Antonio Gallego elabora su Tesis Doctoral sobre el «Control nervioso de la presión y circulación intraocular» que, presentada en 1969, merece el Premio Extraordinario. Continúa trabajando en el Laboratorio de Fisiología y, en aquel ambiente, consigue pronto ser Prof. Adjunto y pronto, también, Prof. Agregado de Fisiología. Ya Profesor bien cuajado —parafraseando al Prof. Pedro Sánchez en la toma de posesión de Belmonte como Académico de la Real Academia de Medicina de Valencia— obtuvo, en 1971, una beca de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) para trabajar en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Utah bajo la tutela científica del Prof. Carlos Eizaguirre. Por la misma época trabajó durante seis meses en el laboratorio del Prof. Haldan Keffer Hartline —quién compartió con Ragnar Garnit y George Wald el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1967 por sus descubrimientos concernientes a los procesos visuales primarios, fisiológicos y químicos, en el ojo—, de la Universidad Rockefeller, en Nueva York, USA, investigando en problemas de la visión.

En el año 1973 Belmonte obtiene, en Valladolid, la Cátedra de Fisiología que, con la colaboración de los Profesores Benito Herreros, Javier García-Sancho, Constancio González y Fernando Giraldez, se convirtió en centro

neurálgico de la fisiología española. Al cabo de 7 años, Carlos Belmonte quema las naves y vuelve a su Alicante de juventud, donde se pretende crear una nueva Universidad. Vicerrector y Decano de la Facultad de Medicina alza allí una Facultad modélica, original y, sobre todo, heterodoxa. Se rodea de los mejores, a quienes trae de donde quiera que estén y, juntos, organizan un plan de estudios ejemplar. Basta visitar la sede actual de la Facultad de Medicina, en San Juan, para darse cuenta de lo que es posible hacer en nuestro país cuando se tienen ideas y se saben aprovechar. Por si ello fuera poco, organiza un Departamento de Fisiología excelente por el que pasean las más grandes figuras de la fisiología. Muchos, ya Premios Nobel; otros, en trance de serlo. Allí se hace ciencia puntera. Alicante —comentaba el Prof. Pedro Sánchez— ha dejado de ser un lugar donde sólo se ofrece sol y buen clima; es ya un lugar de excelencia científica. Más tarde, Belmonte crea allí el primer Instituto español de Neurociencia verdaderamente multidisciplinar; un Instituto mixto Universidad-CSIC que ha merecido el aplauso dentro y fuera del país. Con todo, Belmonte no descuida la arena internacional: su asidua presencia en UTA (Profesor Asociado de la Universidad), Boston (Profesor Visitante de la Universidad de Harvard o Investigador Asociado del «Eye Research Institute-Retina Foundation») o Sydney (Investigador Asociado del «Copperative Research Centre for Eye Research and Technology» o del «Prince of Wales Medical Research Institute»), lo atestigua.

Carlos Belmonte ha contribuido significativamente al conocimiento de las bases fisiológicas del dolor periférico y al estudio del papel del sistema nervioso en muchas funciones oculares. Y tan importante como su investigación personal, ha sido su papel para estimular el desarrollo de la Neurociencia de nuestro país. A parte de su gran valía como neurocientífico —apunta Javier García-Sancho— destaca su labor como catalizador, siempre con actitud inteligente y resuelta, de todo lo relacionado con la ciencia y la educación; su capacidad para imprimir huella, dejar memoria, enriquecer a quienes le rodean, proponer soluciones factibles. Muy de destacar es su labor el IBRO, la Organización Internacional para la Investigación del Cerebro, de la que fue Secretario General en el trienio 1998-2000, y en el «Human Frontier Science Program»; una iniciativa promovida por el Consejo Superior de Ciencia y Tecnología del Gobierno Japonés que promueve la investigación internacional e interdisciplinar en las ciencias de la vida y en el que Belmonte es uno de los dos representantes europeos en el consejo científico.

Junto con lo hasta ahora mencionado, consecuencia natural de su trabajo son las publicaciones, las patentes, la pertenencia a diversos comités de redacción y de asesoramiento, la pertenencia y cargos en diferentes Sociedades científicas, y los reconocimientos —los Premios Alberto Sols a la mejor labor investigadora de la Comunidad Valenciana, los Nacionales de Investigación Rey Jaime I de Investigación Científica (Neurociencias) y la «Cátedra Severo

Ochoa», el de la Excelencia Investigadora de CIBA-VISION, el «Andre A Balazs» de la Sociedad Internacional para Investigación Ocular, la Orden del León de la República del Senegal o la Medalla de Oro de la Universidad de Alicante—, que jalonan un sólido currículo.

Insistiendo en lo dicho por mí en otra ocasión: «no es mi papel continuar con la alabanza —merecida sin duda— ni seguir al nuevo Académico en su disertación, porque ni lo dicho por él necesita mayores esclarecimientos, ni yo soy capaz de agregar algo que merezca ser escrito en el orden de las ideas que guían su discurso. Diré algo de lo que se me alcanza referente al tema del discurso del nuevo compañero».

*La imagen que los seres humanos tenemos del mundo exterior es* —nos ha dicho Carlos Belmonte—, *como la pipa de Magritte, solo una representación de la realidad, no la realidad misma*. Entonces, ¿qué es lo que existe y de qué modo lo conocemos? ¿qué es lo real y cuál es el fundamento de tal realidad?. Estas cuestiones sencillas y perennes constituyen uno de los problemas fundamentales de la filosofía. ¿Qué es lo real? La evidencia de los sentidos, ¿es suficiente para determinar la realidad? La realidad es, en todo caso, una noción complicada. La mayoría de las personas no niegan la realidad; la vida es real y no un sueño y los objetos que les rodean, sus pensamientos y sentimientos son reales todos ellos. Hay una realidad objetiva y hay una realidad subjetiva. La posibilidad misma de lograr un acuerdo universal conduce a la conclusión de que existe ahí fuera un mundo objetivo, independiente de la existencia o la observación humana. Junto a ello, lo privado y particular es realidad subjetiva. Está muy difundida la idea de que la forma de llegar a la objetividad en el mundo real es viajar por la carretera de las matemáticas; cuando es posible matematizar una disciplina cualquiera, automáticamente queda garantizada su objetividad.

