CAPÍTULO 18: TRANSMISIÓN SINÁPTICA

Introducción

El número de conexiones entre neuronas es inmenso, pero estas básicamente se realizan de dos formas: mediante **transmisión eléctrica** y sobre todo, mediante **transmisión química.**

Comunicación entre neuronas: Las sinapsis

Las **sinapsis** son los contactos funcionales entre células nerviosas o entre neuronas y células efectoras, como las células secretoras glandulares o las fibras musculares. A través de estos contactos funcionales, las neuronas se comunican entre si y con otras células no nerviosas para transmitir información. Gracias a las sinapsis, las neuronas se activan, se inhiben o experimentan modulaciones de su actividad. En las **sinapsis químicas**, la comunicación entre células se lleva a cabo mediante la liberación de un **neurotransmisor** desde los **terminales o botones presinápticos**. La membrana celular de estos botones terminales es la **membrana presináptica** y las neuronas que liberan estas sustancias se denominan **neuronas presinápticas** que son las que transmiten la información a otras neuronas. Las neuronas que reciben información son las **neuronas postinápticas** y sus membranas, **membranas postsinápticas**. Las neuronas postsinápticas pueden convertirse en neuronas presinápticas si transmiten información a otras. El espacio extracelular que separa físicamente a las dos neuronas que establecen contacto se denomina **espacio o hendidura sináptica**. (Fig. 18.1)

En las **sinapsis eléctricas**, las dos células entran en estrecho contacto, de forma que los canales iónicos de sus membranas presináptica y postsináptica se juntan y permiten el paso de iones y otras moléculas pequeñas de una célula a otra. Las zonas en contacto se llaman **uniones hendidas** (Fig. 18.2) En estas, los cambios eléctricos que se producen en una célula originan cambios eléctricos de forma casi instantánea en la otra, pues las corrientes iónicas fluyen fácilmente a través de las uniones hendidas. En la mayoría de las sinapsis eléctricas puede haber un flujo bidireccional de la información, de forma que los cambios eléctricos que se producen en cualquiera de ellas afecta a la otra. En otros casos, la información es transmitida en una dirección, por lo que los cambios eléctricos que se producen en una influyen a la otra, pero no a la inversa. En las sinapsis eléctricas las membranas celulares permanecen unidas por proteínas que constituyen los canales iónicos. Una ventaja de las sinapsis eléctricas es que no hay retraso en la transmisión de la información, lo que permite la sincronización de la actividad de diversas neuronas. No obstante, las sinapsis eléctricas no

sufren modificaciones de sus señales en respuesta a eventos que incidan sobre ellas.

Las sinapsis químicas

La transmisión de información en las sinapsis químicas tiene lugar gracias a la liberación de neurotransmisores desde los terminales o botones presinápticos. Estas sustancias se encuentran almacenadas en las **vesículas sinápticas** de los botones terminales. Normalmente, en el sitio donde se produce la liberación, las vesículas sinápticas se disponen muy agrupadas cerca de la membrana presináptica, constituyendo las denominadas **zonas activas**. Cuando los neurotransmisores son liberados, se difunden a través del espacio o hendidura sináptica e interaccionan con proteínas específicas situadas en la membrana postsináptica que reciben el nombre de **receptores postsinápticos** (Fig. 18. 1) Se cree que su función es que una zona especializada relacionada con los fenómenos que se desencadenan en la célula postsináptica tras la activación del receptor correspondiente.

Mecanismos de la Transmisión Sináptica química

En la transmisión sináptica química tienen lugar 4 procesos. (Fig. 18.3)

1. Para que un neurotransmisor pueda ser liberado desde los botones terminales, es fundamental que la neurona disponga de los mecanismos que permiten su **síntesis y almacenamiento** en las vesículas sinápticas. En algunos casos, la síntesis del neurotransmisor se realiza en el soma neuronal desde donde es transportado hasta los botones terminales recorriendo todo el axón. En otros casos, el paso final de su síntesis o su síntesis completa se lleva a cabo en los propios botones terminales. En este proceso de síntesis y almacenamiento no se desaprovecha ningún recurso, ya que la neurona es capaz de reutilizar los neurotransmisores liberados anteriormente o los productos resultantes de la degradación de esos neurotransmisores. En otros casos, las moléculas intactas de los neurotransmisores liberados son devueltas al botón terminal para ser almacenadas y poder ser utilizadas de nuevo.

