

Las bases moleculares para el reconocimiento olfatorio

Rosalinda Guevara-Guzmán

El premio Nobel de Fisiología o Medicina 2004 fue otorgado a los doctores Richard Axel, de la Universidad de Columbia en New York y Linda Buck, quien labora en el Instituto "Howard Hughes" de Seattle en los Estados Unidos de Norteamérica.

Ambos investigadores trabajaron en forma conjunta hasta 1991, cuando Linda Buck era estudiante del postgrado dirigido por el profesor Axel. A partir de entonces y de manera independiente, continuaron haciendo valiosas aportaciones al conocimiento del sistema olfatorio, lo que los hizo acreedores a recibir este premio tan codiciado.

Hablar del sistema olfatorio y su importancia en la vida humana resulta muy atractivo. Es quizá la modalidad sensorial que nos produce la mayor cantidad de evocaciones. ¿Quién no recuerda los olores de las rosas y del mar? ¿O el olor de la vainilla y el de la tierra mojada?.

Los olores se agolpan en nuestra mente y nos transportan a nuestra infancia, a nuestra adolescencia, o quizás a sacudir una gaveta empolvada de olvido en lo más profundo de nuestra memoria.

Entender cómo funciona este sistema sensorial, nos da mayores elementos para comprender cómo funciona nuestra mente.

El sistema sensorial ha fascinado a numerosos filósofos, escritores y científicos que han hablado de él y lo han estudiado en la medida de sus posibilidades y percepciones.

Por ejemplo, en el campo de la literatura reciente, el tema de los olores y los aromas, dio sustento temático para que Suskind escribiera su novela "El Perfume". Pero pasando a hechos más concretos, a continuación paso a describir algunas etapas de la función del sistema olfatorio, haciendo énfasis en las aportaciones que hicieron los galardonados investigadores norteamericanos Buck y Axel, (1991).

Fueron ellos los que identificaron por primera vez, los genes que codifican a los receptores olfatorios, utilizando técnicas de biología molecular, lo que nos permite captar cómo funciona un receptor y por ende, entender cómo es transmitida al cerebro la información olfatoria para ser procesada.

Todo ello es lo que, finalmente, nos va a permitir hacer la discriminación de los olores.

El sistema olfatorio

Los seres vivos están sujetos a un continuo bombardeo de moléculas olorosas que son percibidas por estructuras especializadas llamadas receptores olfatorios. Entre otras cosas, estos receptores nos informan sobre la disponibilidad de alimentos, así como del placer o el peligro potencial asociado a su presencia.

En muchos mamíferos, el sentido del olfato desempeña un papel adicional: el de despertar algunas respuestas fisiológicas que modulan el comportamiento que tienen en relación con otros miembros de su misma especie.

Por ejemplo, el olfato en un mamífero recién nacido es factor decisivo para que localice la glándula mamaria de la madre, de modo que obtenga la leche y pueda sobrevivir.

Los receptores olfatorios son neuronas localizadas en un neuroepitelio especializado, situado en la parte posterior de la cavidad nasal (véase figura 1).

En el humano, la pérdida de esta modalidad, aunque no la percibimos como vital, puede afectar-nos en el sentido de que nos incapacita para deleitar una buena comida o percibir señales de peligro, como por ejemplo el humo proveniente de un incendio.

Pero... ¿cuántos olores somos capaces de detectar?

Cada individuo es capaz de reconocer hasta 10,000 diferentes olores.

En el caso de otras especies, de las llamadas macrosomáticas dentro de las cuales el perro es un buen ejemplo, el número de olores que pueden ser

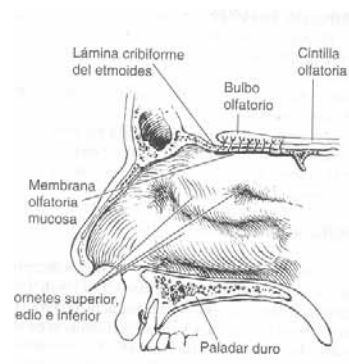


Figura 1. Representación esquemática de la ubicación de la mucosa olfatoria.

reconocidos se incrementa notablemente, ya que en estos animales el área del epitelio olfatorio es aproximadamente 40 veces mayor que la de los seres humanos (Kandel y cols., 2000).

La célula receptora olfatoria es una célula nerviosa bipolar (figura 2).

Desde su polo apical, cada neurona emite una sola dendrita orientada hacia una gran prominencia. Desde ella, salen entre 5 y 20 cilios que están dirigidos hacia la capa de moco que cubre el epitelio (Kandel y cols., 2000).

