



RASC

Real Academia
Sevillana de Ciencias

El lenguaje eléctrico de las neurona

discurso pronunciado por el

Ilmo. Sr. D.

José López Barneo

en el acto de recepción como académico numerario

el día 13 de octubre de 2004

y

contestación del académico numerario

Excmo. Sr. D.

Manuel Losada Villasante

EL LENGUAJE ELÉCTRICO DE LAS NEURONAS ***(Aproximación a las bases físico-químicas de la mente)***

Discurso pronunciado por el
Ilmo. Sr. D. JOSÉ LÓPEZ BARNEO
en el Acto de su recepción como Académico Numerario
celebrado el día 13 de octubre de 2004

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. e Ilmos. Srs. Académicos, Señoras y Señores:

Sean mis primeras palabras de agradecimiento a la Academia de Ciencias de Sevilla por haberme invitado a formar parte de ella. Me llena de orgullo el poder contribuir con mi esfuerzo a las actividades de tan distinguida Corporación y, especialmente, el compartirlo con compañeros de la Universidad de Sevilla a los que siempre he admirado y considerado ejemplos a imitar.

LAS RAZONES DE ESTE DISCURSO

Como Preámbulo a mi Discurso quiero compartir con ustedes las razones por las que he elegido el tema del mismo. Pretendo al hacerlo favorecer un acercamiento personal, pues creo que mi incorporación a la Academia debe llevar consigo el conocimiento mutuo y la complicidad intelectual. Con la disertación sobre “El Lenguaje Eléctrico de las Neuronas”, subtitulada “Aproximación a las bases físico químicas de la mente”, deseo, en primer lugar, mostrarles mi interés por el sistema nervioso. Fue el estudio de este órgano lo que inicialmente estimuló mi vocación científica y desde la fisiología celular, mis relaciones con la neurociencia han sido permanentes y estrechas. Además, e independientemente de mis modestas contribuciones, he sido un espectador directo, y en ocasiones privilegiado, de los importantes avances realizados en este campo durante los últimos 30 años.

En segundo lugar, el tema del discurso es un buen ejemplo de la “forma de entender” la biomedicina que más me interesa. El estudio de las bases físico químicas de los procesos cerebrales requiere un abordaje multidisciplinar, que combine el conocimiento de las ciencias básicas con los de neurofisiología o medicina. Mi formación preuniversitaria se realizó en institutos de bachillerato técnico y universidades laborales, donde en paralelo a una enseñanza excelente de las materias troncales clásicas se nos proveía de una magnífica formación práctica en mecánica, electricidad y electrónica. No en vano, y a pesar de tener una vocación médica desde la infancia, dudé en su momento entre cursar la licenciatura de medicina o la de física. Aparte de ayudas muy valiosas,

entre las que debo destacar las de mi profesor, director y amigo, Diego Mir Jordano, creo que esta formación tecnológica fue de gran valor cuando tras obtener mi plaza de profesor numerario de la Facultad de Medicina de Sevilla me propuse montar un grupo de investigación en biofísica de membranas y electrofisiología. En su etapa inicial, esta empresa requirió la fabricación de nuestros propios equipos electrónicos de registro de las señales biológicas. Mi educación en materias científico técnicas posiblemente me ayudó también a comprender muy pronto que los avances en la patología médica y la terapéutica son solo posibles desde fundamentos sólidos de química, física, matemáticas y biología. Con esta visión he estado siempre empeñado en la creación de un espacio multidisciplinar de investigación biomédica en la Universidad de Sevilla.

Finalmente, ¿qué puede ser intelectualmente más apasionante y atractivo que la reflexión sobre el funcionamiento del sistema nervioso? El conocimiento del cerebro humano, es uno de los retos más importantes de la ciencia actual. Los avances científicos nos han aportado una información bastante detallada sobre el mundo que nos rodea y han posibilitado que gran parte de la población haya alcanzado niveles de calidad de vida insospechados hace pocas décadas. Sin embargo, y a pesar de lo mucho conocido, contemplamos todavía con asombro a nuestro cerebro, capaz de generar las extraordinarias capacidades cognitivas del hombre y, como resultado de ellas, la civilización humana.

LA COMPLEJIDAD DEL CEREBRO; LAS NEURONAS Y LAS REDES NEURONALES

La aproximación al conocimiento del cerebro de los mamíferos, sin duda el órgano más complejo de la biosfera, sorprende porque revela un microcosmos de una elaboración extraordinaria. Desde una perspectiva físico química, el cerebro es un sistema enormemente sofisticado en el que diferentes tipos de macromoléculas operan bajo mecanismos de control que impresionan por su organización y sutileza. Las células nerviosas contienen más proteínas que ninguna otra célula pues son las que expresan un mayor porcentaje del genoma. Además, el cerebro es un sistema intrincado de procesamiento de la información, a la vez preciso y flexible, que posee capacidades de computación (predicción y adaptabilidad entre otras) que superan con creces a las de los ordenadores más modernos. El crecimiento acelerado del cerebro de los primates durante los últimos millones de años (pasando de los 350 g en *Australopithecus*, uno de los antepasados prehomínidos, a los 1.500 gr en el *Homo sapiens*) tuvo como resultado la aparición de la mente humana, caracterizada por extraordinarias capacidades funcionales, entre las que destaca la conciencia del Yo o de la propia existencia. La extinción de las especies de primates precursoras del hombre actual ha sustraído un material esencial para la comprensión de la evolución conjunta del cerebro y la mente.

La estructura básica del cerebro fue resuelta hace mas de cien años, gracias a los trabajos de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) y otros neuroanatómicos clásicos. Sabemos que el cerebro está compuesto por unidades celulares denominadas neuronas

dispuestas abigarradamente y que éstas, aunque con formas muy variadas y aparentemente caprichosas, tienen un alto nivel de polarización funcional. Las neuronas constan de una zona receptora, formada por el cuerpo celular y por prolongaciones finas denominadas dendritas, y otra emisora, el axón, que transmite la información a otras células. Las dendritas forman una especie de árbol, cuyas ramificaciones pueden tener una superficie de membrana muy superior a la del cuerpo celular. Los axones de unas neuronas hacen contactos con las dendritas o los cuerpos de otras en lugares denominados sinapsis, estableciéndose de este modo redes neuronales interconectadas entre sí.

La complejidad del cerebro se debe, en gran parte, a la elaboración y magnitud de sus parámetros estructurales, algunos con dimensiones astronómicas. Se ha estimado que existen en el órgano unos 100 mil millones (10^{11}) de neuronas (¡más que estrellas en la vía láctea!) y entre cada una de ellas se establecen unas cien mil (10^5) sinapsis. En un milímetro cúbico de corteza cerebral hay aproximadamente 2 kilómetros de axones y 200 metros de dendritas. La multiplicidad de conexiones y posibilidad de formación de redes neuronales distintas son, por lo tanto, prácticamente ilimitadas. Sólo en la corteza cerebral se estima que existen unos mil billones (10^{15}) de contactos sinápticos; cantidad muy superior a todas las conexiones telefónicas en nuestro planeta.

LA COMUNICACIÓN INTERNEURONAL

La complejidad molecular y estructural de las neuronas tiene como finalidad la recepción de millares de señales eléctricas procedentes de otras neuronas y la integración de la información que recibe en cada instante. Como resultado de ello las neuronas generan señales eléctricas, denominadas impulsos nerviosos o potenciales de acción, que se propagan por los axones y se envían a otras neuronas o a los órganos efectores como los músculos o las glándulas secretoras. Por ejemplo, la ejecución de un movimiento sencillo, que requiere la contracción o relajación de varios miles de células musculares distintas, se programa en redes neuronales que activan con un orden preciso a neuronas motoras. Estas a su vez envían a los diferentes músculos la secuencia de potenciales de acción que determina la fuerza de contracción de cada músculo en cada momento. De igual forma, las variables físico químicas del entorno (luz, presión del aire, concentración de moléculas, etc.) detectadas por los receptores sensoriales se convierten en impulsos eléctricos que se envían al cerebro. Por lo tanto, la modulación en frecuencia de los potenciales de acción codifica el lenguaje de comunicación intercelular que utilizan las redes neuronales; de este lenguaje emergen desde la conducta más elemental hasta los estados mentales más complejos.

El conocimiento de los mecanismos de la comunicación intercelular en el sistema nervioso, objeto de especulación durante siglos, ha tenido una evolución histórica paralela al desarrollo de la física y la química. Un ejemplo representativo de las ideas que dominaron en los últimos cuatrocientos años se puede encontrar en la obra de René Descartes (1596-1650) "El tratado del hombre" donde, junto a descripciones anatómicas acertadas, se presume que la actividad nerviosa está mediada por "fluidos" o "espí-

ritus animales". Luigi Galvani (1737-1798), con sus conocidos experimentos con ranas desolladas, fue posiblemente el primer científico en usar el concepto de electricidad animal. El final de esta breve reseña histórica debe protagonizarlo, necesariamente, Herman von Helmholtz (1821-1894), médico y físico extraordinario, quien describió la naturaleza eléctrica del impulso nervioso y midió con una precisión sorprendente su velocidad de conducción.

La investigación moderna sobre la electricidad cerebral se inició a partir de 1950 con el trabajo colosal de Alan Hodgkin y Andrew Huxley quienes esclarecieron las bases iónicas del impulso nervioso. La Ciencia es una actividad acumulativa por excelencia, y siguiendo este precepto Hodgkin y Huxley acertaron en el uso magistral de las mejores herramientas metodológicas disponibles. De particular importancia para el éxito de su empresa fueron el axón gigante del calamar, una fibra nerviosa que puede alcanzar el milímetro de diámetro y que durante mucho tiempo se confundió con un vaso sanguíneo, y la técnica de "voltage clamp", desarrollada por Kenneth Cole, que basada en la retroalimentación negativa y el uso de amplificadores, permite el control del potencial eléctrico de la membrana. De Cole, a quien conocí antes de su fallecimiento durante el verano de 1980 en el Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, Massachussets, me impresionó la autoridad que ejercía sobre los demás sin apenas mediar palabra o gesto.

Volviendo al trabajo de Hodgkin y Huxley, este es por su brillantez y limpieza, el modelo de investigación que cualquier científico desearía realizar. Partiendo de ideas precisas, seguidas de experimentos pulcramente diseñados y ejecutados, crearon en unos pocos años, y con no más de media docena de publicaciones importantes, todo un nuevo campo de la biología, lo que les valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1963. Hodgkin y Huxley demostraron que el impulso nervioso se produce por el flujo a través de la membrana neuronal de iones de sodio (acumulados en el líquido extracelular) y de potasio (más abundantes en el líquido intracelular o citoplasma). Como la membrana de las células está formada por una matriz lipídica hidrofóbica, y por lo tanto impermeable a los iones, estos investigadores propusieron que el flujo iónico transmembranal se lleva a cabo a través de "poros" o "canales" de naturaleza hidrofílica. Curiosamente, la existencia de "poros" en las membranas biológicas había sido propuesta en el círculo de biofísicas alemanes del siglo XIX (von Brücke, von Helmholtz, Fick, Ludwig y otros) para explicar los fenómenos osmóticos de las células.