2. **Liberación del neurotransmisor**, para que se produzca esta liberación es fundamental que el potencial de acción llegue a los terminales presinápticos, éste presenta, al igual que el axón, canales dependientes del voltaje, pero en este caso, los canales dejan pasar iones de Calcio (Ca^{2+}). Cuando el potencial de acción alcanza los botones terminales se produce la despolarización de la membrana terminal y la apertura de los canales de Ca^{2+}. Los iones Ca^{2+} pasan al interior del terminal empujado por el gradiente electroquímico, al estar mas concentrado en el exterior celular y presentar en el interior un exceso de cargas negativas. Los iones Ca^{2+} facilitan la unión de las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor con la

membrana presináptica. Así, las vesículas sinápticas se aproximan a la membrana del terminal, se fusionan con ella, se abren y liberan su contenido en la hendidura sináptica. (Cuadro 18.1) Se ha comprobado que el calcio facilita la unión de las vesículas sinápticas a las zonas densas de la membrana presináptica y ello conduce a la fusión de las vesículas con la membrana del terminal. Aunque no existe un total acuerdo, hay numerosos datos en la literatura que indican que el neurotransmisor que se libera a la hendidura sináptica es el neurotransmisor que está presente en las vesículas.

3. **Interacción del neurotransmisor con sus receptores** en la membrana postsináptica. Una vez que ha sido liberado, el neurotransmisor se difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica, uniéndose a los **receptores postsinápticos** (proteínas de la membrana postsináptica). La unión entre los neurotransmisores y sus receptores es específica, ya que existen receptores diferentes para cada uno de los neurotransmisores. Estas uniones producen la activación del receptor, lo que a su vez puede originar diferentes efectos en la neurona postsináptica; uno de ellos es producir cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica, como consecuencia de la apertura de canales iónicos; éstos se abren en respuesta a los neurotransmisores; se ha comprobado que los **canales iónicos controlados por neurotransmisores** no se ven afectados por los cambios en el voltaje de la membrana, sino que responde sólo cuando el neurotransmisor se une a sus receptores. Ambos tipos de canales se caracterizan por abrirse de un modo *todo o nada*.

4. Finalmente se produce la **inactivación del neurotransmisor** que hace que la transmisión sináptica finalice. Existen 2 mecanismos: **1.La inactivación enzimática**, llevada a cabo por enzimas específicas que degradan o metabolizan cada neurotransmisor, descomponiéndolo en sus elementos básicos que no son capaces por sí mismo de activar al receptor. **2. La recaptación**, este mecanismo es llevado a cabo por **proteínas transportadoras** insertadas en la membrana del propio botón terminal que libera el neurotransmisor. A través de este mecanismo parte del neurotransmisor liberado a la hendidura sináptica es transportado al interior del botón terminal para ser reutilizado. Existen proteínas transportadoras específicas para cada neurotransmisor. Para el adecuado funcionamiento de estas proteínas se necesita la presencia de iones Na^+ dado que los neurotransmisores son transportados al interior del botón terminal junto con los iones Na^+, gracias al gradiente de concentración que empuja a estos iones a través de la membrana neuronal. La dopamina, la noradrenalina y la serotonina son eliminados de la hendidura sináptica mediante recaptación.

Clases de Sinapsis Químicas

Teniendo en cuenta las diferentes zonas de las neuronas que transmiten y reciben información, tenemos:

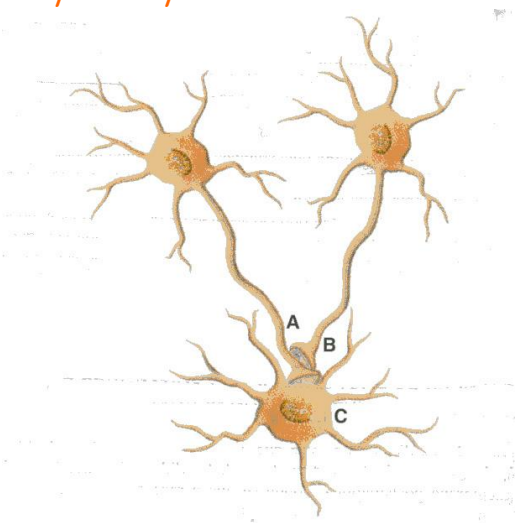
1. **Sinapsis axodendríticas** aquellas que se establecen entre el axón de una neurona y las dendritas de otras. Son las más comunes en el SN.
2. **Sinapsis axosomáticas** aquellas que establecen el contacto sináptico entre los axones de una neurona y el soma o cuerpo neuronal de otras.
3. **Sinapsis dedrodendríticas** se establecen entre las dendritas de una neurona y las dendritas de otra.
4. **Sinapsis axoaxónicas** se establecen entre los botones terminales de diferentes neuronas. (Fig. 18.4)

Según la morfología, (Fig. 18.5 y 18.6) pueden distinguirse dos tipos de sinapsis químicas:

1. **Sinapsis tipo I** producen la activación de la neurona postsináptica y constituyen fundamentalmente los contactos que se establecen entre botones terminales de una neurona y la dendritas de otras (Sinapsis axodendríticas). Se caracterizan por mostrar vesículas esféricas de unos 40nm de diámetro, una hendidura sináptica amplia y una agrupación densa de material a lo largo de las membranas pre y postsinápicas.
2. **Sinapsis tipo II** producen inactivación de la neurona postsináptica constituyendo principalmente los contactos que se establecen sobre los cuerpos neuronales (sinapsis axosomáticas). Las vesículas tienen formas variadas (más aplanadas) y sus medidas están entre 25nm y 50 nm.

La diferencia mas importante entre estos dos tipos es la morfología de las vesículas sinápticas. Se piensa que esta diferente morfología puede estar relacionada con el tipo de neurotransmisor liberado. (tipo I: Excitadores como glutamato o acelcolina; tipo II: inhibidores como GABA o glicina).

Sinapsis axoaxónicas: Inhibición y facilitación presináptica



En algunas ocasiones un terminal presináptico establece sinapsis sobre un segundo terminal presináptico. Con frecuencia estas interacciones ejercen un efecto inhibidor de la actividad de este segundo terminal a nivel presináptico, este tipo de interacciones reciben el nombre de **inhibiciones presinápticas.** Si se activa sólo el terminal "A" se produce una despolarización de la membrana de la neurona "C". Si se activa sólo el terminal "B" no se produce ningún tipo de cambio de potencial en esa neurona. Por el contrario, si se activan simultáneamente los

2 terminales, se observa que la magnitud de la despolarización producida en la neurona "C" es más pequeña que la producida en respuesta a la activación del terminal "A". Este fenómeno constituye la **inhibición presináptica**, además ésta máxima cuando el terminal "B" se estimula sólo unos pocos milisegundos antes que el terminal "A". Normalmente el terminal "B" libera un neurotransmisor que ejerce un efecto inhibidor sobre el terminal "A", disminuyendo la cantidad de neurotransmisor liberado por ese terminal y la consiguiente atenuación del efecto que produce en la neurona postsináptica.

El fenómeno contrario, la **facilitación presináptica** se produce cuando el terminal "B" ejerce un efecto facilitador sobre el terminal "A", de forma que aumenta la entrada de iones de Ca^{2+} al terminal. Ello se traduce en la liberación de una mayor cantidad de neurotransmisor y una potenciación del efecto que el terminal "A" produce sobre la neurona postsináptica. (Resumen Pág. 771)

Potenciales Postsinápticos excitadores e inhibidores. La integración neural

La unión entre los neurotransmisores a los receptores específicos produce la activación de los receptores que a su vez pueden producir diferentes efectos en la neurona postsináptica, entre los que se encuentra la apertura de canales iónicos con el consiguiente cambio en la permeabilidad de la membrana a los diferentes iones.