Del polo basal de cada neurona nace un solo axón, que atraviesa la lámina cribosa del hueso etmoides y llega al bulbo olfatorio. Ahí se realiza el primer contacto sináptico y, también desde este sitio, las señales son reenviadas a la corteza olfatoria, tal como se muestra en la figura 2.

El olfatorio fue el primero de los sistemas sensoriales cuyo código genético ya fue descifrado. Precisamente, Axel y Buck (1991), mediante la aplicación de técnicas de biología molecular, demostraron que el 3% de todos nuestros genes codifican a diferentes receptores olfatorios.

Estos investigadores clonaron y caracterizaron 18 diferentes miembros de una gran familia multigénica que se caracteriza por unirse a los receptores de la superficie celular y por atravesar la membrana siete veces.

A su vez, los receptores activan proteínas de señalamiento conocidas como proteínas G, que estimulan la formación de cAMP. La función de éste es la de activar a los canales iónicos y así se desencadena el proceso de despolarización a nivel del receptor olfatorio (Nakamura y Gold, 1987) (figura 3).

Desde los estudios pioneros de Doron Lancet (1993), del Instituto de Ciencias Weizmann y Randall R Reed (2000, 2004), de la Facultad de Medicina de John Hopkins, se había establecido que los receptores olfatorios se unen a las proteínas G para iniciar la cascada de eventos que resulta en la transmisión de señales eléctricas a lo largo de los axones olfatorios. Su destino final está en el sistema nervioso central.

Esta familia de genes, presente también en el hombre, es extraordinariamente diversa.

La estructura general de todos los receptores olfatorios es similar. Todos tienen en común algunas secuencias de aminoácidos. Cada una de ellas es única, es decir, cada gen se expresa en una sola célula receptora (figura 4).

Al llegar a este punto, los laureados se hicieron varias preguntas: ¿cómo funcionan los receptores?

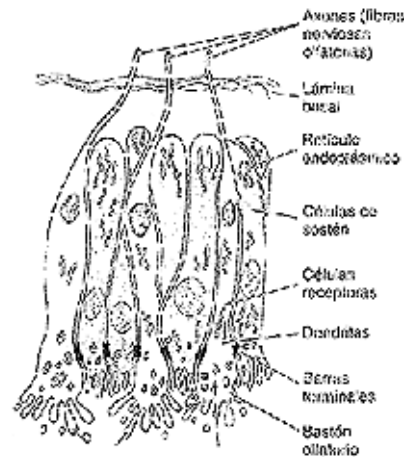


Figura 2. Estructura de la mucosa olfatoria.

¿Cómo es que los animales reconocen los olores? Y ¿qué hace el cerebro para identificar ese olor?

Es asombroso que el 3% de todos nuestros genes, estén dedicados a la detección de olores.

La enorme cantidad de información genética presente en esta modalidad sensorial, sería el reflejo de su importante papel funcional en la reproducción y la sobrevivencia de muchas especies, incluida la especie humana.

El tamaño y la impresionante diversidad de esta

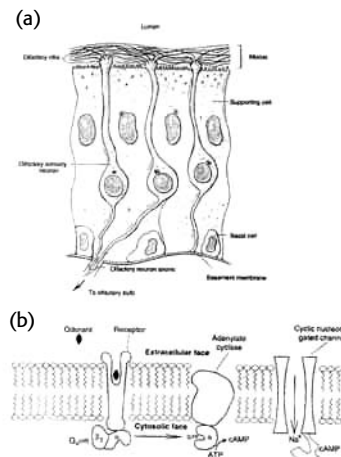


Figura 3. (a) Se muestra el epitelio olfatorio, donde va a ocurrir el proceso de transducción. (b) se esquematiza el proceso de transducción, la molécula olorosa se une a un sitio específico del receptor olfatorio, con la consiguiente activación de la proteína G_s(olf), con el incremento de AMPc, lo que origina que se abran los canales catiónicos, para finalmente generar las señales eléctricas que se transmitirán al bulbo olfatorio y alcanzarán a la corteza olfatoria.

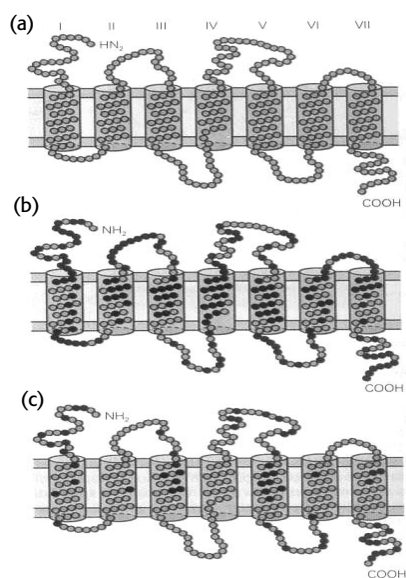


Figura 4. Se muestra la secuencia de aminoácidos. (a) Un receptor típico (I 15), con su configuración probable en la membrana y sus siete dominios hidrófobos que se extienden sobre la membrana. Cada círculo representa un aminoácido. (b) y (c). Diferentes receptores olfatorios, los círculos negros indican aminoácidos distintos.

familia de receptores están destinados, sin duda, a llevar a cabo la discriminación de una amplia variedad de sustancias olorosas de tamaños, formas y grupos funcionales variados.

