

Neurotransmisores

La sinapsis es una estructura densa, red o rejilla presináptica, y las vesículas sinápticas se disponen en los huecos que les ofrece dicha rejilla.

Para el pasaje de los neurotransmisores participan las proteínas de transmembrana, tanto a nivel del extremo pre sináptico como post sináptico.

Los neurotransmisores son sustancias sintetizadas a nivel neuronal, donde se encuentran sus precursores y se liberan por despolarización pre sináptica a nivel del intersticio sináptico, actuando sobre los receptores post sinápticos específicos.

El mensajero al actuar sobre un receptor post sináptico específico desencadena cambios de la permeabilidad de la membrana y cambios de la actividad enzimática, participando los neuromediadores como el AMPc y el GMPc.

Los neuromediadores son transmisores químicos que aumentan las respuestas post sinápticas y se los ha denominado segundos mensajeros.

Los neuromoduladores son sustancias peptídicas que se originan fuera de la sinapsis y que modifican la excitabilidad neuronal, siendo algunos de ellos los neuropeptidos, la sustancia P, y las prostaglandinas.

Los neurotransmisores y neuromoduladores actúan como transmisores o propagadores de mensajes específicos o primeros mensajeros, que al activar al sistema transductor de la adenilato ciclasa membranar, activan al sistema amplificador que transforma al ATP o GTP en AMPc o GMPc o segundo mensajero, que al activar diversos componentes enzimáticos, dan origen a la respuesta celular.

Los neurotransmisores se pueden clasificar en colinérgicos, adrenérgicos depresores y estimulantes, derivados de la fenil alanina o derivados del triptofano.

Los colinérgicos son la acetil colina y el GABA.

Los adrenérgicos depresores son la noradrenalina, la dopamina y la serotonina.

Los adrenérgicos estimulantes son la fenil etil amina.

Los derivados de la fenilalanina son la fenil etil amina, la noradrenalina, la dopamina y la tiramina.

Los derivados del triptofano son la serotonina, la triptamina, la bufotenina, la dimetil triptamina y la N acetil serotonina.

El sistema colinérgico (ACo), se distribuye el 5% en el pirenóforo, el 25% en los axones y el 70% en los terminales pre sinápticos.

La acetil colina (ACo) almacenada en las vesículas es estable o ligada mientras que la recién sintetizada es lábil o disponible.

Al despolarizarse la membrana, entra Ca^{++} y Na^{+} , pasando la ACo a la hendidura sináptica.

La acetil colina se sintetiza merced a la colina acetil transferasa (CAT) y se inactiva a nivel de sus receptores post sinápticos por la acetil colinesterasa (ACoE) en colina y acetato.

Los receptores de la ACo son de dos tipos, nicotínicos o de respuesta rápida y muscarínicos, pre y post sinápticos, que actúan a largo plazo trabajando como segundos mensajeros y poniendo en marcha al sistema GTP – GMPc.

La ACo predomina en la neocorteza, el sistema límbico, la retina y el hipotálamo.

Proporciona la plasticidad para el aprendizaje y la memoria.

La colina acetil transferasa predomina en el estriado, en neocorteza e hipocampo.

Su disminución con la edad es responsable de las pérdidas de atención y memoria.

La ACo regula el ritmo circadiano vigilar–dormir y participa del aprendizaje y la memoria.

La secreción de monoaminas (NA y DA) e indolaminas (5HT) depende del sistema hipotálamo hipofisario.

Los receptores adrenérgicos conocidos son el alfa 1 para NA y AD, el alfa 2 para AD y NA, el beta 1 para AD, NA y DA, y el beta 2 para AD.

El sistema noradrenérgico está centrado en el locus coeruleus (LC) y subcerúleo (SC) siendo éstos sus principales núcleos de almacenaje.

Del LC parten dos haces de proyección ascendente, el haz noradrenérgico ventral (HNAV) y el haz noradrenérgico dorsal (HNAD).

La noradrenalina facilita la atención y la capacidad de aprendizaje.

El sistema dopaminérgico posee sus reservorios principales a nivel del locus niger (LN).

Los receptores dopaminérgicos se agrupan en dos subtipos, los D1 con alta afinidad agonista, que poseen una proteína (NS) de acople entre el receptor y la adenilato ciclase, incrementando la síntesis de AMPc, y los D2 de baja afinidad agonista, inhiben la adenil ciclase y disminuyen la síntesis de AMPc, presentando una proteína reguladora (NI).

El sistema dopaminérgico controla la motilidad voluntaria y las funciones cognitivas. Su aumento produce hiperactividad psicomotora e hiperactividad psíquica propia de la manía.

Favorece la secreción de prolactina y paratohormona, facilita el esfuerzo y la motivación para el aprendizaje.

Mientras el déficit de dopamina es responsable del Parkinson su exceso produce esquizofrenia. En deprimidos disminuye en forma secundaria a la disminución de NA.