LOS CANALES IÓNICOS; DE LAS IDEAS A LA REALIDAD

La fase posterior del estudio de la electricidad neuronal, de la que he sido espectador directo, ha estado dominada por la investigación sobre los canales iónicos. En el año 1978 realicé una estancia en París en el laboratorio de Alain Berthoz que, aunque muy provechosa, hizo palpable la insuficiencia de mis conocimientos sobre electrofisiología neuronal. Acertada y generosamente aconsejado por Rodolfo Llinás (a quien conocí aquel año casualmente), me aventuré a adentrarme en el núcleo duro de la biofísica de membranas, trabajando entre 1980 y 1982 en el laboratorio de Clay

Armstrong, de la Universidad de Pensilvania. Con Armstrong mantengo desde entonces una amistad íntima basada en el aprecio y respeto mutuos. Es precisamente Armstrong el ejemplo más genuino de la generación de biofísicos que, continuando con la obra de Hodgkin y Huxley, ha esclarecido las funciones básicas de los canales iónicos; a saber: i) cómo permiten el flujo selectivo de un ión y no de otro, ii) cuál es el mecanismo por el que se abren y cierran, y iii) de qué forma su actividad se modula en el contexto de la fisiología de las diferentes células.

Los experimentos biofísicos de este periodo indicaron que los canales iónicos son macromoléculas de unas pocas decenas o centenas de Å formadas por proteínas multiméricas embebidas en la matriz lipídica de la membrana. Los canales se imaginaron como un poro acuoso que permite el flujo de iones y un filtro, que selecciona el paso de un ión frente a otro. Por medidas indirectas, se estimó que el tamaño del filtro selectivo de muchos canales debería ser de unos 2 a 5 Å, lo que sugería que para atravesarlo los iones tendrían que perder su esfera de hidratación y rehidratarse al alcanzar el lado opuesto de la membrana. Los canales son generadores moleculares de electricidad mediante la disipación de gradientes de concentración iónica. En los líquidos biológicos los iones están distribuidos de forma asimétrica; es decir se concentran preferentemente a un lado u otro de la membrana celular. Por tanto cuando se abren canales específicos para un ión determinado, éstos difunden a su través, desde el lado de la membrana celular donde están más concentrados hacia donde están más diluidos. El flujo de cargas produce una corriente eléctrica que cambia el potencial eléctrico de la membrana. Los cambios de potencial transmembranario durante el impulso nervioso alcanzan valores entre 0.1 y 0.15 voltios (¡solo la décima parte del valor de la pila de una radio!).

Las ideas iniciales sobre la función de los canales iónicos se confirmaron por el registro del flujo de iones por un solo canal gracias al desarrollo de la técnica de "patch clamp" por Erwin Neher y Bert Sakmann (galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1991). En contraste con otras técnicas de uso frecuente en el laboratorio, con las que monitorizamos cambios o propiedades en conjuntos (al menos de millones) de moléculas; la técnica de "patch clamp" destaca por su sencillez y potencia ya que permite registrar en tiempo real el funcionamiento de una sola macromolécula. Durante la primera fase de mi postdoctorado en los EE.UU. (en 1980) conocí a Erwin Neher y desde entonces me han impresionado su agudeza intelectual y sencillez. Mis relaciones con Neher han llegado a ser de amistad y en la actualidad colaboramos en la puesta en marcha de un espacio europeo de investigación en neurociencias.

Los canales iónicos alcanzaron su mayoría de edad definitiva con la clonación de aproximadamente un centenar de genes que los codifican y el descubrimiento de numerosos mecanismos celulares que regulan su función. Nuestras contribuciones a este campo, entre las que destacaría el descubrimiento de los canales iónicos regulados por el oxígeno y la clonación de subunidades reguladoras de canales de K^+ , fueron posible gracias al montaje temprano de las técnicas de "patch clamp" y la incorporación de investigadores con conocimiento en biología molecular. Muchos de estos investigadores proceden de la excelente cantera de científicos que es la Facultad de Biología de nuestra Universidad.

En los últimos cuatro años se ha resuelto la estructura básica de algunos canales iónicos por cristalografía de rayos X gracias al trabajo de Rod MacKinnon y su grupo. La evolución de este investigador, con quien compartí varios periodos de mi postdoctorado, es digna de elogio y admiración y un ejemplo del valor de la formación multidisciplinar en la investigación biomédica. En pocos años pasó de médico residente a convertirse primero en un biofísico de primera fila y posteriormente en un cristalógrafo de referencia internacional. Con el transcurso del tiempo, jalonado por los hitos que he reseñado, los canales iónicos han evolucionado de meras “ideas” en las mentes de los investigadores a moléculas reales, con secuencia de aminoácidos y estructura tridimensional conocidas, que compiten con los enzimas o los receptores en protagonismo dentro de la fisiología celular. Aunque las aplicaciones del conocimiento básico sobre los canales iónicos está sólo en fase inicial, en pocos años se han descubierto numerosas enfermedades producidas por alteraciones de la función de estas moléculas y, lo que es más importante, está apareciendo una nueva farmacología de aplicación en patologías prevalentes en la población (tales como la hipertensión, o las enfermedades psiquiátricas). Estos avances terapéuticos son, sin embargo, tímidos si se comparan con los previsibles en un futuro cercano.

UN NUEVO NIVEL DE COMPLEJIDAD CEREBRAL; LAS PROPIEDADES ELÉCTRICAS INTRÍNECAS DE LAS NEURONAS

El conocimiento de los mecanismos moleculares que generan la electricidad cerebral ha tenido como consecuencia cambios fundamentales en la forma de entender la fisiología neuronal e incluso el funcionamiento global del cerebro. Junto a la complejidad molecular y estructural del sistema nervioso, a las que me he referido anteriormente, se ha revelado un nuevo nivel de elaboración, que deriva de las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas. Como siempre ocurre, la realidad se nos presenta en capas que a modo de muñeca rusa esconden nuevos niveles de organización y complejidad.

Durante la mayor parte del siglo XX la fisiología neuronal estuvo muy influenciada por los trabajos neuroanatómicos, lo que indujo a pensar que las capacidades integrativas de las células nerviosas estaban determinadas fundamentalmente por su morfología. El principio de “polarización funcional” de Cajal al que me referí anteriormente postulaba que el flujo de información en las redes neuronales progresa en cada neurona desde las dendritas al cuerpo celular y de aquí al axón, mediante el que se envía información a otras células. Desde el punto de vista funcional, estas ideas fueron ampliadas y comprobadas experimentalmente por John Eccles (quien compartió el premio Nobel de 1963 con Hodgkin y Huxley) y sus colaboradores. Estos investigadores mostraron que, conforme a las ideas de Cajal, la señal de salida de una neurona (codificada en frecuencia de impulsos eléctricos) depende de la suma algebraica de los potenciales (positivos o negativos) generados en cada una de las sinapsis activas simultáneamente en el cuerpo celular y dendritas. En este esquema conceptual, que considera a las neu-

ronas elementos “lineales” y al árbol dendrítico pasivo, la complejidad morfológica tiene todo su significado integrativo ya que en cada momento la señal de salida depende del número de entradas (sinapsis) y de su localización. Por ejemplo, una sinapsis que termine en el cuerpo de la célula (cerca de nacimiento del axón y donde se genera el potencial de acción) influiría más sobre la señal de salida que otra localizada en una dendrita periférica.

El modelo “lineal”, aunque explica el comportamiento básico de algunas neuronas, no pudo mantenerse una vez que el avance de la electrofisiología y la neurobiología molecular permitió el estudio detallado de las neuronas del sistema nervioso central de los mamíferos. Gracias a la actividad de un grupo de investigadores, entre los que destacan Rodolfo Llinás y sus colaboradores, se ha demostrado que las neuronas tienen propiedades eléctricas intrínsecas; es decir, generar señales de salida específicas que no dependen tipo y distribución de la señales que recibe. Fue una observar que neuronas parecidas (a veces con la misma apariencia morfológica e incluso localizadas una al lado de la otra) tienen respuestas eléctricas distintas y, por lo tanto, ante un mismo estímulo codifican mensajes de salida diferentes. Conocí de cerca estos avances de la electrofisiología neuronal pues tras la inmersión biofísica con Armstrong pasé en 1983 seis meses en Nueva York con Llinás. Esta estancia sirvió de contrapeso conceptual al reduccionismo de mi etapa formativa previa y me sirvió para conocer una perspectiva más holista de la neurobiología, y acercarme al objetivo último de ésta ciencia, que es el conocimiento del cerebro y de la mente humana.

Los estudios electrofisiológicos de los últimos años han mostrado que las propiedades intrínsecas dependen del tipo y distribución de canales iónicos en el cuerpo neuronal y las dendritas; parámetros que con pocas variaciones se especifican genéticamente. Una de las características más sobresalientes de las neuronas es la capacidad de generar fenómenos eléctricos oscilatorios. La mayoría de éstas se comportan como resonadores, amplificando señales de una cierta frecuencia y no otras, y en algunos casos son verdaderos osciladores intrínsecos, con cambios repetidos del potencial de membrana siguiendo una frecuencia determinada. Estas propiedades se deben a canales iónicos cuya naturaleza molecular, propiedades biofísicas, regulación y localización en la superficie neuronal se está comenzando a esclarecer. Las neuronas reales no son, por tanto, elementos sumatorios pasivos, sino máquinas microscópicas con propiedades no lineales que a su vez pueden ser modificadas por el uso. El que las neuronas actúen como osciladores y tengan frecuencias preferenciales para su activación tiene una importancia fundamental, ya que permite que redes o circuitos neuronales con millones de neuronas conectadas puedan oscilar a la misma frecuencia. Como se indica más adelante la oscilación coherente de grupos neuronales es posiblemente lo que permite la coalescencia de las diferentes partes del cerebro y la consecución de sus estados funcionales.

LA ELECTRICIDAD NEURONAL, LA FUNCIÓN CEREBRAL Y LA MENTE

La mirada al pasado nos muestra que de una forma u otra todas las culturas que precedieron al conocimiento científico moderno atribuyeron al cerebro el origen de la actividad mental. Un buen ejemplo es la frase de Hipócrates (460-377 a. C.) aludiendo a que "...del cerebro y no de otro lugar vienen las alegrías, los placeres, el abatimiento y los lamentos. Con el mismo órgano adquirimos el juicio y el saber, la vista y el oído...". A pesar de este juicio acertado sobre el papel funcional del cerebro de hace unos dos mil quinientos años, su estructura y organización permanecieron prácticamente desconocidos hasta finales del siglo pasado y durante todo ese tiempo perduraron concepciones basadas en creencias y especulaciones de índole diversa.