Sin embargo, la matematización mediante computadora está dispuesta a abolir la frontera que separa lo real de lo irreal. Myron Krueger, quién acuñó el término *realidad artificial*, señaló que *el propósito de las realidades artificiales no es reproducir la realidad convencional o actuar en el mundo real, sino la oportunidad de crear realidades sintéticas para las que no existen antecedentes reales*. Los escritores de ciencia ficción ya han explorado el papel de las computadoras en el mundo del mañana-mañana y han descrito un universo tridimensional simulado que es tan creíble como el universo físico real. Jaron Lanier, a partir del término de Krueger, adoptó el de *realidad virtual*. Tal realidad virtual crea un espacio mágico (el *ciberespacio* del *Neuromancer* de Gibson) donde es posible interaccionar con cualquiera y con cualquier cosa en un mundo virtual. En todo caso, no cabe duda de que la realidad virtual influirá de manera decisiva en nuestra sociedad en un futuro no muy lejano. Sólo una mínima puntualización: si nuestra percepción del

mundo es una virtualidad cerebral, la «realidad virtual» debería redefinirse como «realidad hipervirtual».

No se tenía aún en pié el siglo XX cuando la teoría relativista de Einstein revolucionó la interpretación mecanicista clásica del universo. A continuación, Baird inventó la televisión; los relés abrieron el camino de las calculadoras automáticas, y las mentes de Russell, Whitehead, Turing y Shannon señalaron el camino de las computadoras, cuya etapa inicial concluyó en 1944, cuando el Laboratorio de Computación de Harvard completó la primera computadora digital y el MIT diseñó el primer simulador avanzado de vuelo. En poco tiempo, los transistores desplazaron a las válvulas electrónicas. A mediados de los años cincuenta las computadoras se habían asentado en numerosas universidades americanas e inglesas y se dio la salida a una serie de innovaciones en cadena: en 1956, Morton Heiling inventó *Sensorama*®, un viaje imaginario a través del tráfico de Manhattan inmerso en un ambiente artificial de sonidos, luces y olores. Al final de aquella década, los circuitos integrados comenzaron a utilizarse en las computadoras comerciales. En los años sesenta, Ivan Sutherland, de la mano de *Boeing Corporation*, sentó las bases del grafismo computacional (*computer graphics*) e interactivo; dos de sus obras son clásicos de la realidad virtual: *The Ultimate Display* y *A Head-mounted Three Dimensional Display*. Los setenta fueron fructíferos en la mejora del *software* para el diseño computacional y el desarrollo de manipuladores mecánicos para controlar ambientes virtuales; los primeros guantes de control virtual compitieron con los *joystick*. Los inicios de los años ochenta dejaron claro que la realidad virtual era una tecnología viable: se construyó la primera cabina de vuelo virtual, Myron Krueger publicó *Artificial Reality*, William Gibson escribió *Neuromancer* y McGreevy y Humphries desarrollaron el sistema VIVED (*Virtual Visual Environment Display*) para los futuros cosmonautas de la NASA. Los noventa representaron la consolidación de una realidad virtual todavía en sus inicios: *Sense 8*, *W* y *Divison* entraron en el mercado con la venta de los primeros sistemas de realidad virtual, fundamentalmente en la esfera del ocio.

El problema central de la conciencia humana depende de la facultad de imaginar. Dada una herramienta para visualizar y modelar, ¿cómo podríamos usarla para que nos ayude a hacer planes, imaginar y ejercer otra influencia consciente sobre un entorno cada vez más complejo? ¿podemos imaginar maneras de aplicarla a los problemas muy reales del mundo real? La realidad siempre ha sido demasiado pequeña para la imaginación humana. El impulso de crear una máquina de fantasía interactiva sólo es la manifestación más reciente de un deseo antiquísimo de hacer que nuestras fantasías sean palpables, de nuestra insaciable necesidad de ejercitar nuestra imaginación, nuestro juicio y el espíritu en mundos, situaciones y personajes que son diferentes de los de la vida cotidiana.



Parte del meollo es que nuestra percepción del mundo, la percepción del cerebro que cada uno de nosotros somos es algo más que la simple descodificación de un paquete de energía electro-magnética. La visión, por ejemplo, es un proceso activo, y no el pasivo que imaginamos durante bastante tiempo. Incluso la clase más elemental de visión cómo percibir una línea recta o un cuadrado, es un proceso activo. Cualquier neurobiólogo moderno comparte la afirmación de Henri Matisse de que «ver es una operación creativa; algo que demanda un esfuerzo». Por supuesto que Matisse hizo tal aserción en términos artísticos, no fisiológicos; pero trasladado al ámbito de la fisiología tiene un eminente sentido.