Es posible que varios receptores sean activados por una parte de la estructura química de la partícula

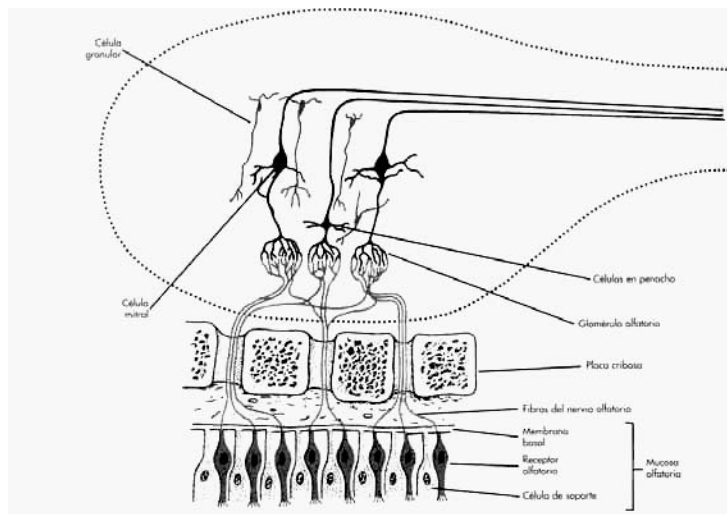


Figura 5. Inicio de la vía olfatoria mostrando los receptores olfatorios, sus proyecciones hacia el bulbo olfatorio y sus sinapsis en los glomérulos, con la células principales mitrales y en penacho. Observe que las células granulares actúan como interneuronas y establecen sinapsis dendrodendríticas con las células mitrales.

olorosa y que un olor determinado se asocie con algunos grupos químicos que activarían a un receptor específico para ese olor.

El cerebro, por lo tanto, debe determinar la combinación precisa de receptores activados por un olor particular.

Este hecho nos permite entender, por ejemplo, por qué somos capaces de diferenciar el olor de los jazmines del olor del pan recién hecho (Shykind y cols., 2004).

El profesor Axel (1995, 2004) junto con los investigadores Andrew Chess, John Ngai y Robert Vassar observaron que en los mamíferos, cada uno de los 1000 receptores es expresado en el 0.1% de las neuronas.

En los peces que tienen 100 receptores, cada receptor se encuentra en el 1% de las neuronas.

En colaboración con Catherine Dulac, el profesor Axel, amplificando pequeñas partes de DNA, clonó los genes de los receptores olfatorios que son expresados en cada neurona olfatoria.

Ambos investigadores obtuvieron cientos de diferentes genes de los receptores olfatorios. Así, llegaron a la conclusión de que cada una de las neuronas olfatorias expresa un solo receptor.

Este hecho nos permite explicar por qué el cerebro es capaz de identificar al receptor activado por un olor específico, sabiendo qué neurona está disparando la señal eléctrica.

El cerebro, por lo tanto, está utilizando patrones espaciales, es decir que cada neurona olfatoria activada tiene una representación en el cerebro (Wang y cols., 1998; Shykind y cols., 2004).

Por lo tanto, cuando los receptores se exponen a un olor particular, ello resulta en una activación específica de ciertas células en el cerebro.

Este mecanismo es compartido por otras modalidades sensoriales.

Una vez que los receptores olfatorios responden a un olor específico, las señales se transmiten por los axones olfatorios.

Aproximadamente 10 millones de axones van a formar el nervio olfatorio que se dirige hacia el sistema nervioso. Hace el primer relevo en el bulbo olfatorio.

A este nivel, los axones en grupos de 10,000, convergen en ciertas estructuras llamadas “glomérulos olfatorios” y hacen contactos sinápticos con la dendrita principal de las células mitrales o empenachadas del bulbo olfatorio (véase figura 5).

Las observaciones de Axel y Vassar, los llevaron

a concluir que aproximadamente existe el mismo número de glomérulos que de receptores. Es decir, casi una relación de 1:1.

Estos hechos fueron apoyados por los resultados electrofisiológicos de Gordon Shepherd (1985, 1994) y sus colegas de la Universidad de Yale, quienes demostraron que, olores diferentes producen patrones diferentes de actividad en la corteza olfatoria.