La obra "El tratado del hombre" de Descartes, que mencioné anteriormente, contiene una muestra muy jugosa de las ideas más representativas sobre las relaciones entre la actividad cerebral y la mente anteriores a la investigación formal en neurociencias. Descartes describió la participación del cerebro en la integración entre la información que llega por los sentidos y la génesis de los movimientos, destacando el papel fundamental de la glándula pineal donde, de acuerdo con su filosofía "dualista", situó el alma. Hoy sabemos que la glándula pineal, de importancia primordial en la obra de Descartes, se calcifica tras la pubertad y no parece tener función fisiológica alguna que la relacione con los procesos cognitivos. Una visión diferente del cerebro, también sin base experimental pero que ilustra una posición "monista", se encuentra en la obra de Franz Joseph Gall (1758-1828) quien popularizó la frenología, doctrina basada en la supuesta localización de los diferentes atributos de la mente en compartimentos cerebrales específicos que según su tamaño modificarían la morfología de la parte del cráneo correspondiente. De este modo, las características mentales de una persona podrían estimarse mediante el estudio de la morfología externa de su cráneo. Sin llegar, naturalmente, a la propuesta de Gall la neurociencia moderna ha demostrado que existe una cierta segregación topográfica de funciones en el sistema nervioso de los mamíferos. Los diferentes sentidos se perciben y procesan en áreas cerebrales distintas (por ejemplo la visión en el lóbulo occipital o la audición en el lóbulo temporal) y existen regiones donde se originan los movimientos de las diferentes partes del cuerpo. Durante la última década los estudios de neurociencia cognitiva, basados en técnicas como la resonancia magnética nuclear o la tomografía por emisión de positrones, han permitido discriminar entre las áreas cerebrales que participan en tareas complejas tales como el procesamiento oral o escrito del lenguaje, la diferenciación de la semántica de las palabras, o la lectura e interpretación de una partitura musical.

El avance en el conocimiento de la electrofisiología neuronal ha servido de esquema conceptual sobre el que sustentar la construcción de teorías plausibles e hipótesis contrastables acerca del funcionamiento global del sistema nervioso. Frente a la fragmentación funcional comentada en el párrafo anterior, una de las características más prodigiosas del cerebro es su capacidad de hacer coalescer las diferentes modalidades sensoriales en la generación de eventos perceptuales que vivimos como únicos. La aglutinación o fusión de las actividades de grupos neuronales en un estado cerebral glo-

bal (el “global binding” en inglés) es difícilmente explicable dado que no parece existir en la corteza cerebral una zona jerárquicamente superior que a modo de glándula pineal cartesiana integre la actividad de millones de neuronas distantes entre sí. Actualmente se considera que la coalescencia sensorial y la de todos los elementos necesarios para crear el estado consciente se genera por la oscilación coherente de múltiples redes neuronales conectadas por el sistema tálamo cortical. Este sistema, formado por las conexiones recíprocas entre las diferentes partes de la corteza cerebral y el tálamo, oscila durante el estado vigil a una frecuencia de 40 Hz y permite la fusión témporo-espacial de las actividades neuronales necesarias para la experiencia consciente. Consecuentemente, nuestra conciencia se organiza en base a la oscilación de 40 Hz, en la que cada ciclo representa un *quantum*, o fragmento mínimo, de conciencia.

El estado consciente, o lo que denominamos la mente, es uno de los varios estados dinámicos propios del cerebro que comparten el mismo sustrato resonante proporcionado por el sistema tálamo cortical. Algunos de estos estados, caracterizados por una actividad oscilatoria específica, son el sueño de ondas lentas, el sueño paradójico (donde ocurren los sueños), el pensar o incluso la crisis epiléptica. La conciencia vigil se diferencia de otros estados funcionales por la atención selectiva y porque la actividad computacional interna permite usar la información sensorial como marco de referencia. Con la percepción sensorial el cerebro lleva a cabo una interpretación constructiva de la realidad de un valor adaptativo muy importante pero que, como muestran las ilusiones visuales, no es necesariamente precisa. El sueño paradójico es un estado oscilatorio parecido al de la vigilia en donde la atención se desvía de las entradas sensoriales hacia los recuerdos y la memoria. Esta idea, tratada por Llinás y sus colaboradores en varias publicaciones, se sustenta en observaciones clínicas realizadas en individuos que sufren alteraciones cerebrales que modifican sus capacidades perceptivas. En estos casos, las alteraciones se manifiestan de forma similar tanto en el estado de vigilia como en el de sueño paradójico. Por ejemplo, los pacientes con daño en el lóbulo parietal derecho que muestran una falta de percepción del campo visual contralateral, tienen el mismo déficit de percepción durante los sueños. Igualmente, los pacientes con prosopagnosia (que perciben los rasgos de la cara pero que son incapaces de reconocer y distinguir las facciones individuales), describen sueños en los que los protagonistas no tienen cara. Además de las observaciones clínicas reseñadas, se ha demostrado que la actividad de 40 Hz descrita más arriba como característica del estado consciente también aparece durante el sueño paradójico. Durante el sueño paradójico no percibimos el mundo exterior porque la actividad intrínseca del sistema nervioso no es capaz de integrar la información sensorial en el contexto del estado funcional del cerebro en ese momento.

La visión actual de la mente, como uno de los varios estados dinámicos del cerebro y resultado de la conectividad y las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas, conduce a un modelo de cerebro más “cerrado” de lo que se pensó previamente. Durante muchos años prevaleció una visión “jamesiana” (del psicólogo Williams James, 1842-1910) del sistema nervioso postulando que conforme la actividad sensorial progresa por el cerebro se generan los estados funcionales que representan la realidad exterior, por lo que la conciencia sería el resultado del “flujo de las sensaciones”. Con-

trariamente a estas ideas, hoy sabemos que los eventos sensoriales no son sino simplificaciones impuestas por las propiedades físico químicas de nuestros órganos sensoriales y que la representación interior del mundo externo es un proceso de construcción activa no solo generado por las capacidades computacionales intrínsecas del cerebro sino además limitado por éstas. Llevada a un extremo, esta visión del cerebro contempla que el modelo de realidad que emerge durante la ontogenia está determinado por la predisposición innata del cerebro a categorizar e integrar el mundo sensorial en ciertas formas. En un individuo concreto, su percepción del mundo es naturalmente función de la exposición sensorial a la que se somete pero la forma en que esta información sensorial se acomoda (o subjetiviza) estaría determinada genéticamente.

En una excelente obra reciente (“El cerebro y el mito del yo”) Rodolfo Llinás propone, con una clara perspectiva evolutiva, que la “predicción” es el objetivo último del sistema nervioso. Este habría nacido en los animales primitivos para dotarles de capacidades predictivas que permitiesen las reacciones más acertadas en un entorno cambiante. La selección natural favoreció el desarrollo de sistemas nerviosos cada vez más elaborados capaces de interiorizar y trasladar en las coordenadas adecuadas imágenes sensorimotoras del propio cuerpo y del mundo exterior. La indudable eficacia de este tipo de órganos y la necesidad de mecanismos que permitiesen la coalescencia funcional de sus elementos fue posiblemente lo que condujo a la aparición del sistema tálamo cortical y el cerebro de los mamíferos. Quizás estemos simplemente frente a una máquina cuyo objetivo único es interpretar interesadamente la realidad para predecirla y que en los periodos de ocio se dedica a imaginar.

LA ESTABILIDAD FRENTE A LA ADAPTABILIDAD. EL DRAMA DEL CEREBRO ENVEJECIDO

Cercano a la conclusión de este Discurso voy a referirme, brevemente, a las limitaciones funcionales que se derivan del diseño del cerebro, particularmente importantes en lo referente al mantenimiento de las capacidades cognitivas a lo largo de nuestras vidas. Dado que la mente es un estado funcional del cerebro que emerge de la coalescencia de múltiples circuitos neuronales, es de esperar que, aunque con pequeñas modificaciones necesarias para la incorporación de nuevas experiencias, estos circuitos se mantengan estables durante la ontogenia y de este modo aseguren la continuidad “biográfica” necesaria para evitar la fragmentación de la personalidad. El cerebro es un órgano que una vez desarrollado es extraordinariamente estable. El número de neuronas, su forma y la mayoría de las conexiones se mantienen prácticamente fijas tras los primeros años de la vida. El compromiso entre la estabilidad del cerebro y su enorme adaptabilidad funcional, de la que son exponentes la memoria y el aprendizaje, se alcanza mediante la potenciación o depresión de redes neuronales ya existentes o la activación de conexiones neuronales “dormidas”; cambios que desde el punto de vista estructural son sutiles.

La estabilidad estructural del cerebro sí impone, sin embargo, grandes limitaciones a sus capacidades de regeneración o reparación. Al contrario que otras muchas células, las neuronas adultas pierden casi totalmente la capacidad de dividirse y las fibras nerviosas centrales no se regeneran si son dañadas. Además, las neuronas tienen una gran demanda metabólica, y en ausencia de sus nutrientes básicos (glucosa y oxígeno) mueren con gran facilidad. Aunque existe en el cerebro humano adulto una pequeña dotación de células madre o precursoras de neuronas, su valor reparador es en condiciones normales insignificante. Las neuronas acumulan por tanto, más que otras células, las agresiones que se producen a lo largo de la vida, y es en el tejido cerebral donde aparecen las señales más tempranas e irreparables de envejecimiento. Igualmente, por su incapacidad para la división o la reparación las neuronas son particularmente sensibles a alteraciones metabólicas o a agentes medioambientales que inducen degeneración y muerte celular. Las enfermedades neurodegenerativas producen alteraciones motoras y cognitivas graves y altamente incapacitantes y en las sociedades occidentales, con un envejecimiento progresivo de la población, suponen un problema sanitario y social de primera magnitud.

Existe, por tanto, una preocupación creciente por evitar o minimizar el drama que supone para la sociedad actual el alcanzar un desarrollo tecnológico y médico capaz de alargar la vida, pero que carece de remedios para la prevención o reparación de la degeneración del cerebro. Estimulados por la necesidad de llevar a cabo investigación “traslacional” (que transfiera conocimientos desde el laboratorio al paciente) en este campo, nuestro grupo de investigación, inició hace varios años una línea de trabajo sobre las causas de las enfermedades neurodegenerativas y la búsqueda de nuevas aproximaciones terapéuticas para las mismas.