La apertura de los canales iónicos permite el paso de corrientes iónicas a través de la membrana, produciendo cambios en el potencial de la membrana postsináptica denominados **potenciales postsinápticos**, pudiendo ser de diferente naturaleza: **1. Potenciales excitadores postsinápticos (PEP)** cuando se produce una despolarización, es decir, cuando el potencial de la membrana se vuelve menos negativo (+ positivo). Por ello se dice que los neurotransmisores que producen este tipo de cambios de potencial de membrana son excitadores y son liberados en **sinapsis excitadoras**. Los PEP aumentan la probabilidad de que se produzca un potencial de acción. **2. Potenciales inhibidores postsinápticos (PIP)**, cuando se produce una hiperpolarización, es decir, cuando el potencial de la membrana postsináptica se vuelve más negativo. Los neurotransmisores que producen este tipo de cambios del potencial de membrana ejercen un efecto inhibidor y son liberados en **sinapsis inhibidoras**. Los PIP disminuyen la probabilidad de producirse un potencial de acción.

El que se produzca un PEP o PIP en la membrana postsináptica depende del tipo de canales iónicos que se abren en repuesta a la activación del receptor. Si la unión del neurotransmisor a sus receptores desencadena la apertura de canales para iones Na^{+} o iones Ca^{2+}, los potenciales serán despolarizacines, PEP de la membrana, puesto que estos cationes son

empujados al interior celular por el gradiente electroquímico. Pero si los canales iónicos permiten el paso de los iones K^+ o iones Cl^-, se producirán hiperpolarizaciones, PIP de la membrana, al aumentar la diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular, debido a que el gradiente electroquímico origina, en un caso, la salida de iones K^+ y, en el otro, la entrada de iones Cl^-. Por ello, un mismo neurotransmisor puede producir PEP o PIP dependiendo de los receptores a los que se une y de los canales iónicos que se abran.

Receptores ionotrópicos son los canales iónicos controlados por neurotransmisores en los que la activación del receptor conlleva la apertura directa del canal. **Receptores metabotrópicos** son los que la activación del receptor pone en marcha una serie de mecanismos que pueden abrir canales iónicos de forma indirecta mediante cambios bioquímicos en el metabolismo intracelular de la neurona postsináptica. Sus efectos están mediados por unas proteínas insertadas en la membrana celular denominadas **proteínas G**; éstas activan el metabolismo celular desencadenando una serie de reacciones bioquímicas en las que se producen moléculas mediadoras que reciben el nombre de **segundos mensajeros** (el primero es el neurotransmisor). Uno de los segundos mensajeros más conocidos es el AMPc (adenosín monofosfato cíclico) pero hay otros muchos (Cuadro 18.2). Así, los neurotransmisores pueden causar cambios en el potencial de membrana de las neuronas postsinápticas bien mediante receptores ionotrópicos, abriendo canales directamente o mediante receptores metabotrópicos, cuya activación desencadena la producción de sistemas de segundos mensajeros que, entre otras cosas, pueden abrir los canales iónicos directamente (Fig. 18.8). Existen también **receptores presinápticos**, también llamados **autorreceptores**, que igualmente están asociados a proteínas G, estos están en el terminal presináptico. La unión de los neurotransmisores a estos receptores se realiza después de que los neurotransmisores hayan actuado sobre la neurona postsináptica. La unión del neurotransmisor a sus receptores presinápticos activa, a través de las proteínas G, al AMPc, el cual, mediante una seria de cambios bioquímicos en la neurona presináptica interrumpe o inhibe la síntesis del neurotransmisor. (Fig. 18.8)

Los potenciales postsinápticos individuales son demasiado pequeños para producir un efecto apreciable sobre la neurona y sólo aumentan o disminuyen la probabilidad de que se produzca un potencial de acción. Sin embargo, cuando muchas de estas señales eléctricas tienen lugar en la membrana postsináptica, pueden producir cambios en el potencial de acción. (Fig.18.9) Los potenciales de acción se generan en el **cono axónico**, ésta región presenta el umbral de excitación más bajo para la generación de potenciales de acción, debido a que en esta parte existe una alta concentración de canales de Na^+ y K^+ dependientes del voltaje respecto a

otras zonas como el soma o las dendritas. Las zonas de la membrana que corresponden a dendritas y soma celular son no excitables, ya que no son capaces de generar potenciales de acción.