Es más, el grupo del Dr. Kensaku Mori (1992), demostró que es desde el nivel de los glomérulos donde se da la especificidad de las respuestas. Es decir, que cada glomérulo es activado por un olor

Más aún, John S Kauer (1991) de la Universidad de Tufts, utilizando colorantes sensibles a voltaje, demostró que áreas específicas del bulbo olfatorio respondían a olores específicos.

Estos resultados nos están diciendo que un mismo olor va a producir el mismo tipo de respuesta en los individuos de la misma especie.

Si un grupo de mujeres es puesto en contacto con un olor, *v.gr.* olor a jazmines, todas ellas dirán que el olor es de jazmines.

¡Qué fascinante resulta este hallazgo!

Siempre se había negado la especificidad de los axones olfatorios para llevar la información al cerebro. Sin embargo, estos resultados apoyan de manera indiscutible la especificidad de esta modalidad sensorial y la equiparan con otras modalidades, tales como la visual y la auditiva.

Aunque no está completamente aclarado cómo identifica el cerebro un olor, se deduce que es de particular importancia el contenido biológico del mismo.

La reacción que un sujeto tenga ante el olor a peligro no será la misma si el contenido biológico es de olor al sexo opuesto.

Esto último será más evidente en aquellos animales en los que dicho olor juega un papel importante en la conservación de la especie.

En el caso de la especie humana, quedarían pendientes las respuestas a las preguntas: ¿el reconocimiento de un olor es consciente o inconsciente?, ¿en qué medida nuestra conducta es influida por la percepción de un olor? Cuando estamos en contacto con el olor de un individuo de nuestra especie, pero de otro género ¿por qué a veces respondemos con agrado y en otras ocasiones con rechazo a ese olor?, ¿fue consciente o inconsciente nuestra conducta?.

Es indiscutible que aún queda mucho por saber, particularmente sobre esta modalidad sensorial, y en

general sobre cómo funciona el sistema nervioso, pero las grandes aportaciones que estos investigadores hicieron al conocimiento son de indiscutible valor.

No se percibe remoto el día en que, utilizando las técnicas de biología molecular, podamos hacer cambios en la genética de la especie humana.

¡Ojalá que la sabiduría hermanada con la prudencia nos lleve por buenos derroteros y no sirva para nuestra propia destrucción. ■

Agradecimientos

La autora agradece al Dr. Ayax I. Ochoa Romo por sus comentarios al manuscrito y a DGAPA, proyectos: IN200502, IX231304.

Referencias

- Axel R. Mammals can recognize thousands of odors, some of which prompt powerful responses. Recent experiments illuminate how the nose and brain may perceive scents, *Scientific American*, 273, 1-7, 1995.
- Buck, L, Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition, *Cell*, 65, 175-187, 1991.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. Principios de Neurociencia. Mc Graw- Hill Interamericana, 625-647, 2000.
- Kauer, J.S. Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate olfactory pathway, *Trends in Neurosciences*, 14, 79-85, 1991.
- Lancet, D., Sadovsky, E., Seidemann, E. Probability model for molecular recognition in biological receptor repertoires : significance to the olfactory system, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, 3715-3719, 1993.
- Mori, K., Mataga, N., Imamura, K. Differential specificities of single mitral cells in rabbit olfactory bulb for a homologous series of fatty acid odor molecules, *J. Neurophysiol*, 67, 786-789, 1992
- Nakamura, T, Gold, G.H. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia, *Nature*, 325, 442-444, 1987.
- Reed, R.R. Signaling pathways in odorant detection, *Neuron*, 8, 205-209, 1992.
- Reed, R.R. Regulating olfactory receptor expression: controlling globally, acting locally, *Nat. Neurosci*, 3, 638-639, 2000
- Reed, R.R. After the holy grail; establishing a molecular basis for mammalian olfaction, *Cell*, 116, 329-336, 2004.
- Shepherd, G.M. Are there labeled lines in the olfactory pathway? En, Taste, Olfaction and the Central Nervous System (New York: The Rockefeller University Press) p. 307-321, 1985.
- Shepherd, G.M. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron, *Neuron*, 13, 771-790, 1994.
- Shykind, B.M., Rohani, S.C., O'Donnell S., Nemes, A., Mendelsohn, M., Sun, Y., Axel, R. Gene switching and the stability of odorant receptor gene choice, *Cell*, 117, 801-815, 2004.
- Vassar, R., Ngai, J., Axel, R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium, *Cell*, 74, 309-318, 1993.
- Wang, F., Nemes, A., Mendelshon M., Axel R. Odorants receptors govern the formation of a precise topographic map, *Cell*, 93, 47-60, 1998.