CONSIDERACIONES FINALES; LO QUE QUEDA POR DESCUBRIR

Lo que he expuesto en este Discurso creo que muestra de forma clara el enorme progreso en la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso ocurrido durante las últimas décadas. Conocemos con mucho detalle los mecanismos básicos subyacentes al lenguaje de comunicación neuronal y se ha avanzado enormemente en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Parecería que está a punto de cumplirse el viejo aforismo “conócete a tí mismo”. ¡Nada más lejos de la realidad! Creo que, por el contrario, lo ya conocido, al revelar la complejidad estructural y funcional del cerebro, no ha hecho sino enfrentarnos a la enorme tarea que tenemos por delante. Existe todavía una distancia inmensa entre el lenguaje de la comunicación interneuronal y la génesis de los fenómenos cerebrales complejos, especialmente aquellos que conforman la mente y conducen a la conciencia de uno mismo. A mi juicio, el desarrollo de la neurobiología molecular conducirá en un plazo breve a una revolución conceptual en la fisiopatología neuronal y en la psicofarmacología que repercutirá en el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas. Es también de esperar que el progreso del conocimiento de las capacidades computacionales de

las redes neuronales estimulará el desarrollo de la inteligencia artificial y el diseño de nuevos ordenadores que imiten algunas propiedades propias del cerebro. El conocimiento de cómo de la actividad eléctrica del cerebro emergen la percepción sensorial, la conducta y los estados psíquicos se irá revelando de forma mucho más lenta. Sin embargo, parafraseando al poeta, “la Ciencia es un arma cargada de futuro”, por lo que estoy seguro que éste nos traerá las respuestas a las incógnitas planteadas.

Dado que este Discurso tiene algún que otro toque biográfico y que en él he hecho referencia a todos mis mentores directos, quiero terminarlo manifestando el lugar fundamental que en mi carrera profesional han tenido y tienen mis doctorandos y colaboradores postdoctorales. El magisterio es un privilegio, pues de una forma u otra siempre se recibe mucho más que se da. Por último, deseo finalizar igual que comencé, con agradecimientos, en este caso a mi familia pues ha soportado con paciencia todas mis “aproximaciones” a la Neurociencia. Y, naturalmente, a todos ustedes por su atención.

He dicho.

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL LOSADA VILLASANTE

Académico Numerario

en contestación al leído

por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ LÓPEZ BARNEO

en el Acto de su recepción como Académico Numerario

celebrado el día 13 de octubre de 2004

Se engalana hoy nuestra Academia con el esplendor ceremonial de las solemnes y gratas ocasiones para dar su calurosa bienvenida al más reciente de sus miembros numerarios, el joven y flamante, aunque versado y bien curtido, profesor e investigador don José López Barneo, que se incorpora a la Sección de Biología como catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad hispalense, y a mí me ha correspondido en suerte el honor de resaltar sus méritos y de contestar a su magistral discurso sobre *El lenguaje eléctrico de las neuronas y Las bases fisicoquímicas de la mente*, temas de tanta relevancia y trascendencia para la ciencia y para el hombre moderno. Y lo voy a hacer lleno de estupefacción y de contento, desde mi perspectiva de bioquímico y biólogo molecular y celular, como científico y humanista que ha dedicado con pasión y devoción su vida al estudio de la vida misma y de sus misterios, entreverando el desarrollo histórico de nuestros conocimientos fisicoquímicos y biológicos con lo que sabemos e ignoramos sobre el origen y la evolución del Universo y de la vida hasta culminar en lo que ha sido sin duda el broche de oro de la Creación: la mente humana.

Al ser introducidos en el estudio de las Ciencias Biológicas nos quedamos atónitos al conocer el sorprendente número de tipos diferentes de organismos vivos (bacterias, plantas y animales) que existen en nuestro mundo, pero esta prodigalidad de la naturaleza en cuanto a formas de organización y número de especies no tiene en absoluto paralelo con lo reducido de la maquinaria fisicoquímica y de las estructuras moleculares y celulares que emplea. Lo que en definitiva hace comprensibles a la Química biológica y a la Biología molecular y celular y las salva de una confusión agobiante y sin remedio es que aunque la vida sea complicada no lo es tanto como pudiera serlo, pues la materia viva presenta una unidad de composición, estructura y función realmente admirable, junto con un origen común y una evolución química y biológica racional cada vez mejor conocidos. Esta realidad llevó a afirmar al ingenioso bioquímico SZENT-GYÖR-GYI, premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1937: “No hay diferencias esenciales entre coles y reyes; todos somos hojas recientes del viejo árbol de la vida”.

La materia viva existe en una jerarquía de estados de organización fisicoquímica y biológica creciente: partículas elementales, átomos, iones, moléculas, sillares moleculares, macromoléculas, agregados supramoleculares, orgánulos, células, tejidos, sistemas, órganos, aparatos, organismos, sociedades vegetales y animales. Cada paso –dirigido o espontáneo en la más amplia y profunda acepción de la palabra– introduce en esta escala evolutiva ascendente nuevos grados de complejidad y cooperatividad estructural y funcional y, en consecuencia, nuevas cualidades y leyes que no son observables a niveles de organización más inferiores. La vida, y más concretamente la vida humana, es el milagro más grande y hermoso de nuestro mundo. En ella ha culminado de manera portentosa la complejidad natural de composición, estructura y función con una precisión tan fina, una adaptabilidad tan vasta y una perfección tan consumada que sobrepasa todas las maravillas de la moderna tecnología. ¡Basta comparar el vuelo del águila con el del “Concorde”!

Desde un punto de vista mecanicista, la vida es un equilibrio dinámico abierto e inestable de infinidad de reacciones fisicoquímicas sabiamente reguladas y controladas que se acoplan y concatenan en perfecto orden y armonía. En concreto, los organismos vivos están constantemente sintetizando y destruyendo sus proteínas, proceso este último en el que juegan un papel fundamental la ubicuitina –la molécula que da “el beso de la muerte”– y los proteosomas –los vaciaderos de desguace–. Este descubrimiento –realizado en 1980 por el científico estadounidense ROSE y los israelíes CIECHANOVER y HERSHKO– ha sido avalado este año con la concesión a estos investigadores del premio Nobel de Química.

Hasta tal punto es el delicadísimo equilibrio fisicoquímico de los organismos característico de la vida que su alteración es causa de malestar y enfermedad, y su interrupción la más segura evidencia de la muerte. Estos trastornos del equilibrio fisicoquímico de la vida afectan no sólo a la salud del cuerpo sino a la de la mente. Estamos ya en el umbral de una época en que la neuropsicofarmacología, apoyada en bases científicas muy sólidas, está suministrando medicamentos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central y pueden remediar hasta cierto grado los desequilibrios y enfermedades de la mente, así como los dolores y angustias del alma, si es que puede hablarse en sentido estricto del alma en términos fisicoquímicos. El Diccionario de la Academia define a la mente como “potencia intelectual del alma”, y a ésta como “sustancia espiritual e inmortal, capaz de entender, querer y sentir que informa al cuerpo humano y constituye con él la esencia del hombre”.

Por ser el dinamismo condición inseparable de la vida, los seres vivos han de consumir continuamente energía fisiológica y nutrientes para crecer, multiplicarse y realizar sus múltiples actividades vitales, entre ellas y por lo que ahora más específicamente nos concierne, las funciones propias de la mente y del corazón. Los organismos vivos son máquinas biológicas perfectas que en nada contradicen los principios de la termodinámica. Su fuente más remota de energía es la fusión nuclear que tiene lugar en el Sol, y la más inmediata, la bellísima luz que éste envía a la Tierra en cantidades ingentes, a razón de unos 100 W por metro cuadrado, es decir, casi un trillón de vatios en total, que con singular eficiencia planetaria capta y transforma en electricidad la clorofila del

mundo vegetal para energizar en último término a su costa el vulgar fosfato de la tierra, la más simple, eficaz y polifacética de las herramientas químicas de la bioenergética. Sorprendentemente, uno de los átomos de oxígeno del dióxido de carbono que espiramos en la respiración procede del anión óxido removido del ortofosfato durante su energización a metafosfato. Todo lo hace y todo lo puede esta insólita energía química vital cuantizada, esta moneda energética universal del mundo vivo, de sólo 1/3 eV de energía por cuanto, verdadera maravilla de la biotecnología, desde ionizar reversiblemente el agua, bombear iones contracorriente y desalar y depurar aguas residuales hasta fabricar moléculas, producir luz y electricidad, transmitir mensajes, cumplir órdenes, contraer músculos, ganar olimpiadas y erigir pirámides y torres.

Cada ser humano –y somos 6.000 millones los que poblamos la Tierra– consume lo que una bombilla de 100 W gracias a los alimentos que respira –medio kilo de pan seco al día– y así energiza del orden de 10 kg de fosfato para vivir y actuar; por ejemplo, para que un adulto bien fornido suba rampas arriba a lo alto de la Giralda cada cuarto de hora durante un día. En condiciones normales, casi una cuarta parte de esta energía es utilizada por las llamadas bombas de Na^+ - K^+ para el transporte de estos iones a través de las membranas celulares. Algunas células, como las cerebrales, y también las renales, gastan hasta tres cuartas partes de su energía de fosfato en el bombeo de los iones Na^+ y K^+ para mantener el gradiente electroquímico y el potencial de membrana, esencial para la transmisión del impulso nervioso como potencial de acción, según nos acaba de describir con datos de última hora el nuevo académico. ¡Qué simplicidad y qué complejidad!

Impresiona constatar que el número de iones que pasa en un segundo por un solo conducto iónico de la membrana de la neurona equivale a lo que sería el paso de toda la población humana por un solo puesto de control, y que la humanidad purifica diariamente por vía biológica merced a la energía del fosfato y al ingenio de sus riñones hacia un billón de litros de agua, es decir, 1 km³. ¿Somos conscientes los científicos, son conscientes nuestras autoridades de la potencialidad y eficiencia de la naturaleza y del mundo vivo, de que las Biociencias ya están aquí y de que nos encontramos a las puertas de la Biotecnología? Al mundo moderno lo mueve ante todo, más incluso que las riquezas naturales y el dinero, que ya es decir, la potente, aunque frágil, escrutadora e innovadora mente humana, y esperemos con confianza que también su ferviente y no menos potente corazón. Andalucía debe aprestarse cada vez más, siguiendo las enseñanzas de sabios como el rey Alfonso y de santos como la madre Angelita, a usar bien su mente y mejor aún su corazón.

Sabemos que las células procariótica y eucariótica y la célula nerviosa son el principio y el fin de la gran aventura de la Biología, pero todavía no sabemos con certeza científica si la mente está gobernada en último término por leyes que superan a las fisicoquímicas propias de la materia y de la materia viva, ni si hay una espiritualidad sobre la materialidad o ni siquiera una neuroinformática o una neurofilosofía sobre la neurofisiología. La semana pasada los científicos estadounidenses AXEL y BURK han sido galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina por haber revelado los secretos biológicos del olfato, el más enigmático de nuestros sentidos durante mucho

tiempo y el de mayor capacidad evocadora. Estos investigadores descubrieron en 1991 la existencia de una familia de unos 1.000 genes codificantes de las proteínas receptoras olfativas que permiten mediante señales eléctricas reconocer y memorizar en el cerebro hacia 10.000 olores. Por otro lado, una vez secuenciado el genoma humano ha resultado que su número de genes es relativamente bajo (hacia 25.000), comparado, por ejemplo, con el del ratón y de la planta emblemática *Arabidopsis thaliana* (hacia 30.000), un gusano (hacia 20.000), la mosca del vinagre (hacia 15.000) o la levadura de cerveza (hacia 5.000). Datos preliminares indican que la diferencia entre el hombre y el chimpancé es de tan sólo el 1,3 %. De nuevo ¡qué simplicidad y qué complejidad!