Los potenciales postsinápticos son **potenciales locales**, **graduados** o **decrecientes**, porque su magnitud disminuye gradualmente, según se alejan del punto en el que se originan. Este tipo de potenciales se propagan de forma pasiva según las propiedades del cable. Aunque su magnitud vaya disminuyendo según se propagan por la membrana el soma y las dendritas, muchos de estos potenciales locales alcanzan finalmente el cono axónico, produciéndose un proceso de integración de todas las señales (excitadoras y/o inhibidoras) denominado **integración neural**. En el cono axónico la neurona integra toda la información recibida de otras neuronas para emitir o no una respuesta. Si la neurona responde, se genera un potencial de acción en el cono axónico que será conducido hasta los botones terminales, desencadenando la liberación de un neurotransmisor y la consiguiente transmisión de la información a otras neuronas. Si la neurona no responde, no dispara un potencial de acción, es que su potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado o se ha despolarizado lo suficiente para alcanzar el umbral de excitación.

La integración neural consiste en un **proceso de sumación** de todos los potenciales locales que alcanzan el cono axónico, es decir, tanto de potenciales excitadores postsinápticos (PEP) como de potenciales inhibidores postsinápticos (PIP). Los PEPs despolarizan la membrana, llevan la membrana por encima del potencial de reposo, mientras que los PIPs hiperpolarizan la membrana, llevan la membrana por debajo del potencial de reposo (Fig. 18.9B). Cuando se activan al mismo tiempo las sinapsis excitadoras se producen de forma simultánea PEPs en diferentes partes del árbol dendrítico. Estos PEPs son conducidos de forma pasiva hasta el cono axónico. Si se registran cambios de voltaje aparece una despolarización global de unos pocos milivoltios cuya magnitud es superior a cualquiera de los PEPs por separado. Este hecho se debe a que las despolarizaciones han sufrido un proceso de sumación. Supongamos ahora que las sinapsis excitadoras siguen activas generando sucesivos PEPs antes de que los primeros hayan desaparecido. En este caso también se produce un proceso de sumación, de forma que cuando se generan PIPs sucesivos estos se suman, dando como resultado una magnitud de despolarización mayor que puede alcanzar el umbral de excitación y disparar un potencial de acción. El proceso de sumación tiene lugar simultáneamente en el plano espacial y en el plano temporal. Es decir, se produce una sumación de todos los potenciales locales que llegan al mismo lugar, **sumación espacial** y al mismo tiempo, **sumación temporal**, como es bastante habitual en el SN.

La <u>activación de sinapsis inhibidoras</u> origina PIPs, es decir, hiperpolarizaciones de la membrana postsináptica que también son

conducidos de forma pasiva hasta el cono axónico. Estos potenciales locales también disminuyen con la distancia pero pueden todavía mantener una cierta magnitud cuando alcanzan el cono axónico. Los PIPs y los PEPs son sumados cuando llegan al mismo tiempo y al mismo lugar en un proceso de sumación temporal y espacial, de forma que cuanto mayor sea la magnitud de la hiperpolarización resultante de la suma, más hiperpolarizado permanecerá el potencial de membrana del cono axónico, con lo que no podrá disparar el potencial de acción. La activación de sipnasis inhibidoras y excitadoras, el proceso de sumación temporal y espacial afectará tanto a los PEPs como a los PIPs, de forma que se sumarán los cambios de potencial de membrana del mismo signo y se restaran los cambios del signo contrario, así los efectos despolarizantes de los PEPs se oponen a los efectos hiperpolarizantes de los PIPs. Si el resultado hace que el potencial de membrana del cono axónico quede por debajo del umbral de excitación, no se generará potencial de acción, pero si a pesar de la presencia de hiperpolarizaciones, el resultado es una despolarización suficiente para que se produzca un potencial de acción, este se dará. De tal forma que el resultado neto del proceso de sumación de todas las señales locales del cono axónico es el que determinará si se producirá o no el disparo del potencial de acción.