La serotonina o 5 hidroxí triptamina posee sus reservorios y fuentes principales a nivel del núcleo dorsal del rafe (NRD) y del núcleo del rafe mediano (NRM).

Posee dos sgrupaciones de fibras ascendentes y una descendente. El haz procencefálico medioventral, el haz procencefálico mediodorsal, y el haz rafespinal.

La biosíntesis de serotonina disminuye con la adrenalectomía y aumenta con la administración de

glucocorticoides.

La serotonina favorece la consolidación y recuperación de la memoria. Al parecer la serotonina aumenta con la ansiedad, las fobias y el pánico.

La bufotenina o N dimetil serotonina es una amina secundaria con actividad psicotrópica.

Injectada por vía intravenosa produce despersonalización, alucinaciones visuales y alteraciones similares a la esquizofrenia.

El sistema de la mono amino oxidasa (MAO) es una enzima que se localiza en la membrana mitocondrial.

Cataboliza a la NA, DA y 5HT., y se clasifica en MAO A con sustrato en NA y 5HT y MAO B con sustrato en FEA.

El sistema aminoacidérgico está constituido por el principal sistema inhibitorio representado por el GABA y la glicina y por los sistemas estimulantes representados por los glutamatos y aspartatos.

El ácido gamma amino butírico (GABA) procede de la neocorteza inhibitoria 4S y 8S y del sistema estriopallidal (SEP).

Los receptores post sinápticos para el GABA son el GABA A que abriendo los ionóforos o canales de Cl^- , hiperpolarizan la membrana post sináptica con el bloqueo de la transmisión sináptica, y el GABA B que actúan a través de los canales de Ca^{++} .

El GABA posee manifestaciones anticonvulsivas y antiagresivas, aumenta la liberación de PRL y de GH.

La histamina (HA) se forma por descarboxilación del aminoácido histidina catalizada por la histidina descarboxilasa.

La histamina cerebral se inactiva por metilación catalizada por la histamina N metil transferasa.

La histamina se encuentra en vesículas sinápticas y se libera por concentraciones despolarizantes de K^+ .

Se conocen dos tipos de receptores histaminérgicos, los H1 y los H2 que son antagonistas de muchos antidepresivos.

Las neuronas histaminérgicas controlan el estado de vigilancia.

Colibera con la sustancia P y la somatostatina favoreciendo a través de la primera la transmisión del dolor y de la segunda la estimulación de los linfocitos T que participan del fenómeno inmunitario.

El óxido nítrico es considerado un nuevo neurotransmisor, descubierto en la neuroglía y destruido en segundos por la óxido nítrico sintetasa.

El receptor sería el hierro. El glutamato provoca la entrada de Ca^{++} membranaral, interactuando con la calmodulina, iniciando la síntesis de óxido nítrico.

La fenil etil amina (FEA) neocortical predomina durante la vigilia, actuando como una amfetamina biológica, dependiendo de ella el índice de vigilancia.

Los neuropéptidos son péptidos complejos que actúan como mensajeros, coliberando con el

neurotransmisor y modulando su acción.

Por un lado actúan como neurohormonas (TRH, CRF, LHRH, PRL), y por el otro como moduladores de neurotransmisores.

Se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso como una molécula precursora, la proopiomelanocortina, y luego en el complejo de Golgi en forma molecular de encefalinas, endorfinas, ACTH y MSH.

Los neuropéptidos se clasifican en opioides y no opioides.

Los opioides se denominan así por su acción similar al opio o a sus derivados como la morfina, y son ellos las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas.

Con respecto a las encefalinas, tanto la metencefalina como la leuencefalina actúan de preferencia sobre receptores delta, estimulando la secreción neurohipofisaria, siendo indispensables para la memoria y siendo moduladoras de la actividad afectiva instintual. La escotofobina provoca miedo a la oscuridad.

Las endorfinas y en particular las beta endorfinas actúan de preferencia sobre los receptores Mu, inhibiendo la secreción adenohipofisaria de LH, siendo consideradas una sustancia antishock, provocando analgesia y somnolencia.

Las dinorfinas actúan de preferencia sobre los receptores kappa neurohipofisarios.

Las encefalinas y las endorfinas actuarían inhibiendo las sinapsis dopamínicas o de placer, la dinorfina endógena regularía la libido, las beta endorfinas favorecen las reacciones rápidas de defensa.

La actividad analgésica de las beta endorfinas contrarrestan la agresión, favoreciendo la lucha o la retirada.

Las endorfinas producen sed, hambre y analgesia y las dinorfinas promueven la alimentación, mientras que la calcitonina y la bombicina inducen a la saciedad.

Las beta endorfinas aumentan el apetito favoreciendo la obesidad y la naloxona lo contrarresta.

Los opioides se comportan como neurotransmisores post sinápticos a través de los receptores Mu y como neuromoduladores a nivel pre sináptico, favoreciendo la liberación de DA.

Producen una brusca disminución de la actividad neuronal con caída del AMPc, desencadenando el bloqueo de la transmisión.