El cerebro tiene una tarea: obtener conocimiento del mundo; y un problema que superar: que el conocimiento no es fácil de obtener dado que el cerebro tiene que extraer información sobre los aspectos esenciales del mundo de entre un abrumador ruido de fondo. Para ello, el cerebro visual consta de varias áreas funcionalmente especializadas (V3/V3A, V4, V5) que reciben señales visuales desde un centro distribuidor o retina cortical (V1/V2), aunque no existe un área «master», pontifical. Todas dan y todas reciben. En resumen, la imagen visual, una vez capturada, debe ser interpretada o comprendida, o en palabras de Henschen «uno ve con el área V1 y comprende lo visto con el córtex de asociación circundante». Traslado a la pintura, existe diferencia entre pintar con el ojo —impresionismo— y hacerlo con el cerebro —cubismo. Existe, sin embargo, patologías específicas: la agnosia visual o ver sin ver, y la distintiva prosopagnosia; la dis y la acromatopsia, o la aquinetopsia. Esto es, Matisse, que tenía una formidable memoria para las caras, tenían un giro fusiforme en perfectas condiciones; pero un paciente con una lesión en V4 no puede ver ni comprender el color, y otro con una lesión en V5 ni ve ni comprende el movimiento. Lo contrario también es cierto: la existencia de percepciones sin *input* específico y sin patología subyacente. El ejemplo más interesante es el del «arte cinético». El movimiento nos proporciona una impresionante cantidad de conocimiento sobre el mundo; por ello, el cerebro ha desarrollado un conjunto de áreas y de sistemas de procesamiento especializados para manejar el movimiento. Los artistas entallaron sus obras cinéticas a la fisiología del área V5 sin saberlo. Los prolegómenos de Marcel Duchamp, el «Manifiesto de Futurismo» de 1909 y el de «Reconstrucción Futurista del Universo» de 1915 de Balla y Depero, ensalzaban el elemento de movimiento aunque no lo liberaban del color, una liberación que se consagraba en el «Manifiesto Realista» de Gabo y Pevsner de 1920. Fue una lástima que los artistas no leyeren el trabajo del neurólogo inglés George Riddoch —«Disociación de la percepción debida a lesiones occipitales, con especial referencia a la apreciación del movimiento»— publicado en 1917.

Dado que el intento de despojar al movimiento de la forma y del color es prácticamente imposible de lograr fuera de las estrictas condiciones experi-

mentales del laboratorio, la orientación que los artistas cinéticos han escogido no es plasmar el movimiento puro sino enjaezar los otros atributos de la escena visual en servicio del movimiento. Un buen ejemplo es la obra de la artista francesa Isia Leviant; una obra que evidencia que el cerebro genera activamente percepciones y que no es un mero referente pasivo de los acontecimientos externos. La mayoría de quienes contemplan el *Enigma* de Leviant perciben movimientos en el cuadro. Un movimiento que no es caótico aunque es rápido, toma direcciones diferentes y cambia de dirección en los diferentes componentes del cuadro. La sensación de movimiento se produce por una configuración física particular a la que Leviant llegó a través de la experimentación. El movimiento es una creación del cerebro. Cuando se estudia en quienes contemplan la obra la actividad cerebral mediante PET o MEG, es el área V5 la involucrada; si los mismos sujetos observan un movimiento objetivo, la actividad se registra en las áreas V1 y V5. Es como si la actividad de V5 se debiera a ciertas propiedades fenomenológicas de *Enigma*; unas propiedades que nos son objetivables. Este no es más que uno de los muchos ejemplos de que el cerebro va mucho más allá de la información que recibe construyendo percepciones de acuerdo con sus propias reglas. Es cierto que, hoy, no es posible relacionar directamente la experiencia estética con lo que sucede en el cerebro; tampoco, por qué se prefieren algunas obras a otras, y menos aún por qué unos artistas optan por un estilo particular. Por su parte, debe haber alguna relación entre los impulsos eróticos y la creatividad artística, pues ambos son procesos de autorreproducción. Algunos de los más sublimes logros artísticos se han debido a tan fundamental instinto: el Tristán e Isolda de Wagner como respuesta al amor no correspondido de Matilde von Wesendonk; el trabajo tardío de Miguel Ángel inspirado en su encendido afecto por Tommaso de' Cavalieri, o los sonetos de amor de Shakespeare. Lo que es cierto es que, a un nivel muy elemental, lo que sucede en el cerebro de un individuo cuando contempla arte es muy similar a lo que sucede en el de otro ante una situación similar. Ello hace posible que podamos comunicarnos a través del arte sin necesidad de recurrir a la palabra hablada o escrita, a menudo inadecuadas para comunicarnos con igual intensidad. También es cierto que aunque poco pueda decirse a cerca de lo que produce la experiencia estética cuando disfrutamos el arte, no es posible experiencia estética alguna sin la participación activa de algunas áreas visuales.

Mas, para llegar al sentimiento estético —algo más allá de la percepción— Belmonte nos ha explicado que ***a los seres vivos, durante la evolución les ha resultado ventajoso obtener información precisa de entorno ambiental, desarrollando para ello sistemas sensoriales adecuados.*** Las células están sometidas a fuerzas físicas estáticas y dinámicas; fuerzas que tienen lugar en los niveles macro y microscópico. Al nivel microscópico, tanto la forma celular como la respuesta celular adecuada a diferentes estresores requieren la integridad del citoesqueleto. La forma y la respuesta celulares están determi-

nadas por el balance dinámico entre las fuerzas tensiles y la resistencia a la compresión de los diferentes componentes del citoesqueleto. La relación entre tensión y resistencia se denomina tensogridad. Por su parte, para que la célula responda a un estímulo físico modificando su biología y su bioquímica, es esencial que el estímulo mecánico que inicia la respuesta biológica sea traducido al lenguaje celular; un lenguaje constituido por señales biológicas. La traducción de la señal mecánica o física a una señal bioquímica comprensible para elaborar una respuesta, se denomina mecanotransducción. Esta mecanotransducción requiere que algún componente bien en la cadena bioquímica involucrada en la respuesta al estímulo o en las vías responsables de la producción de segundos mensajeros, sea un mecanotransductor o catalizador mecanosensible.