Se organiza así, ya que si los potenciales de acción se dieran a lo largo de las dendritas, los impulsos nerviosos irían en diferentes direcciones y podrían darse colisiones entre ellos. Por ello, si existe una zona concreta especializada en la integración de todas las señales, esa región puede responder de forma conjunta a las señales excitadoras e inhibidoras de una manera coherente. Algunas zonas de las membranas de las dendritas tienen agrupaciones de canales sensibles al voltaje en determinados puntos de sus membranas pudiendo generar potenciales de acción. Cuando en estos puntos se produce una despolarización suficiente, la membrana genera un pequeño potencial que sirve como amplificador de la pequeña despolarización resultante de la suma de los potenciales postsinápticos de todas las dendritas. Estos potenciales de acción dendríticos se generan en sitios estratégicos de neuronas con árboles grandes, para asegurar que la información transmitida a través de estas sinapsis ejerce un efecto significativo en la respuesta neuronal. (Resumen Pág.779)

Neurotransmisores y neuromoduladores (Cuadro 18.3)

Hay neurotransmisores que abren canales iónicos directamente porque los receptores a los que se unen llevan asociado un canal iónico. Otros se unen a receptores ligados a proteínas G, a éstos últimos también se les llama **neuromoduladores** porque *modulan* la eficacia de los potenciales postsinápticos producidos en los receptores asociados a canales iónicos.

Éstos no producen directamente potenciales postsinápticos, sin embargo son capaces de regular la mayor o menor actividad de otros canales iónicos abiertos por neurotransmisores unidos a receptores ligados a canales. La modulación de la actividad neural se realiza activando las proteínas G de los receptores a los que se unen. Ello produce una serie de reacciones bioquímicas que pueden conducir indirectamente a la apertura o el cierre de canales iónicos de otros receptores controlados por neurotransmisores. En consecuencia, todos los neurotransmisores que actúen sobre neuronas postsinápticas mediante receptores metabotrópicos deben considerarse neuromoduladores.

Con frecuencia, un mismo neurotransmisor puede actuar como neurotransmisor en una sinapsis, si se une a receptores con canales iónicos asociados, y neuromodulador en otras, si se une a receptores ligados a proteínas G. Este distinto mecanismo explica que haya diferencias respecto al tiempo de inicio de las acciones de neurotransmisores y neuromoduladores. Los neurotransmisores tienen efectos rápidos (10-100msg) y los neuromoduladores lentos (minutos u horas).

Morfológicamente, las vesículas que contienen neurotransmisores o neuromoduladores son también diferentes. Los botones terminales de neurotransmisores presentan vesículas pequeñas de 50nm de diámetro. Los neuromoduladores tienen vesículas grandes y esféricas de unos 120nm de diámetro. Hay botones terminales donde coexisten dos o más neurotransmisores y uno de ellos se comporta como neurotransmisor y el otro como neuromodulador.

Clases de neurotransmisores y neuromoduladores

Existen cuatro grandes clases de neurotransmisores que difieren entre sí por sus propiedades químicas y sus efectos.

1. **Acetilcolina**. Se encuentra tanto en el SNC como en el SNP, es el neurotransmisor de la unión neuro - muscular (sinapsis entre neuronas y fibras musculares) de las sinapsis que se establecen en los ganglios del SN autónomo, tanto del SN simpático como del parasimpático, así como de las sinapsis del parasimpático con sus células diana. Se sintetiza en mayor cantidad en algunos núcleos del encéfalo anterior como los *núcleos septales* y los *núcleos basales de Meynert*, desde donde se envían proyecciones a todo el encéfalo. (Fig. 18.10) Normalmente se comporta como un neurotransmisor excitador, pero también puede ejercer un efecto inhibidor. Ello depende de las proteínas receptoras a las que se une esta sustancia en la membrana postsináptica. Los receptores a los que se une la acetilcolina se denominan **colinérgicos**, existiendo dos subtipos, **muscarínicos** y los receptores **nicotínicos**, a ellos se unen de forma selectiva, dos sustancias químicas que se encuentran en la naturaleza, en la *Amanita Muscaria* y la nicotina en la *planta del tabaco*. La estructura molecular de estos

receptores se conoce gracias al aislamiento, identificación y caracterización de los receptores colinérgicos en la raya marina *Torpedo Marmarota*. La caracterización ha permitido averiguar que estos receptores están sustituidos por una proteína con cinco subunidades, que dispuestas convenientemente, forman el canal iónico que permite el paso de iones a través de la membrana. (Fig. 18.11)