Sujeta a las imperiosas leyes que han marcado su rumbo, la evolución física, química y biológica inició su fabulosa y penosa andadura hace miles de millones de años con la formidable explosión que dio origen al Universo hasta culminar tras tantas vicisitudes hace decenas de miles de años con la aparición en nuestro planeta del prodigioso cerebro del *Homo sapiens sapiens*, tan fantásticamente prodigioso que ha sido capaz en buena medida de desentrañar en principio los sucesivos eventos de tan inefable y maravillosa historia. Nada hay, en efecto, que sepamos más admirable sobre la superficie de nuestro planeta que la mente humana, salvo quizás su alma; ni siquiera las demás glorias de que están llenos el Cielo y la Tierra.

En sentido etimológico, milagro viene de “miraculum”, cosa admirable, y milagroso es todo cuanto ha acontecido desde la Creación del Universo hasta la de la inteligencia, la conciencia y la mente del hombre, lo que quiera o quienquiera que haya sido su Autor, esa inconcebiblemente grandiosa primera y última incógnita tan evidente como escondida. Desde los clásicos griegos sabemos que “la admiración y la duda son el principio de la sabiduría”. Decía UNAMUNO que “los que no creen en los milagros no se han percatado de que es milagroso todo, absolutamente todo, lo que ocurre” y otro insigne escritor vasco, Pío BAROJA, dejó escrito en su novela *El árbol de la ciencia*: “Se puede decir que en la naturaleza no hay milagros, pero también se puede decir que todo es milagro”.

Personalmente creo con sincera honestidad científica que, si hemos sido agraciados tan generosamente con el admirable don de la mente, estamos no sólo obligados a hacer libre y responsablemente el mejor uso de nuestras facultades mentales, sino que tenemos el deber educativo y moral de proclamar ante toda la sociedad humana las verdades de la naturaleza y del hombre a medida que vayan siendo conquistadas y constatadas, así como de denunciar sin contemplaciones todas las falacias y cortar de raíz, con caridad pero sin pusilanimidad, cualquier brote de fanatismo y de maldad.

LA MENTE Y EL UNIVERSO

En el umbral del tercer milenio –magnífico libro editado por el Comité de Expertos de Expo-92 de Sevilla– el ilustre bioquímico Severo OCHOA, que fue su presidente y a quien me unió una estrecha y profunda amistad, dejó escrita como colofón la siguiente frase llena de contenido científico y filosófico: “La mente humana siempre busca el

origen del Universo". En una de las últimas entrevistas que le hicieron, don Severo aseveró con nobleza que le gustaría que le recordasen, más que como investigador, como hombre tolerante y bueno. La muerte de Carmen, su mujer, y de Xavier ZUBIRI, su íntimo amigo de la madurez y la vejez, le hicieron sentir un enorme vacío espiritual y valorar el amor y la bondad por encima de todo.

Tanto OCHOA como ZUBIRI fueron fervientes admiradores del inquisitivo explorador de la anatomía microscópica del cerebro don Santiago RAMÓN Y CAJAL, que ya había escrito con su contundente estilo: "Quién no se preocupa de la constitución del Universo y de los problemas de la vida y de la muerte, no pasa de ser un cuadrúmano con pretensiones". De don Santiago es también la siguiente enjundiosa frase: "Al sabio solamente le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto: el de estudiar sus portentosas obras, para con ellas conocerle, amarle y reverenciarle" ¡Cuánto han progresado nuestros conocimientos sobre el Universo y la vida, pero cuántos interrogantes todavía sobre el origen y significado de la Creación y el destino del hombre! Luz y oscuridad; todo y nada; principio y fin; temporalidad y eternidad; materia y espíritu; cuerpo y alma; corazón y mente; vida y muerte ¡qué enigmas y qué contradicciones!

Como ser racional y mortal, el hombre es consciente de que su vida terrenal es un viaje agri dulce sin retorno en una sola dirección, con numerosos altibajos y sin parada posible, que termina implacablemente con la muerte, la única puerta existente para entrar en la eternidad, si es que ésta efectivamente existe. La misma razón pide e impide al hombre creer en la inmortalidad del alma, tan ligada intelectualmente a la mente y al corazón. Entre ambas actitudes no hay conciliación posible, pero sí la hay entre la mente que piensa y duda y el corazón que cree y confía. El sabio histólogo descubridor de la neurona se enfrentó también con franqueza a estos dilemas concluyendo con rotundidad aragonesa: "Verdades tan trascendentales y decisivas como la existencia de Dios y la inmortalidad del alma debieran constituir, al modo de los axiomas matemáticos, indiscutibles postulados de la razón".

El poeta sevillano Gustavo Adolfo BÉCQUER, en quien alcanza el romanticismo español su más alto grado de innovación formal y de quien decía Antonio MACHADO, otro de los más grandes poetas sevillanos, que era "el ángel de la verdadera poesía", se preguntó a sí mismo muchas veces en sus rimas, poemas y leyendas sobre la chispa divina inflamada de amor que anida prisionera y dormida en el fondo del alma, como las notas del arpa en sus cuerdas. ¿De dónde nacen el amor y la poesía en el interior del hombre y a quién o a qué leyes, si las hay, obedecen? ¿Habrá siempre luz divina y poesía en la vida humana o estamos condenados a que nuestro destino sea in aeternum vana y vil materia, podredumbre y cieno? Como ángel que era de la verdadera poesía, BÉCQUER, su más pura esencia, lo sintió, entendió y expresó con insólita luminosidad y belleza:

Mientras la ciencia a descubrir no alcance
las fuentes de la vida...

Mientras la Humanidad, siempre avanzando,

no sepa a do camina...
Mientras haya un misterio para el hombre...
Mientras sintamos que se alegra el alma...
Mientras se lllore sin que el llanto acuda
a nublar la pupila...
Mientras el corazón y la cabeza
batallando prosigan...
Mientras haya esperanzas y recuerdos...
Mientras sentirse puedan en un beso
dos almas confundidas;
Mientras exista una mujer hermosa,
¡habrá poesía!

Es indudable que para el científicismo no hay más razón que la razón científica, pero como hombres no podemos sustraernos a otras verdades igualmente válidas, entre ellas, y muy por encima de todas, la razón moral. La Verdad y el Amor están profundamente enraizados en la mente y el corazón del hombre y son los pilares en que sustentan su fe los hombres lúcidos y de bien. Creer con confianza en el hombre, buscar sinceramente la verdad por encima de todo, incluso de las propias creencias, ideologías e intereses, y practicar el bien a ultranza, siguiendo la enseñanza de los sabios y el ejemplo de los santos, parecen ser las más seguras,preciadas y preciosas guías para que la inteligencia y la conciencia, la mente y el corazón no pierdan el norte y encuentren con libertad y sigan con esperanza el verdadero camino en la vida. Para el escritor Aldous HUXLEY, autor de *Un mundo feliz*, “el único progreso verdadero es el progreso en caridad”. Como el biólogo Julian –primer director de la UNESCO– y el fisiólogo y premio Nobel Andrew –ídolo de José López Barneo–, Aldous fue también nieto de Thomas HUXLEY, el principal defensor del darwinismo.

La fiabilidad incontestable de la ciencia, basada en hechos indiscutibles, ha puesto y seguirá poniendo punto final para bien de la humanidad a un sinnúmero de mitos, supersticiones y especulaciones. La ciencia es imparable y la civilización humana será cada vez más científica, pero el hombre será también cada vez más consciente de que ha de sacrificar su egoísmo, soberbia y codicia y de que no le basta con la ciencia a secas, a pesar de su enorme poderío y un sinfín de conquistas. Ya presagió el premio Nobel de Fisiología o Medicina CARREL en su famoso libro *La incógnita del hombre* que “la atención de la Humanidad debe volverse, de las máquinas y la materia inanimada, al cuerpo y al alma del hombre. Realmente el hombre está por encima de todas las cosas”.

¿ES CONSCIENTE EL UNIVERSO?

En nuestro Sistema solar, la vida sobre la Tierra depende de la luz del Sol y es impensable sin ella como motor y fuente de estímulos. Gracias a la luz del Sol vemos

y gracias a la luz del Sol vivimos. “Bendita sea la luz y El que nos la envía” era el comienzo de la oración que tras las tenebrosas penumbras de la noche entonaban al amanecer cada mañana entusiasmados y henchidos de buena esperanza los marineros que hacían la “Carrera de Indias”. Pero ¿es el Sol, que cumple a la perfección su tarea, consciente de que nuestra vida depende de manera tan absoluta de la luz que nos envía?

El gran físico y astrónomo GALILEO –descubridor de que la “Vía Láctea”, nuestra galaxia, se resolvía al ser examinada con el telescopio en miríadas de estrellas indistinguibles entre sí a simple vista y de que Júpiter era un sistema planetario en miniatura– quedó tan impresionado por haber realizado estos descubrimientos cósmicos que escribió extasiado: “Doy infinitas gracias a Dios por haber sido tan generoso conmigo y haberme elegido como primer testigo de estas maravillas escondidas en la oscuridad durante siglos”. En otra ocasión comentó con gracia y desenfado: “El Sol, a cuyo alrededor giran tantos planetas, todos dependientes de él, no se olvida de madurar un racimo de uvas, como si no tuviera otra cosa que hacer en el Universo”.

Pero nosotros, hombres del siglo XXI, que creemos que ya casi conocemos las leyes fisicoquímicas que gobiernan no sólo el Universo y la naturaleza, sino el cuerpo y la mente ¿qué pensamos de nuestros astros y de sus capacidades y cometidos? ¿Es el Sol consciente, y como tal responsable, de que los movimientos de los planetas de su Sistema solar dependen de él? ¿Sabe el Sol que las plantas de la Tierra crecen, florecen y fructifican y que nosotros vemos, nos emocionamos, recreamos y vivimos gracias a su luz? ¿Y qué pensamos nosotros de nosotros mismos? ¿Son conscientes, y a partir de cuándo, la luz, las partículas, los átomos, iones, moléculas, células, tejidos y órganos de lo que tan prodigiosamente hacen y de cómo, gracias a ellos y a las leyes a que están sometidos, funciona nuestro cerebro? ¿A qué niveles biológicos puede hablarse de inteligencia y de conciencia? Según el diccionario de la Academia, inteligente es el “que tiene capacidad de entender y comprender” y consciente, el que “siente, piensa, quiere y obra con conocimiento de lo que hace”.