El primer mecanotransductor celular descrito con detalle fueron los canales iónicos transmembranares activados por la distensión de la membrana de los miocitos del embrión de pollo. Por su parte, trabajos más recientes relacionados con las anomalías génicas responsables de las miodistrofias de Duchenne y de Becker han reforzado la hipótesis de la participación del citoesqueleto en la mecanotransducción acoplada a canales iónicos, y han involucrado la pérdida de la conductancia iónica mecanosensible en la etiología de esas miopatías. Los productos de los genes involucrados participan en los complejos de anclaje y de engarce entre el citoesqueleto, la membrana celular y la matriz extracelular. La distrofina citoesquelética, el distroglicano transmembranar y la meromiosina exocelular, son los eslabones de ese anclaje. Engarce que puede estabilizar y proteger la membrana del estrés que se desarrolla durante la contracción. El fracaso de este complejo estabilizador en sus diferentes componentes —déficit de distrofina, de adhalina (un componente del complejo glicoproteico membranar dominado por los distroglicanos o de meromiosina— puede producir la desestabilización del sarcolema y la necrosis miocelular. Es posible que los armazones exo- y cito-esqueléticos puedan formar la arquitectura responsable para conducir las fuerzas mecánicas a los catalizadores mecanosensibles responsables de garantizar la viabilidad celular ante el estrés.

Los organismos se construyen mediante una serie compleja de interacciones que involucran un vasto número de diferentes componentes. La naturaleza aplica reglas de ensamblaje universales entre las que destacan la recurrencia de ciertos patrones que aparecen en los cristales y en las proteínas. Después de todo, la materia orgánica e inorgánica está formada por los mismos bloques de construcción; la única diferencia es como se disponen tridimensionalmente. Diferentes sistemas, tanto inorgánicos —el C60, por ejemplo— como biológicos —los virus o el citoesqueleto, por ejemplo—, se construyen utilizando una estrategia arquitectónica común conocida como tensogridad. Richard Buckminster Fuller (1895-1983, U.S.A.) —poeta, filósofo, ingeniero y archi-

tecto— desarrolló su proyecto más distintivo a partir de la idea de que en la naturaleza existe un sistema vectorial de fuerzas que proporciona la máxima resistencia con el mínimo de estructura. Fuller desarrolló una geometría que denominó «energético-sinérgica». La consecuencia arquitectónica de esa geometría fue la cúpula geodésica, en la que la resistencia de la estructura global incrementa en proporción logarítmica a su tamaño, no teniendo limitación dimensional. La estructura es mecánicamente estable porque el estrés mecánico se distribuye por la totalidad de la estructura (tensogridad, *tensegrity*), sin que exista en ella sobrecarga puntual alguna. Las estructuras fullerenicas tensogridales están formadas por unidades rígidas (que pueden soportar, indistintamente, compresión o tensión) cuyo progresivo ensamblaje forma la estructura cúpula geodésica final.

Por otro lado, para explicar cómo la matriz extracelular controla el comportamiento celular a través del citoesqueleto, se ha desarrollado un modelo de mecanotransducción de señales sobre la base del trabajo de Kenneth Snelson. Tras asistir (1948) a los *Dymaxion Seminars* que impartía Fuller, el escultor Kenneth Snelson (U.S.A., 1927) desarrolló sus primeras estructuras a partir del concepto de compresión discontinua propuesto por él mismo. Las esculturas de Snelson han popularizado el concepto de tensogridad más que cualquier otra obra. Sus construcciones a gran escala muestran cómo elementos compresibles pueden proporcionar rigidez mientras permanecen separados, sin tocarse (compresión flotante) y mantenidos estáticos exclusivamente por medio de uniones tensadas. Mientras que en la cúpula geodésica de Fuller la compresión y la tensión pueden ser soportadas por el mismo elemento básico, en las esculturas de Snelson cada elemento básico soporta un solo tipo de estrés mecánico.

Mediante la compresión discontinua y la tensión continua, las torres de Snelson —exoesqueletos de acero y alambre— expresan el concepto de que tensión y compresión son elementos complementarios de cualquier estructura; cualquier estrategia que utilice este par de elementos proporciona estructuras resistentes con la máxima economía de materiales. Las estructuras tensogridales de ambas categorías (fullerenos o esnelsonenos) comparten un hecho crítico, que la tensión se transmite continuamente a través de toda la estructura. De esta manera, la estructura se estabiliza mediante un mecanismo que Fuller describió como tensión continua y compresión local. Ello ha permitido al biólogo Donald Ingber describir los mecanismos moleculares que las células pueden utilizar para convertir la energía mecánica en química.

La arquitectura tensogridal —un sistema que utiliza la integridad tensional más que la continuidad compresora— puede dilucidar, en parte, cómo se construyen las células y los tejidos. Esta teoría, relativamente simple, puede explicar la complejidad de la estructura del citoesqueleto celular y, también,

su papel en el procesamiento de información, transducción mecanoquímica y regulación morfogénica. Las fuerzas físicas de la gravedad, del estrés hemodinámico y del movimiento juegan un papel destacado en el desarrollo tisular. La tensogridad predice que las células están estructuradas para responder, de inmediato, al estrés mecánico que se transmite a los mecanosensores membranares (como los complejos de distroglicanos y meromiosina señalados en los músculos, por ejemplo); mecanosensores que anclan, físicamente, el citoesqueleto con la matriz extracelular o con otras células. Las señales mecánicas pueden integrarse con otras señales ambientales y transducirse en forma de una respuesta bioquímica única que orqueste y afine la respuesta celular; ello, a través de los cambios inducidos en la geometría del andamiaje o de la mecánica molecular citoesqueléticas.

El citoesqueleto de las células eucarióticas está formado por un entramado complejo de tres clases principales de biopolímeros filamentosos: microfilamentos (6 nm) de actina a los que se acopla miosina; filamentos intermedios (10 nm) que contienen vimentina, desmina, queratinas o proteínas neurofilamentosas, y microtúbulos (25 nm) de tubulina. Los tres componentes están interconectados mediante moléculas de plectina; ello asegura que el estado precontractil de los microfilamentos se transmite por todo el citoesqueleto. El citoesqueleto no es una estructura pasiva sino que está sometida a una tensión activa; las células están sometidas a un pre-estrés interno o tono basal por lo que cualquier carga mecánica extracelular incide sobre una estructura pretensada.