2. **Aminas Biógenas**, se pueden distinguir dos subclases: **las catecolaminas** y **la serotonina**, que es una indolamina. **Las catecolaminas** son tres: la dopamina, la noradrenalina (o norepinefrina) y la adrenalina (o epinefrina). La **dopamina (DA)** se sintetiza fundamentalmente en los cuerpos neuronales del área tegmental ventral y de la sustancia negra, ambas situadas en el tronco del encéfalo. Desde estas regiones se envían proyecciones dopaminérgicas hacia diferentes partes del SN, principalmente hacia el encéfalo anterior (Fig. 18.12). La **noradrenalina (NA)** se sintetiza principalmente en el *locus coreulus*, situado en el tronco del encéfalo, desde donde parten proyecciones noradrenérgicas que se distribuyen ampliamente por todo el encéfalo (Fig. 18.13). La **adrenalina** se sintetiza a partir de la noradrenalina en los botones terminales de las neuronas y también es sintetizada en la medula adrenal. **La serotonina** o 5 – hidrositriptamina (**5-HT**) se sintetiza fundamentalmente en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo, desde donde se envían proyecciones serotoninérgicas que se distribuyen por diversas regiones del SNC y la medula espinal (Fig. 18.14) La mayoría de estos receptores son metabotrópicos.

Se piensa que las Aminas Biógenas desempeñan una importante función en la regulación de los estados afectivos y de la función cerebral. Los núcleos del rafe (núcleos serotoninérgicos) y el locus coreulus (núcleos noradrenérgico) forman parte del sistema activador ascendente, el cual participa en la excitabilidad de la corteza cerebral y del encéfalo en general. Hay numerosas sustancias psicoactivas que alteran los niveles de estas aminas o modifican la actividad de los receptores a los que se unen. Ej.: Drogas de abuso, fármacos,… Algunos antidepresivos actúan sobre vías noradrenérgicas y serotoninérgicas y que las drogas de abuso y los antipsícoticos afectan principalmente las vías dopaminérgicas. (dopamina en el tratamiento del parkinson).

3. **Aminoácidos transmisores** son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores del SN. Participan en la mayoría de las sinapsis del SN, a través de receptores ionotrópicos. Entre los excitadores se encuentran el **glutamato** y el **aspartato**, mientras que entre los inhibidores están el **ácido gamma – aminoburítico (GABA)** y la **glicina**. Desde un punto de vista clínico estos cuatro aminoácidos son muy parecidos y se sintetizan mediante diferentes reacciones a partir del glutamato. El glutamato y la glicina se obtienen a partir de la glucosa y otros precursores. En cuanto aminoácidos, el glutamato, el aspartato y la glicina participan en numerosas

funciones celulares, además de ser neurotransisores. Sólo el GABA es exclusivamente neurotransmisor. La activación de los receptores NMDA de glutamato parece desempeñar una importante función en la mediación de procesos relacionados con la memoria y la neurotoxicidad en el SN. (Cuadro 18.4)

4. **Neuropéptidos** Son neurotransmisores muy numerosos en el SN y se localizan en todos los circuitos nerviosos en mayor o menor grado. Se conocen al menos 50 tipos de neuropéptidos diferentes y se cree que se liberan en los contactos sinápticos que se establecen en el encéfalo. Su tamaño molecular es variable y están formados por cadenas de aminoácidos, cuya composición oscila entre 3 y 40 aminoácidos. Las funciones son variadas Ej.: participan en la ingesta de comida y bebida, comportamiento sexual, aprendizaje y memoria, respuestas a situaciones estresantes y en el control del dolor. Un grupo importante esta constituido por hormonas del sistema neuroendocrino, y que además entre otras funciones actúan como neuromoduladores.