Para NEWTON –el genial matemático descubridor de la constante de la gravitación universal y el primero en demostrar la composición de la luz blanca y su posible función energética– era razonable pensar que el Universo nació programado en forma de partículas que después evolucionaron siguiendo las leyes impuestas por el Creador hasta dar lugar a lo que hoy es en su conjunto el Universo. En su *Principia Mathematica* presentó una nueva visión comprensible y revolucionaria del Universo, cuya estructuración material y capacidad de evolución concibió en toda su grandeza sobre la base de corpúsculos elementales, entre los que, adelantándose en varios siglos a la evidencia experimental, incluyó los de la luz, hoy llamados fotones: “It seems probable to me that God in the beginning formed matter in solid, massy, hard, impenetrable, movable particles, of such sizes and figures and in such proportion to space, as most conduced to the end for which He formed them...”.

Para el también genial matemático y filósofo LEIBNIZ, “lo que pone el colmo a la belleza y a la perfección de las obras divinas es que el Universo marcha sin cesar hacia un orden de cosas más completo”. Sigue teniendo indiscutible vigencia la reflexión de

KANT –ejemplo admirable de la capacidad racional de la mente y de una conducta moral insobornable– en su *Crítica de la razón práctica*: “Dos cosas llenan mi espíritu con un sentimiento siempre creciente y nuevo de admiración y temor, en tanto la más seria reflexión se concentra en ellos: el cielo estrellado sobre mi cabeza y la ley moral en mi conciencia”.

En una de sus últimas y más entrañables películas, *Limelight*, que él mismo escribió y dirigió al final de su vida, Charles CHAPLIN, uno de los cómicos más enternecedores y críticos de todos los tiempos, reflexionó sobre los enigmas del corazón y de la mente, como también lo hacemos hoy nosotros después de escuchar el provocador discurso de López Barneo. Calvero, el domador de tigres, leones y elefantes, que en su edad madura acaba amaestrando pulgas, consuela a la joven y bella Thereza, la abatida bailarina imaginativamente inválida que quiere quitarse la vida, con este hermoso pensamiento: “Human consciousness is the miracle of all existente; more important than anything in the whole Universe”. Al final de la película la mente del inteligente y experimentado payaso Calvero, ya próximo a expirar y a quién la agradecida y dulce Thereza ha entregado espontánea y plenamente su corazón enamorado, confía en el poder omnisciente que nos ha dado el ser y cavila con perplejidad: “the heart and the mind, what an enigma”!

ELECTROFISIOLOGÍA Y ELECTROQUÍMICA

La teoría del fisiólogo italiano GALVANI sobre la electricidad animal, a la que se ha referido nuestro conferenciante, fue derrocada pocos años más tarde por su admirador y compatriota VOLTA al demostrar a finales del siglo XVIII con su famosa pila que la producción de la corriente eléctrica se debe a una reacción química entre metales y no precisa de tejidos animales. La electrofisiología había sido aparentemente derrotada por la electroquímica, y el vitalismo sufría supuestamente una de sus primeras severas derrotas, seguida poco después por la de la síntesis de un compuesto orgánico, la urea, por simple calentamiento de una sal. La electricidad irrumpía inmediatamente con tremendo ímpetu en las ciencias fisicoquímicas y tecnológicas y, a más largo plazo, en las ciencias biológicas. La fotoelectrolisis del agua y la fotofosforilación en sentido lato, promovidas en último término por la luz solar, son las más importantes reacciones fisicoquímicas sobre nuestro planeta y las que mueven al mundo vivo. Por otra parte, el bombeo y paso de iones por los conductos de las membranas celulares y la transmisión eléctrica de los impulsos nerviosos constituyen el fundamento fisicoquímico de la mente, como acabamos de escuchar.

¡Qué paradoja! Desde principios del siglo XIX los químicos pudieron distinguir dos clases de sustancias que parecían diferir no sólo en su origen sino en algunas de sus propiedades fundamentales: las más estables, como el agua, o las sales, de origen mineral, compuestas por una gran variedad de elementos y las más lábiles, como las albúminas, los hidratos de carbono o las grasas, de origen vegetal o animal, compuestas principalmente por los bioelementos primordiales. BERZELIUS, el gran químico sueco

y patriarca de los químicos de esa época, las clasificó como sustancias inorgánicas y orgánicas, respectivamente. Dos siglos más tarde, los biofísicos, bioquímicos y neurofisiólogos constatan sorprendidos que nuestra mente funciona con energía de fosfato gracias al movimiento a través de unos conductos elaboradísimos en las membranas celulares de las sales más corrientes: Na, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻.

FARADAY, una de las figuras estelares de la ciencia, defendió con firme convicción que todas las fuerzas de la naturaleza tienen un mismo origen, aunque se manifiesten de distinta forma. El hecho de que la electricidad, el magnetismo y la luz pudieran interactuar hacía muy plausible esta interpretación. Para FARADAY –introdutor en la ciencia de nombres como ion, anión y catión, que hoy nos resultan tan familiares y que han constituido el meollo del discurso de nuestro nuevo académico–, así como para otros muchos científicos, entre ellos el gran biólogo PASTEUR, ir en pos de la Ciencia es esencialmente ir en pos de la Verdad. FARADAY vivió toda su vida en la creencia profunda de que en el Universo y en las leyes de la Ciencia subyace una unidad que tiene a Dios por causa: “The physical laws are the glimmerings we have of the second causes by which the One Great Cause works His wonders and governs the Earth”.

También para PLANCK, el padre de la teoría cuántica, la búsqueda de las leyes físicas del Universo constituyen el más sublime propósito de la vida del científico, concluyendo con énfasis: “Al científico creyente, Dios no le estorba en su trabajo sino que le ilumina en la oscuridad. Necesitamos tener fe. Es algo de lo que los científicos no podemos prescindir”. Efectivamente ¿quién gobierna científicamente el Universo y la vida, sino las constantes de Newton, Coulomb, Faraday, las de carga y masa del electrón, protón y neutrón, la de Planck, la velocidad de la luz y unas cuantas constantes más que se pueden contar con los dedos de las manos? Y lo que es lógicamente de más importancia y trascendencia todavía ¿quién las ideó e implantó al principio y con qué propósito, y qué hay detrás de tan insondable poder y tan inigualable gloria, de este saber omnisciente creador de la mente humana?

Enigma arcano es ciertamente la mente, pero enigma que empieza a ser desvelado de manera prodigiosa por el propio cerebro humano, el último eslabón de la larga e inimaginable cadena de estadios de la evolución biológica que tuvo su origen en el nacimiento del Universo; un órgano tan simple, complicado y perfecto como la vida misma, pero que sobrepasa a la propia biología y es único en su capacidad intelectual, sentimental y de acción. El Universo, la vida y la propia creatividad humana significan hasta límites insospechados de la fantasía el triunfo definitivo y heroico del orden sobre el caos, de la asociación caleidoscópica inteligente y progresiva de piezas preciosas, de la belleza y perfección en el diseño y funcionamiento de los más fascinantes tipos de mosaicos imaginables. Para el DANTE de *La Divina Comedia* el orden que reina en el Universo habla de su Creador. Sobre la unidad bioquímica, morfológica y fisiológica del cerebro humano como órgano pensante, sentiente y actuante surge la infinita variedad y riqueza de pensamientos, sentimientos y acciones en la mente y el corazón de todos los hombres que han sido, son y serán. ¡Qué poder divino el de la mente humana, que no sólo es capaz de desvelar y venerar los misterios del Universo, sino que ella misma es creadora, imaginativa y exploradora de horizontes nuevos!

CAJAL, OCHOA Y LA BIOLOGÍA ESPAÑOLA

López Barneo es ya, a pesar de su juventud, una figura destacada de la Biología española, concretamente en el campo de las Neurociencias, creado de la nada, como quien dice, a finales del siglo pasado por el genial histólogo español de recia personalidad y renombre universal RAMÓN Y CAJAL. La teoría celular conquistó precisamente su último reducto a finales del siglo XIX con la demostración por CAJAL en 1888 de que la “neurona” –nombre propuesto en 1891 para este tipo de célula por el anatomista alemán WALDEYER– es la base estructural y funcional del tejido nervioso. La confirmación de la neurona como la unidad fundamental de este evolucionado sistema constituyó un descubrimiento básico para la comprensión de la transmisión del impulso nervioso y supuso para CAJAL la consecución del premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906.

Voy a resaltar ahora algunos perfiles de la carrera de López Barneo en Fisiología refiriéndome de manera puntual al nacimiento y desarrollo de las Neurociencias y a la situación de la Biología en España cuando él comienza sus estudios de Bachillerato y Licenciatura y se incorpora al elenco de la Neurobiología. OCHOA, cuyos comentarios al respecto voy a seguir como referencia, mostró siempre desagrado por la intromisión de la política en la ciencia y un interés inusitado por las Neurociencias, no sólo por considerar a la mente como la quintaesencia de las ciencias físicoquímicas de la vida, sino como científico español que evaluó siempre a CAJAL como una de las figuras cumbres de la ciencia universal. Según cuenta su más fiel y cercano biógrafo, el escritor Marino GÓMEZ SANTOS, don Severo quiso rendir en la última etapa de su vida una visita de peregrino científico a Petilla de Aragón, la humilde y olvidada cuna de don Santiago, donde confesó a su cronista y acompañante: “Cajal y Goya, los dos españoles que he admirado más, han nacido en pueblos modestísimos. De cómo brotó su genio es algo que hay que atribuir a sus buenos genes, ya que ninguno fue estimulado por el ambiente”.

José López Barneo se licenció en Medicina e inició su carrera en electrofisiología en 1975, el mismo año en que yo tuve el honor de organizar en la Universidad de Sevilla el VI Congreso de Bioquímica que me encomendó la Sociedad Española de Bioquímica, fundada en 1963 en Santiago de Compostela. En la sesión de clausura del Congreso, el profesor OCHOA hizo un resumen de la historia de la Biología en España, que dividió en dos etapas, la cajaliana y la postcajaliana, para centrarse lógicamente en esta segunda que fue la que él vivió. OCHOA reconoció con admiración y gratitud que los biólogos españoles de su generación “derivamos directamente de Cajal y debemos nuestra trayectoria vital al impacto de su colosal labor y al estímulo y ejemplo de su extraordinaria personalidad. La etapa cajaliana se inicia en la segunda mitad del siglo pasado y termina con la muerte de don Santiago poco antes de la guerra civil. La labor de Santiago Ramón y Cajal y sus discípulos y colaboradores infunde a la biología española un vigor extraordinario y, por qué no decirlo, insospechado. Al llamar a esta era «cajaliana» no quiero decir que no hubiese más investigación que la de Cajal y su escuela, pero ésta domina el panorama científico español y trasciende con vigoroso

impacto mucho más allá de las fronteras de la Península Ibérica. Para mí, Cajal fue lucero y guía de todos los biólogos de estirpe hispana de la generación posterior, así como lo fue de muchos de su propia generación”.