Por su parte, las cargas mecánicas que inciden sobre la célula no se transmiten de manera continua por la totalidad de la superficie celular; ello ocurre a través de los puntos de anclaje a la matriz extracelular y a las células vecinas. Tales zonas especializadas se denominan «complejos de adhesión focal» cuando median la relación física entre la célula y la matriz extracelular —de nuevo la mención a los complejos señalados en los miocitos—, y «complejos de conexión» (desmosomas, uniones adherentes) cuando se ocupan de la comunicación física entre células vecinas. Los complejos de adhesión focal contienen agrupaciones de conectores transmembranares de la matriz extracelular (integrinas) y de diferentes proteínas (talina, vinculina, actinina, praxilina) que se acoplan a la actina y a las colas citoplasmáticas de la integrina. Ello forma un puente molecular entre la matriz extracelular y el citoesqueleto. En los complejos de conexión, las moléculas de adhesión intercelular (cadherinas, selectinas) utilizan la mayoría de las proteínas asociadas a la actina. Todo ello garantiza un acoplamiento mecánico de las células con su medio, de tal manera que los receptores de matriz extracelular y las moléculas de adhesión intercelular actúan como mecanorreceptores. En el modelo de tensogrida celular los microfilamentos garantizan la integridad tensional, los filamentos intermedios actúan como contrafuertes tensiles y los microtúbulos se comportan como unidades resistentes a la compresión.

En resumen, las células están expuestas a diversos estresores físicos que abarcan desde aquellos generados por sus relaciones de vecindad con otras células y con la matriz extracelular que las soporta, hasta la fuerza constante de la gravedad. Diversas alteraciones de esos estresores relacionadas con la diferenciación y con el desarrollo celular o con modificaciones en su actividad o en su comportamiento, dan lugar a modificaciones en la estructura y en la función celular. Las fuerzas percibidas por la célula pueden dictar su forma, y la combinación de los efectos de los estímulos físicos externos y la reacción de las fuerzas intracelulares responsables de mantener dicha forma celular pueden inducir variaciones en la bioquímica celular. Así, la reestructuración del citoesqueleto dicta, aparentemente, lo que la célula tiene que hacer. La demostración de que las señales químicas, tal como la fosforilación de las cascadas de señales intracelulares, tienen un importantísimo componente mecánico, tal como cambios significativos de la conformación, del tamaño y de la flexibilidad de las moléculas involucradas, sugiere que el desciframiento de las reglas por las que se construyen las arquitecturas de órdenes moleculares superiores permitirán comprender el control de la forma y de la función desde nuevas perspectivas.

Las células están sometidas a un bombardeo constante de señales externas que regulan su crecimiento, su diferenciación y su nivel de estrés. Para que las células respondan a los estímulos físicos variando su biología y bioquímica es esencial que los estresores que inician la respuesta biológica se traduzcan en el lenguaje celular, una señal bioquímica; esto es, mecanotransducción. Este acoplamiento tiene dos posibilidades de ejecución. En primer lugar, mediante la activación de estructuras moleculares imbricadas en la membrana celular, que inician una determinada cadena de acontecimientos que concluye en la producción de segundos mensajeros; o en segundo lugar, mediante el reclutamiento de intermediarios intracelulares cuya activación concluye, de igual manera, en respuestas definidas.

En 1958, Earl Sutherland describió la producción celular del segundo mensajero intracelular cAMP en respuesta a las hormonas adrenérgicas; desde entonces, el control de la producción celular de cAMP por la regulación hormonal de la adenilato ciclasa ha sido uno de los temas más estudiados por los biólogos celulares. La adenilato ciclasa es un ejemplo característico de la activación de una enzima secundaria a una interacción ligando-receptor; pero también lo es, como se expuso pocas líneas atrás, de la activación por distorsión estructural; tal es el modelo de microdominios o almadías de la membrana celular. Este modelo presume que las diferentes clases de lípidos se distribuyen asimétricamente en las capas exoplásmica y citoplásmica de la membrana celular, a la vez que se organizan en la dimensión lateral. Esta organización lateral es el resultado, probablemente, de una preferencia por el empaquetamiento de esfingolípidos y colesterol que conforman plataformas

móviles denominadas «complejos ricos en glicolípidos insolubles en detergentes» (DIGs) o almadías (*rafts*). Entre otras funciones, tales almadías pueden servir de relés en las vías de transducción de señales intracelulares.

El modelo de almadías propone que los esfingolípidos se asocian lateralmente entre ellos a través de interacciones débiles entre las cabezas de hidratos de carbono de los glicoesfingolípidos; cabezas que ocupan en la zona exoplásmica mayor espacio que sus cadenas alifáticas saturadas. Los espacios subcapitales e intercatenarios se ocupan con moléculas de colesterol que actúan como espaciadores. La naturaleza de los fosfolípidos que ocupan el lado citoplásmico de los microdominios son especies moleculares que incorporan ácidos grasos saturados que consolidan el empaquetamiento. Fuera de los microdominios o almadías la fase fluida de la membrana está compuesta por moléculas de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina con cadenas acíclicas insaturadas precursoras de eficaces segundos mensajeros: prostaglandinas, ácido jasmónico o anandamida. Entre las proteínas asociadas a estos microdominios interesan, en este momento, las que se anclan a la superficie citosólica. Estas, generalmente, son oncoproteínas que se activan tras cambios conformacionales inducidos por la inestabilidad del microdominio al que se unen; por ejemplo, inestabilidad secundaria a un incremento de la fluidez de la membrana inducido por estrés térmico. Estas moléculas representan el primer eslabón de una corta cadena de señales que culmina con la activación, por ejemplo, de fosfolipasas responsables de la liberación de los precursores de los segundos mensajeros citados.