Muchos neuropéptidos coexisten en la misma neurona con otros neurotransmisores, al coexistir diferentes neurotransmisores en un mismo terminal nervioso, todas ellas pueden ser liberadas, aunque quizás en proporciones diferentes. En algunos terminales nerviosos se producen diferencias en la proporción en que un neurotransmisor es liberado; en algunos predomina más la liberación de un neurotransmisor, mientras que en otros terminales puede predominar la liberación de otro colocalizado con él.

Farmacología de la Sinapsis Química

La mayoría de las sustancias psicoactivas (drogas de abuso, ansiolíticos, etc.) ejercen sus efectos sobre el SN al afectar a alguno de los mecanismos de la transmisión sináptica química que tiene lugar entre neuronas.

En referencia a la **síntesis y almacenamiento** de los neurotransmisores, diversas sustancias químicas pueden afectar a estos dos procesos. La síntesis de los neurotransmisores se produce a través de sucesivas reacciones químicas, gracias a la acción de determinadas enzimas presentes en el interior de la neurona que actúan sobre una sustancia precursora. Ej: AMPT y L-DOPA. Existen otras sustancias químicas que bloquean la síntesis de otros neurotransmisores al inactivar las enzimas implicadas en esa síntesis.

Al proceso de síntesis también se puede afectar proporcionando a la neurona una mayor cantidad de sustancia precursora. Algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son sustancias precursoras de dopamina. Así que la administración de L-DOPA hace que la neurona sintetice mayores cantidades de dopamina en presencia de ciertas enzimas, lo que ayuda a controlar los síntomas de la enfermedad.

En otras ocasiones, los neurotransmisores son recaptados por el terminal presináptico para ser utilizados en una nueva liberación.

Otras sustancias afectan a los procesos de **liberación del neurotransmisor**, este proceso depende de la apertura de canales de Ca^{+2} en los terminales nerviosos. Todo aquello que interfiera en este proceso afectará a la comunicación nerviosa. Una forma de disminuir la efectividad del calcio es elevar las concentraciones extracelulares de magnesio o cobalto, que son iones que pueden competir con el calcio para entrar en la célula. Otras sustancias químicas pueden estimular la liberación del neurotransmisor, como por ejemplo el veneno de la araña (viuda negra).

Hay sustancias que actúan en los **receptores postsinápticos** se conocen numerosas sustancias que, al unirse a receptores específicos, impiden la unión del neurotransmisor y, por tanto, el efecto que éste produce. A este tipo de sustancias se les denomina **antagonistas**. Existen dos tipos de antagonismo: uno, denominado antagonismo irreversible, por el que la sustancia se une tan fuertemente al receptor que prácticamente llega a destruirlo y, otro, el antagonismo reversible, caracterizado porque la sustancia bloqueante se va separando del receptor según transcurre el tiempo. Por el contrario, las sustancias que se unen a los receptores imitando la acción del neurotransmisor reciben el nombre de **agonistas**. La muscarina y la nicotina son agonistas de los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina, respectivamente. Los términos agonista y antagonista pueden usarse para indicar si la sustancia ejerce un efecto facilitador o inhibidor de la acción del neurotransmisor. Ej.: si facilita la liberación se comportaría como un agonista y si impide la síntesis del mismo como un antagonista.

En lo que hace referencia a la **inactivación del neurotransmisor**, todas aquellas sustancias que afecten a las enzimas que participen en la degradación del neurotransmisor o que impiden que este sea recaptado adecuadamente por el terminal presináptico modifican la transmisión sináptica, potenciando el efecto de los neurotransmisores, dado que estos pueden activar sus receptores durante más tiempo. Diversos inhibidores de la acetilcolinesterasa son utilizados en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer para aumentar la actividad colinérgica ya que se ha comprobado que en esta enfermedad hay un déficit de acetilcolina.

Para el otro mecanismo de inactivación del neurotransmisor, recaptación, existen numerosas sustancias que bloquean la recaptación de dopamina, serotonina, noradrenalina. Este mecanismo es utilizado por muchos fármacos antidepresivos. Potencian la transmisión sináptica de estos neurotransmisores. También hay drogas de abuso, como la cocaína, cuyo modo de acción esta basado en el bloqueo de la recaptación de estos neurotransmisores. Si un neurotransmisor no es suficientemente recaptado, tendrá consecuencias sobre el nivel de síntesis del mismo.