Ejercen actividades multifuncionales tendientes a lograr la homeostasis y la supervivencia, regulan los estados emocionales, regulan las reacciones caracterológicas y regulan los procesos cognitivos.

Los neuropéptidos no opioides son la sustancia P, la colecistoquinina, el polipéptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido YY.

La sustancia P es un transmisor del dolor.

La colecistoquinina (CCK) se libera conjuntamente con la DA. Su elevación post prandial es la responsable de la somnolencia post alimentaria. La progesterona incrementa la secreción de CCK.

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidina isoleucina (PHI) incrementan unas cien veces la acción de la adenilato ciclasa, activando el AMPc.

El péptido YY inhibe ésta acción, participa de la vida emocional y de la algesia, aumenta el apetito sexual.

El neuropéptido YY, coliberador adrenérgico, es un potente vasoconstrictor cerebral y mediando la NA mantiene contraídas las arterias cerebrales e inhibe el AMPc.

El potencial de acción moviliza al Ca^{++} , que desencadena la reacción entre la neurina de la membrana sináptica y la stenina de las vesículas sinápticas, originando la proteína contráctil neurostenina que contrae a las vesículas sinápticas. El Mg^{++} bloquea su acción.

El monóxido de nitrógeno (NO) es un neuromediador que se difunde libremente a través de las neuromembranas sinápticas.

La acción de la ACo está mediada por el NO que estimula a los receptores del glutamato, con aumento del GMPc, merced a la NO-sintetasa.

El NO se forma a partir del oxígeno y la arginina y la NO-sintetasa, que activa a la calmodulina (CM) sensible al Ca^{++} .

El NO participa de la plasticidad sináptica como segundo mensajero en el aprendizaje.

Clasificación de los aminoácidos neurotransmisores:

Los aminoácidos neurotransmisores han sido clasificados en inhibitorios y excitatorios.

Entre los inhibitorios tenemos: el gama amino butírico o GABA, la taurina, la glicina y la alanina.

Actúan sobre receptores asociados a canales iónicos, abren canales de cloro, producen una hiperpolarización de la membrana post sináptica y disminuyen la actividad neuronal.

Entre los excitatorios tenemos: el homocisteico, el aspártico y el glutámico.

También actúan sobre receptores asociados a canales iónicos, abren los canales de sodio, producen una despolarización de la membrana post sináptica y aumentan la actividad neuronal.

Origen de los aminoácidos:

Las fuentes principales de glutamato y aspartato son el ciclo de Krebs y sus intermediarios alfa oxoglutarato y oxalacetato.

A través de la acción de enzimas transaminasas el alfa oxoglutarato se convierte en glutamato y el oxalacetato en aspartato.

Estas reacciones ocurren en todas las células.

Características de los aminoácidos:

Tanto el aspártico como el glutámico son aminoácidos no esenciales, no atraviesan la barrera hematoencefálica, son sintetizados a partir de la glucosa y de precursores como la glutamina.

Concentraciones del glutamato:

En condiciones de reposo, la concentración de glutamato en el espacio extracelular es de un micromol, en el citoplasma presináptico es de diez milimoles y en las vesículas de almacenamiento es de cien milimoles.

El gradiente entre el espacio extracelular y el citoplasma presináptico es sostenido por un mecanismo sodio dependiente.

El gradiente entre las vesículas de almacenamiento y el citoplasma celular depende de una bomba ATPasa.

Neurotransmisión glutamatérgica:

La glutamina se transforma en glutamato por acción de la glutamina sintetasa o glutaminasa en las vesículas de almacenamiento de las neuronas presinápticas las cuales migran hacia la membrana celular y por un proceso de exocitosis es excretado a la hendidura sináptica.

Desde allí el glutamato puede seguir los siguientes caminos:

- recaptación glial: vuelve a formar glutamina en la glía, por acción de la glutamina transferasa y se almacena como reserva en las mitocondrias de la primera neurona. Desde allí el ácido alfa ceto glutárico atraviesa la membrana mitocondrial y constituye el ciclo de la glutamina que tiene como función la energía neuronal.
- recaptación presináptica: mediante una bomba Na/K reingresa a la célula, pero una porción de lo recaptado, por proceso de recaptación reversa y acción de una bomba K/Na, vuelve a salir a la hendidura con gran liberación de radicales libres.
- agonismo AMPA: se ubica en el sitio del agonista glutamato del receptor ácido propiónico alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 isoxazol, abriendo el canal de sodio.
- agonismo NMDA: se ubica en el sitio del agonista glutamato del receptor n-metil d-aspartato, intentando estimular el canal iónico para la entrada de calcio.
- agonismo de otros receptores: se ubica en el sitio de los agonistas glutamato de los receptores kainato y quisqualato.
- agonismo metabotrópico: a este nivel el glutamato actúa como aminoácido excitatorio a nivel del receptor proteico en el glicocáliz de la neuroteca y se combina con la adenil ciclasa para activar el segundo mensajero: cAMP.