En la segunda posibilidad de ejecución mecanosensible, las células eucarióticas ensamblan cascadas de proteína quinasas muy conservadas: proteína quinasas activadas por mitógenos, MAP-quinasas, y sus quinasas activadoras, MAPKKs y MAPKKKs. Esta superfamilia de proteína quinasas constituye el esqueleto vertebral de las vías de transducción de señales que conducen y activan factores de transcripción nuclear. Las células se enfrentan a una multitud de cascadas de proteína quinasas activadas por mitógenos y a la posibilidad de poder utilizar subconjuntos de las mismas quinasas para activar diferentes proteínas efectoras dependiendo del estímulo. El que diferentes vías de señales compartan estas proteína quinasas, exige una correcta elección de los componentes que han de intervenir en una determinada ruta a efectos de prevenir la intervención sin sentido de unos u otros componentes del sistema.

La levadura *Sacharomyces cerevisiae* dispone de un mecanismo que permite segregar los componentes que participan en una determinada cascada de señales. La levadura utiliza el mismo eslabón (STE11) para iniciar la respuesta a feromonas, a una osmolaridad elevada y a la privación de nutrientes; por su parte, comparte otros dos elementos (STE20 y STE7) en dos de las respuestas indicadas. Sin embargo, las tres respuestas señaladas —feromonas,

osmolaridad y ayuno— son completamente específicas a pesar de compartir esas tres quinasas. La proteína STE5 y la proteína PBS2 representan los moldes que especifican la respuesta a las feromonas y a los cambios de osmolaridad, respectivamente, por acoplar específica, coordinada y secuencialmente las quinasas involucradas en cada una de las respuestas. Dos proteínas parecen actuar de manera similar en las células de los mamíferos; ello, seleccionando la activación selectiva de algunos componentes de la cascada quinásica y excluyendo a otros. Esas proteínas pertenecen a dos grupos, la proteína JIP1 es similar a la proteína STE5 —conecta los componentes proximales y distales de una vía dada—, mientras que la denominada MP1 define una nueva clase de adaptador que enlaza únicamente un determinado subconjunto de la vía de señales involucrada, y que en el caso de MP1 solo predispone al destino final. Debe señalarse que JIP1 se ocupa de las situaciones de estrés, siendo un mecanotransductor de cambios de la tensogrida citoesquelética.

Las diferentes cascadas de señales concluyen en la activación de los diferentes factores de transcripción que excitan a los genes (genes de estrés) involucrados en la protección de la dotación proteica celular y en la estabilización de la membrana perturbada. Por su parte, la membrana proporcionará elementos de información vecinal inmediata. La protección del acervo proteico corre a cargo de las proteínas de choque térmico. La estabilización membranar se lleva a cabo mediante la biosíntesis de fosfolípidos de la fase fluida, principalmente fosfatidilcolina a través de la vía clásica de Kendrew, o en su caso a través de la reparación de la lesión producida —cicatrización celular—. Los elementos de información inmediata son proporcionados por los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana.

La lesión de la membrana celular compromete el papel fundamental de esa estructura como barrera que garantiza la individualidad celular. Las membranas plasmáticas de las células animales, desprovistas de la protección de una pared celular (como sucede en las células vegetales), son muy vulnerables al estrés mecánico. Numerosos ambientes tisulares generan y soportan diferentes niveles de fuerza mecánica que someten a las células que lo forman a fuerzas de cizallamiento, tensión y compresión. En condiciones fisiológicas, las lesiones membranares tienen su máximo exponente en los músculos cardíaco y estriado, y son mínimas en los epitelios, la epidermis y el endotelio aórtico. La frecuencia de las heridas celulares que se observan en los tejidos están relacionadas con el nivel de estrés mecánico a que están sometidas. Por ejemplo, en el ejercicio excéntrico, un músculo que se contraiga repetidamente mientras se elonga ejerce una impresionante fuerza mecánica sobre él mismo, lo que quintuplica la posibilidad de lesión mecánica miocítica. También supone una lesión mecánica la producida por una aguja intramuscular —una simple inyección—, una sonda intracelular —transfección de DNA—, o por un rayo láser —cirugía celular—. En cualquier caso, lesiones aproximadas de 1



nm se cierran por simple coalescencia de los bordes; heridas mayores exigen un proceso de «cicatrización» celular.

Dado que las lesiones mecánicas son comunes *in vivo*, las células morirían en gran número si no consiguieran sellar con rapidez las soluciones de continuidad producidas; las células logran reparar heridas  $>1 \mu\text{m}$  en su membrana. Existen razones para dudar de que la reparación de las lesiones membranares sea un fenómeno exclusivamente termodinámico —el fenómeno de coalescencia indicado para lesiones de 1 nm—, pues presenta una dependencia absoluta de la concentración de calcio extracelular. Tal dependencia del catión sugiere uno o más dianas específicas; en efecto, el bloqueo de la proteína quinasa multifuncional dependiente de calcio y calmodulina inhibe la reparación de las lesiones de la membrana de fibroblastos lesionados mediante la punción con una aguja. La proteína quinasa dependiente de calcio y calmodulina, que se asocia a las vesículas sinápticas, puede regular la disponibilidad de vesículas exocíticas a la membrana al fosforilar a la sinapsina I, mecanismo que la libera de un pul acoplado a la actina del citoesqueleto. Por su parte, el bloqueo funcional de la quinesina, que dirige el tráfico vesicular sobre microtúbulos citoesqueléticos, también inhibe la reparación de las heridas membranares. Las toxinas botulínica y tetánica —con actividad proteolítica— producen los mismos resultados al hidrolizar otra proteína involucrada en el transporte vesicular (sinaptobrevina). Todos estos resultados indican que proteínas homólogas a las proteínas asociadas a las membranas vesiculares (sinaptobrevina, syntaxina, SNAPs) y que regulan el tráfico exocítico, deben ser inducidas por la producción de la herida membranar. De hecho, la tasa de exocitosis local se correlaciona con el éxito de la reparación. Por todo ello, es muy probable que la lesión de la membrana plasmática induzca una exocitosis local dependiente de calcio, y que los mecanismos para la reparación de la herida, dependientes del catión, incluyan la disponibilidad, atraque y fusión de vesículas, en un proceso similar al de la exocitosis de neurotransmisores.