“En los años veinte, la actividad científica española se concentraba, a mi juicio en demasía, en dos ciudades, casi podría decir dos capitales: Madrid y Barcelona. Madrid era la sede la Sociedad Española de Biología. A sus reuniones mensuales asistíamos mis compañeros y yo frecuentemente y en ellas fuimos espectadores del vigor y la pujanza y, sobre todo, de la originalidad de la neurofisiología española. La fisiología comenzaba entonces a surgir, la bioquímica apenas despuntaba... En 1936 se inicia un periodo de eclipse de la ciencia española que comienza con la guerra civil... La bioquímica, que apenas había iniciado su aparición en el ámbito científico español cuando comenzó el eclipse, ... empezó a resurgir y desarrollarse en la España de la postguerra con la pujanza con que lo ha hecho en los últimos quince años...”.

“Un científico siempre lleva a cabo una labor de formación y entrenamiento de otros más jóvenes, que van a recoger la antorcha, la van a hacer brillar a su vez y también a transmitirla a sucesivas generaciones... No se puede enseñar a ser científico si no se hace ciencia... Al correr de los años la bioquímica en España fue creciendo en cantidad y, lo que es más importante, en calidad... Los jóvenes licenciados que recibían su entrenamiento básico en investigación en laboratorios como el del Sols, y algo más tarde en los de Losada, Rodríguez Villanueva, Vázquez y otros, marchaban a ampliar estudios en el extranjero con una sólida formación que los hacía aceptables en competencia libre con candidatos de otros países. Terminado su periodo de formación postdoctoral, estos jóvenes tenían la posibilidad de regresar a España *a trabajar*... y regresaban, aunque en ocasiones no les faltasen oportunidades de permanecer en el extranjero en centros de primera línea. Las posibilidades que estos jóvenes encontraban en el suelo patrio a su regreso eran, y aún lo son hoy, escasas, pero encontraban unos laboratorios en los que, con mayor o menor dificultad, podía hacerse ciencia de dimensión internacional. Allí encontraban comprensión y estímulo; en definitiva comenzaba a encontrarse en España una atmósfera, a la importancia de la cual me he referido tantas veces, que es tan esencial para la formación intelectual”...

Esta fue la situación que vivimos intensamente en los años 60 un plantel de biólogos españoles dedicados con el mayor entusiasmo al estudio de la vida en sus más variadas facetas en el Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de la madrileña calle de Velázquez, conocido como “el Cajal”. A mí me cupo entonces el honor de ser nombrado director del primer Instituto de Biología Celular que se fundó en España, constituido por las Secciones de Microbiología, que dirigía Julio R. Villanueva, la de Citología, de Gonzalo Giménez Martín, y la nuestra de Bioquímica y Fisiología Celular.

Esta fue también felizmente la España en la que López Barneo iba a iniciar su carrera científica en 1975, muy distinta de la que obligó a OCHOA a emigrar, primero a Europa y después a Estados Unidos. Habían pasado los tiempos en que, según opinaba CAJAL, “al carro de la cultura española le falta la rueda de la ciencia” y en que, según ORTEGA, nuestra patria necesitaba la revolución pacífica de la ciencia: “la revolución

de España consiste en hacer ciencia". López Barneo siguió en su carrera todos los pasos que habíamos seguido sus predecesores y que, como subrayaba OCHOA, son necesarios para formarse como docente e investigador y realizar ciencia de calidad, y a sus maestros y a su esfuerzo personal debe su brillante currículum como neurobiólogo, del que voy ahora a entresacar las facetas que mejor lo definen, su personalidad humana y científica y sus principales logros. Entre sus maestros en España yo destacaría a Diego MIR, en cuya cátedra de Sevilla se doctoró e inició sus estudios en Fisiología antes de marchar a París y a Estados Unidos para especializarse en electrofisiología y biofísica de las membranas celulares.

José López Barneo nace en la ciudad jienense de Torredonjimeno en 1952, el mismo año en que se crean, con unas decenas de alumnos, los Estudios de Ciencias Biológicas de Madrid y Barcelona –hoy ya son veintiséis Facultades en toda España– y en que yo inicio, tras mi licenciatura en Farmacia, mi carrera investigadora en Biología celular vegetal en el Instituto de Edafología y Biología Vegetal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas que dirigía en Madrid don José María ALBAREDA. Confiesa López Barneo al comienzo de su discurso con gratitud y reconocimiento que “su formación preuniversitaria se realizó en institutos de bachillerato técnico y universidades laborales, donde en paralelo a una enseñanza excelente de las materias troncales clásicas se nos proveía de una magnífica formación práctica en mecánica, electricidad y electrónica” y que “esta formación tecnológica fue de gran valor cuando tras obtener su plaza de profesor numerario de la Facultad de Medicina de Sevilla se propuso montar un grupo de investigación en biofísica de membranas y electrofisiología”. Y termina su confesión diciendo “mi educación en materias científico-técnicas posiblemente me ayudó también a comprender muy pronto que los avances en la patología médica y la terapéutica son sólo posibles desde fundamentos sólidos de química, física, matemáticas y biología”.

Me gustaría señalar aquí el paralelismo existente en algunos aspectos entre las inclinaciones y vivencias de López Barneo y de OCHOA durante sus estudios de bachillerato y facultad. La vocación biológica de Severo OCHOA fue clara y rotunda desde su adolescencia y nació precisamente en los colegios e institutos de Andalucía gracias al estímulo e influencia de sus primeros maestros, según él mismo nos relató en muy repetidas ocasiones. También en los colegios e institutos andaluces recibió OCHOA una educación y formación ejemplares y comenzaron a forjarse su carácter metódico y disciplinado, su personalidad sencilla y refinada y su hombría de bien. En su autobiografía *The pursuit of a hobby* dejó escrito OCHOA: “Después de asistir a un colegio privado durante algunos años, me incorporé al Instituto donde obtuve el grado de bachiller en 1921. Fue en los años últimos del Instituto cuando comencé a sentirme enormemente atraído por las ciencias naturales. En gran parte fue debido, estoy seguro, a la estimulante enseñanza de un joven y brillante profesor de química, Eduardo García Rodeja”.

“Durante un tiempo pensé estudiar ingeniería, pero por una parte yo tenía poco talento para las matemáticas y por otra me di cuenta de que lo que realmente me interesaba era la biología. Por esta razón me matriculé en la Facultad de Medicina de San

Carlos de Madrid en 1923. Nunca me pasó por la imaginación dedicarme a la práctica médica, pero en aquel momento, al menos en España, esta carrera proporcionaba el mejor acceso al estudio de la biología. Los descubrimientos del gran sabio español Santiago RAMÓN Y CAJAL me habían impresionado, y soñaba con tenerle como profesor de histología cuando entré en la Facultad después de un año preparatorio de estudios de física, química, biología y geología... Cuando comenzaba mi tercer año de carrera en la Facultad de Medicina, la decisión de dedicar mi vida a la investigación biológica era irrevocable... Pienso que si pudiera volver a empezar de nuevo sería otra vez bioquímico, pero comenzaría con química en vez de con medicina. Siempre me ha perjudicado la carencia de una preparación formal en química". Ello le llevó al final de su carrera de Medicina a tomar cursos de Química y Física con los mejores maestros en la Facultad de Ciencias de Madrid.

El año 1920 tuvo lugar un acontecimiento en la vida de OCHOA digno de ser reseñado. José María GARCÍA VALDECASAS, su inseparable amigo, había trasladado en 1920 su matrícula de Málaga a Sevilla e incitó a OCHOA, que ya el curso anterior se había examinado como alumno libre de cuarto curso en el Instituto de Oviedo, para que hiciera lo mismo. Esta fue curiosamente la causa de que también OCHOA se matriculara ese mismo año como alumno no oficial en el Instituto General y Técnico de Sevilla en las asignaturas de quinto curso, hecho revelado el año 2001 al descubrirse su expediente académico en el Instituto San Isidoro. No deja de ser paradójico que en la asignatura de Fisiología, materia en la que sería después galardonado con el premio Nobel, no figure calificación alguna ni en junio ni en septiembre (¿no presentado?). El Instituto San Isidoro, el más antiguo y emblemático de la ciudad del Betis, fue fundado en 1845 como Instituto Provincial de Sevilla por el poeta y académico Alberto LISTA, profesor y maestro de escritores, entre ellos BÉCQUER, y figura central de los ilustrados prerrománticos sevillanos. Yo mismo tuve el honor de estar matriculado en él por libre durante los cinco primeros años de la década de 1940 y con nostalgia he podido también tener ahora acceso a mi expediente, registrado igualmente con minuciosa meticulosidad.

Al inesperado hallazgo del expediente de Severo OCHOA en mayo de 2001, se sumó como novedad la visita de Arthur KORNBERG (1918-) –unido estrechamente a nuestro grupo de “Bioenergética del fosfato” por sus investigaciones actuales sobre los polifosfatos– para pronunciar una conferencia el día 21 de junio de 2001 en el Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja, es decir, ochenta y un años después de que su maestro se examinara esos mismos días del mes de junio de 1920 en la ciudad del Betis. Ambos científicos, que trabajaron juntos en Nueva York el año 1946, habían compartido el premio Nobel en 1959 por investigaciones independientes, aunque convergentes, sobre la síntesis de los ácidos ribonucleico (ARN) y desoxirribonucleico (ADN), realizadas en Estados Unidos en laboratorios muy distantes. Para recordar estos hechos me preocupé de que se dibujara y descubriera un azulejo conmemorativo en el atrio del Instituto San Isidoro. La leyenda de la cerámica trianera colocada al lado de la imagen del arzobispo enciclopedista y frente al texto de su *Laus Spaniae* reza así: *Severo Ochoa, premio Nobel de Fisiología o Medicina, estudió en este Instituto el*

año 1920. Arthur Kornberg, que compartió el premio con él, descubrió esta placa el 21 de junio de 2001.

KORNBERG, hijo de humildes emigrantes judíos de origen sefardí, fue el primer estudiante postdoctoral que en 1945 acudió al laboratorio de OCHOA con el propósito de aprender Enzimología, donde coincidió con GRISOLÍA. El apellido original de KORNBERG –antes de que su abuelo lo cambiara para no alistarse en el ejército austriaco– era CUÉLLAR, un nombre muy querido y familiar para los españoles. Como su maestro y como nuestro joven académico, KORNBERG fue consciente de que era imposible profundizar en algunas cuestiones bioquímicas sin una sólida formación fisicoquímica: “Durante los seis meses que intenté aprender enzimología con OCHOA me di cuenta de que poseía una gran falta de conocimientos en química orgánica y química física, por lo que decidí matricularme en los cursos de verano que ofrecía la Universidad de Columbia”.