Cuando la agresión a la membrana provoca lesiones de mayor magnitud, tal como la sección parcial de un axón, las células sobreviven, durante la primera fase del proceso reparativo, mediante la formación de un plastrón de material vesicular y citoesquelético; esta neoformación controla, presumiblemente, la homeostasis local de calcio y previene la muerte celular. Los filamentos intermedios, espectrina y distrofina, son los elementos que se utilizan a modo de armazón provisional; por ej., el ratón en el que se ha noqueado el gen de uno de los filamentos intermedios, presenta un alto grado de fragilidad celular. Sin embargo, algunas lesiones extensas se reparan, en segundos, por la construcción local de una neocubierta formada por la fusión masiva de estructuras membranares intracelulares por el mecanismo indicado de exocitosis membranar.

Por último, la hipótesis de una hormona inducida por la lesión (*wound hormone*) intenta explicar como se remodelan los tejidos en respuesta al estrés mecánico (hiperplasia y/o hipertrofia). Mediadores químicos de remodelamiento (factores de crecimiento fibroblástico) almacenados en vesículas citoplásmicas serían liberados al espacio extracelular a través de las heridas membranares provocadas por el estrés mecánico. Estos factores de crecimiento liberados al espacio extracelular se comportan como potentes mitógenos. Un claro ejemplo es la reestenosis que sigue a la angioplastia; en este caso son los desgarros celulares causados por el balón dilatador los responsables de la pérdida de factor de crecimiento fibroblástico por parte de las células endoteliales. Por su parte, mecanismos adaptativos de nivel superior pueden también operar en la reparación de las membranas plasmáticas. Durante la lesión membrana se pierde actina por parte de las células lesionadas; el organismo responde con la producción de gelsolina, que impide la formación de microtrombos inducidos por la actina extracelular. La similitud de la reparación de las membranas plasmáticas con la neurotransmisión puede indicar que las especializaciones del sistema nervioso pueden no ser más que elaboraciones de mecanismos fundamentales de supervivencia celular. Los sistemas de secreción de neurotransmisores a la sinapsis pueden ser descendientes evolutivos del mecanismo universal de reparación exocítica.

Junto con la activación de la respuesta de protección celular al estresor, la célula emite señales de comunicación intercelular. La actuación de estos segundos mensajeros como autacoides implica compuestos paradigmáticos como las prostaglandinas y otros que comienzan a abrirse paso como el ácido jasmónico o la anandamida. Ello, porque como ha quedado señalado en la lectura de Belmonte, *para la detección de la lesión tisular son necesarios diferentes mecanismos transductores.*

Las plantas superiores y los insectos herbívoros llevan batallando durante cien millones de años. Durante este tiempo, las partes en disputa han desarrollado sofisticadas estrategias para comer o para evitar ser comido. Durante su ciclo vital, las plantas tienen que responder a diferentes amenazas ambientales; para ello, han desarrollado una serie de estrategias o respuestas defensivas que las protegen de estresores bióticos y abióticos. Las infecciones por hongos, bacterias y virus patógenos, por un lado, y los insectos herbívoros, por otro, son los principales peligros con que tienen que convivir. Ante la invasión de un microorganismo patógeno, la planta puede poner en marcha mecanismos generales de defensa como el reforzamiento de la pared celular y la producción de antimicrobianos; la regulación espacial y temporal de tales mecanismos gobierna las interacciones entre el parásito y su hospedador (susceptibilidad o resistencia a un microorganismo dado). En ocasiones, las reacciones defensivas provocan la muerte de algunas células en el entorno de la agresión (respuesta de hipersensibilidad) que forman una barrera de contención. Por su

parte, la colonización de herbívoros induce la síntesis de moléculas volátiles que atraen predadores del agresor.

El ataque de una planta por un insecto herbívoro activa la expresión sistémica de genes de defensa a través de la vía de señales del ácido linolénico (ácido octadecatrienoico). La inducción de la vía de señales es doble; por un lado, radicales libres de oxígeno liberados en la lesión y, por otro, sustancias (volictina) aportadas por la saliva del herbívoro, activan la enzima lipoxigenasa que produce ácido jasmónico a partir del ácido linolénico. El ácido jasmónico induce la expresión de genes de defensa que se traduce, entre otros, en la síntesis de sustancias volátiles, odorantes que atraen predadores del herbívoro, de antibióticos como la fitoalexina, de constituyentes de refuerzo de la pared celular y de protectores antiestrés como el ácido salicílico.

Por su parte, la volictina pertenece a una familia de derivados de ácidos grasos —como el ácido jasmónico es un derivado del ácido linolénico— que realizan diversas funciones en procariontes y en eucariontes; entre estas moléculas se encuentra el ácido jasmónico señalado y las aminas primarias de ácidos grasos que inducen el sueño en mamíferos —como la anandamida—. La volictina y la anandamida incorporan glutamina en la molécula. Ante todo, la volictina es un componente clave en una cadena de señales que regula interacciones tritróficas entre plantas, insectos herbívoros y sus predadores. Solo recordar que la vía de señales del ácido octadecatrienoico o linolénico es similar a la vía del ácido eicosatetranoico o araquidónico de los mamíferos; en estos, la lipoxigenasa produce leucotrienos y lipoxinas, potentes mediadores inflamatorios, y la cicloxigenasa, prostaglandinas y tromboxanos, también con capacidad inflamatoria.

En relación con la volictina, la anandamida ha surgido como un nuevo mediador derivado del ácido araquidónico en los mamíferos. El uso de la marijuana como fármaco y como droga se conoce desde hace siglos, aunque el estudio de la acción de la *Cannabis sativa* al nivel molecular es relativamente reciente. En la década de los '60 se caracterizó la estructura química del principio psicoactivo de la marijuana: el tetrahidro-cannabinol. Por su carácter lipofílico, se pensó que el tetrahidro-cannabinol actuaba de manera inespecífica sobre las membranas celulares. Sin embargo, la síntesis, en 1988, de un derivado cannabinoide de muy alta afinidad permitió la identificación de receptores específicos, de los que han sido clonados un subtipo central y otro periférico. Los receptores de endocannabinoides pertenecen a la familia de receptores que presentan siete dominios transmembranares; estos receptores, acoplados a proteínas G, actúan sobre la adenilato ciclasa y los canales de calcio.

Al igual que cuando se identificaron los receptores de opioides, la pregunta inmediata fue ¿por qué regiones cerebrales como la corteza, los ganglios de

la base, el cerebelo y el hipocampo sintetizan grandes cantidades del receptor de una sustancia cuyo único origen natural es una planta sin una estricta relación biológica con los animales? ¿Hay ligandos endógenos selectivos para los receptores de cannabinoides, cuya acción es remedada por el tetrahidrocannabinol? En 1992 se identificó el primer ligando endógeno del receptor cannabinoide. Este ligando es la amida del ácido araquidónico con etanolamina; sustancia que se denominó anandamida, derivada de la palabra sánscrita «ananda» (deleite). Este componente cerebral es capaz de reproducir en el ratón los efectos más típicos del tetrahidro-cannabinol sobre el comportamiento: inhibición de la actividad locomotora, analgesia e hipotermia. La anandamida y otros agonistas derivados del ácido araquidónico y del ácido linoleico (volictina), se denominan endocannabinoides. La despolarización por agresión mecánica de la membrana de las neuronas, pero no la de los astrocitos, provoca la síntesis y la liberación del neurotransmisor; luego, las neuronas y los astrocitos engullen e hidrolizan la anandamida formando ácido araquidónico y etanolamina. Por todo ello, la anandamida, como los neurotransmisores clásicos, es liberada por las neuronas tras la despolarización de sus membranas y la entrada de calcio en la célula, siendo inactivada por recaptación celular y degradación enzimática intracelular.

Tres de los efectos típicos de la inhalación de marijuana sobre el comportamiento —estimulación del apetito, ansiólisis y sedación— se han asociado con los receptores endocannabinoides en el hipotálamo y el sistema límbico, donde jugarían un papel modulador de la liberación y de la acción de otros neurotransmisores. Al nivel central, la anandamida bloquea la liberación de acetilcolina, glutámico y dopamina perturbando la memorización; bloquea la liberación de GABA inhibiendo la actividad motora, y bloquea la liberación de norepinefrina interfiriendo el eje hipotálamo-hipofisario. Al nivel periférico, los endocannabinoides interfieren las funciones del sistema nervioso autónomo provocando hipotensión y bradicardia. El conjunto de datos permite especular que los endocannabinoides tienen una función general como factores de recuperación del estrés; función que ejercen a través del bloqueo de algunas respuestas típicas del estrés sobre los sistemas nerviosos central y periférico. La anandamida ejerce, también, un efecto neuroprotector; efecto sugerido por la inhibición del cannabinoide sobre el receptor de NMDA, por su protección de la exotoxicidad inducida por glutamato y por el incremento de la concentración de endocannabinoides cerebrales tras la agresión cerebral. Así, «relax, ingesta, sueño, olvido y protección» pueden ser los mensajes que provocan estas sustancias, solas o en combinación con otros mediadores. Además, los endocannabinoides pueden inducir óxido nítrico en neuronas, macrófagos y células endoteliales. Sin embargo, se desconoce el papel de estos neurotransmisores en el contexto neuropsiquiátrico. En cualquier caso, Belmonte apuntó que *la combinación de estímulos de diferente modalidad evoca representaciones sensoriales complejas.*

«Espero —concluye Semir Zeki su *Inner Vision*— que nadie pensará que el conocimiento de lo que ocurre en el cerebro cuando admiramos las obras de arte vaya a desmitificar y descafeinar el arte reduciéndolo a una fórmula y degradando la experiencia estética. El cerebro es un bello órgano cuyas proezas son, indudablemente, el mayor logro del lento proceso de la evolución. Conocer sus operaciones y sus productos, incluido el arte que ha enriquecido nuestras culturas, sólo ensalza el sentido de maravilla y de belleza ...»

En sus últimos días Ramón y Cajal sufrió una afasia; ello le llevó a tener que hacer uso de cuartillas en las que, por escrito, daba vía libre a su pensamiento. Sirva como referencia una de sus últimas anotaciones en donde escribió: «Os han concedido algo más precioso que todas las excelencias sensoriales: un cerebro privilegiado, órgano soberano de conocimiento y de adaptación, que sabiamente utilizado aumentará hasta lo infinito la potencia analítica de vuestros sentidos. Gracias a él podréis bucear sobre lo ignorado y operar sobre lo invisible, esclareciendo en lo posible los arcanos vedados al hombre vulgar de la materia y de la energía. Y vuestras potencialidades inquisitivas distan mucho de haberse agotado; antes bien, crecerán incesantemente, tanto, que cada fase evolutiva del homo sapiens revestirá los caracteres de nueva Humanidad».

En el recuerdo al Maestro ya sólo queda franquear, con legítimo orgullo y admiración, las puertas de esta Casa al recipiendario. Carlos Belmonte, bienvenido.

He dicho.