Es importante también mencionar en esta ocasión que, por sugerencia de su maestro Juan NEGRÍN, catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid, Severo OCHOA, recién casado con Carmen GARCÍA COBIÁN, había marchado en 1932 como becario postdoctoral al Instituto Nacional de Investigación Médica de Londres, dirigido por el fisiólogo-farmacólogo Sir Henry DALE, donde estuvo dos años. Sir Henry estudiaba entonces el descubrimiento realizado en 1921 por el farmacólogo germano-norteamericano Otto LOEWI de que la estimulación eléctrica del nervio vago liberaba en el corazón de la rana una sustancia química que interviene en la transmisión del impulso nervioso. LOEWI emigraría en 1940 a Estados Unidos, donde fue nombrado profesor de investigación del College of Medicine de la Universidad de Nueva York. En su autobiografía OCHOA comenta con entusiasmo que tuvo la fortuna de presenciar la demostración de DALE y sus colaboradores de la liberación de acetilcolina –una sustancia que el mismo DALE había aislado anteriormente– en el ganglio superior cervical perfundido de un perro mediante la estimulación de las fibras del nervio simpático cervical. LOEWI y DALE compartirían en 1936 el premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos sobre la transmisión química del impulso nervioso. Curiosamente, OCHOA fue catedrático del Departamento de Farmacología de la Universidad de Nueva York desde 1946 a 1954, en que ocupó su cargo de jefe del Departamento de Bioquímica.

López Barneo se doctora en 1978, bajo la dirección del profesor Diego MIR, en la misma Facultad de Medicina de Sevilla en que había alcanzado en 1975 el grado de licenciado, consiguiendo ambos grados con premio extraordinario, aparte de ser distinguido con el premio “Fin de Carrera”. Como becario postdoctoral marcha a París en 1979 para trabajar durante un periodo de nueve meses en electrofisiología neuronal con el doctor Alain BERTHOZ. En París conoce al doctor argentino Rodolfo LLINÁS, que le aconseja trasladarse a la Universidad de Pensilvania en Filadelfia para adentrarse en el estudio profundo de la biofísica de membranas y canales iónicos con el doctor Clay ARMSTRONG. Fruto de su trabajo con ARMSTRONG entre 1980 y 1982 fue la publicación de un artículo en el *Journal of General Physiology* sobre la respuesta despolarizadora de las células paratiroides de rata a cationes divalentes, donde se

postula la existencia de receptores de calcio extracelular, y de otro en *Science* sobre el requerimiento de iones de calcio extracelulares en la regulación de los canales iónicos de potasio.

Durante su estancia postdoctoral en Estados Unidos, López Barneo conoció al profesor Erwin NEHER con el que colabora en la actualidad en la puesta en marcha de un espacio europeo de investigación en Neurociencias. El biofísico alemán Erwin NEHER compartió en 1991 el premio Nobel de Fisiología o Medicina con el fisiólogo de la misma nacionalidad Bert SAKMANN por el desarrollo en la década de los setenta de la técnica denominada de “patch-clamp”, que permite registrar el paso de iones por un solo conducto de la membrana celular; ambos científicos consideraron este problema como “one of the most urgent problems in membrane biophysics”. La contribución de NEHER y SAKMANN ha significado una revolución en el campo de la Biología celular y ha contribuido a la comprensión de los mecanismos que subyacen bajo diversas enfermedades, como la fibrosis quística, la epilepsia, varias enfermedades vasovasculares y desórdenes neuromusculares, así como al diseño de drogas que actúan específicamente sobre los canales iónicos.

Después de ser nombrado profesor adjunto de Fisiología de la Universidad de Sevilla en 1982, López Barneo marcha como profesor visitante en 1983 a la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York para colaborar durante seis meses con su admirado y buen amigo Roberto LLINÁS en electrofisiología neuronal con el propósito de acercarse al objetivo último de la neurobiología del conocimiento del cerebro y de la mente humana. De vuelta a España es nombrado en 1986 catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de Sevilla, donde ejerce como director del Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de 1986 a 1998. Durante los años 1991 y 92 es profesor visitante en la Universidad de Stanford en Palo Alto, California, y en 1995 de la Universidad de Minnesota. Este mismo año es nombrado miembro de la “Academia Europea”, en la sección de “Physiology and Medicine”, y en el año 2000 de la “European Molecular Biology Organization”.

Entre su abundante y sobresaliente labor científica, publicada en más de un centenar de artículos en revistas y libros de difusión internacional y presentada en numerosos seminarios, conferencias y congresos, destacan sus descubrimientos de la existencia de canales iónicos de potasio regulados por oxígeno en células quimio-receptoras del cuerpo carotídeo, así como de canales de calcio regulados por oxígeno en el músculo liso arterial y de su importancia en la regulación del tono vascular, publicados en *Science* y en los *Proceedings* de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, respectivamente. Recordemos finalmente sus relevantes trabajos sobre un nuevo método de tratamiento del Parkinson experimental en ratas basado en el autotrasplante intracerebral de agregados celulares secretores de dopamina del cuerpo carotídeo, que apareció publicado en 1998 en *Neuron*.

Desde 1999 el profesor López Barneo es coordinador general de investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los resultados de sus relevantes trabajos han merecido la distinción de ser objeto de revisiones en *Trends in Neurosciences* y *Annual Review of Physiology*. Su renombre científico se ha visto además acentuado con el

nombramiento de Presidente de la Sociedad Española de Neurociencias (1993-1997) y de miembro del "Editorial Board" de revistas del prestigio de *Physiological Reviews*, *Journal of Physiology* (London), *European Journal of Physiology*, *Primary Sensory Neuron* y varias otras. Entre los premios y distinciones que ha recibido el doctor López Barneo por la meritoria labor científica y académica desarrollada merecen destacarse los de investigación científica y técnica Rey Juan Carlos I (1993), investigación Rey Jaime I (1998) e investigación básica de la Fundación Lilly (2003), así como la Medalla de Andalucía (1994).

ACUAPORINAS, CONDUCTOS IÓNICOS, SENSORES Y RECEPTORES

En su discurso, nuestro conferenciante se ha referido a los canales de las membranas biológicas, que permiten el transporte rápido, selectivo y regulado de iones, pequeños solutos y agua a través de dichas membranas. Estos conductos se encuentran en todas las células vivas y son responsables de muchas funciones celulares críticas, como la transmisión de señales neuronales, contracción muscular, función cardíaca, reabsorción de agua en los riñones, toma de agua en las raíces de las plantas y respuesta al estrés osmótico en los microorganismos. El enorme progreso en nuestros conocimientos sobre la función de los conductos de las membranas que ha tenido lugar en la última década se ha debido en gran parte a descubrimientos fundamentales realizados por gran número de investigadores en relación con los conductos de iones y de agua que han hecho posible ver en acción a nivel atómico a estas máquinas de exquisito diseño molecular y celular.

Se da la feliz circunstancia de que en Octubre del año pasado se anunció que el premio Nobel de Química había sido concedido a los científicos norteamericanos Peter AGRE y Roderick MACKINNON por sus descubrimientos sobre el transporte del agua y de los iones a través de las membranas celulares. AGRE había descubierto y caracterizado el primer conducto de agua y MACKINNON, con quien López Barneo compartió varios periodos de su etapa postdoctoral en Estados Unidos, había elucidado la base estructural y mecánica del conducto de K^+ y descubierto la molécula "sensora" que controla su apertura y cierre. Hace sólo un mes otro grupo de científicos ha comunicado en la revista *Science* el importante descubrimiento de la arquitectura atómica del conducto de amoníaco.

En la presentación de los premios Nobel de Química de 2003 en el Salón de Conciertos de Estocolmo, el profesor Von HEIJNE, miembro de la Real Academia Sueca de Ciencias y del Comité Nobel, se dirigió a sus majestades los Reyes y a los asistentes con el siguiente discurso, que ahora transcribo fielmente resumido: "En tiempos de Alfred Nobel, las academias ilustradas solían entretener y educar al público con demostraciones de puertas abiertas que explicaban los últimos avances científicos. Esta tradición se ha ido perdiendo por desgracia. Vamos, pues, a revivir, aunque sólo sea por un momento, estas demostraciones públicas de la ciencia".

“La demostración que ahora tengo in mente es muy sencilla y sólo requiere algo que en cualquier caso es muy apropiado para una ceremonia de Premios Nobel: pensar. ¡Pero sólo exactamente durante cinco segundos! ¡Gracias! Reflexionemos brevemente sobre lo que ha ocurrido en cada uno de nosotros durante este cortísimo periodo de tiempo. Primero, un aumento repentino en la actividad del cerebro al empezar a preguntarnos de qué va todo esto. ¿Debería yo realmente ponerme a pensar en este momento de la ceremonia? Después, cascadas de señales nerviosas, cuando cada uno estaba realmente pensando, y finalmente vuelta al estado normal de reposo. Y todos estos actos mentales se han fundamentado en uno de los compuestos químicos más simples que se puede imaginar: sal común –iones de sodio, potasio y cloro– atravesando de un lado para otro las membranas de las células nerviosas y generando de este modo las señales que activan la mente. Y no mucha sal; una estimación aproximada indica que la cantidad de sal movilizada durante estos cinco segundos en cada uno de nosotros es sólo de unos pocos granos. ¡Solamente un puñado de sal para poner a pensar a todo el auditorio de un salón de conciertos!”.

“Y mientras toda esta actividad cerebral ha ocupado nuestras mentes, nuestros riñones han trabajado muy silenciosamente, como siempre lo hacen, reabsorbiendo agua de la orina a la sangre. Pero en este caso, los volúmenes de agua transportados por los riñones durante sólo cinco segundos son demasiado grandes como para resultar adecuados para realizar una demostración desde el podio”.

DESPEDIDA

Quisiera terminar mi discurso de contestación al de López Barneo felicitando efusivamente a José y Elizabeth, dos competentes científicos en la flor de la edad que, cuando piensan y razonan, saben relativamente bien cómo funcionan, en principio, bioquímica y fisiológicamente las neuronas de sus mentes. Pero Elizabeth y José son también dos enamorados que, sin entender cómo ni porqué, alejados del mundanal ruido y dejando sus cuidados entre las azucenas olvidados, saben abrir en soledad sus corazones con delicada ternura, como el alma y el esposo en el “Cántico espiritual” de San Juan de la Cruz, el místico poeta de los montes y riberas del Jaén de sus amores donde nace el Gran Río que aguas abajo da vida y viste de verdura a la soleada Baja Andalucía. Nadie como San Juan ha sabido describir con tal altura intelectual y tan espiritual hermosura las grandezas de la Creación y la antítesis de “saber no sabiendo” y de “entender no entendiendo”, “toda ciencia trascendiendo”.