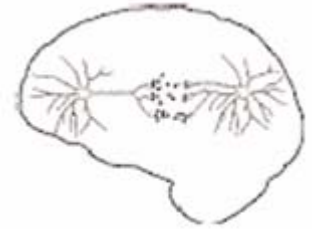
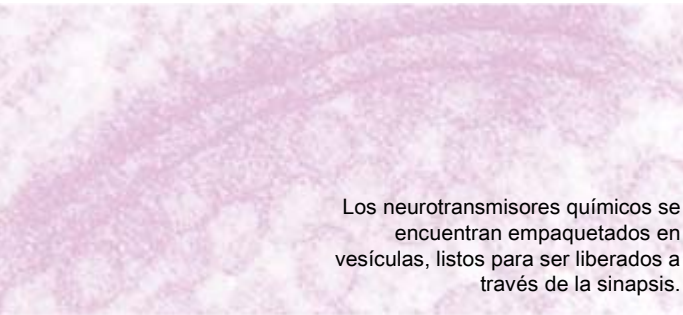


# Mensajeros Químicos



Los potenciales de acción se transmiten y transportan a lo largo del axón hacia unas regiones denominadas sinapsis, en donde los axones contactan con las dendritas de otras neuronas. Las sinapsis están constituidas por un terminal nervioso presináptico, separado por un pequeño espacio del componente postsináptico, que normalmente se encuentra situado en las espinas dendríticas. Las corrientes eléctricas responsables del potencial de acción no son capaces de superar este espacio. La transmisión a través de este espacio se produce gracias a la acción de los mensajeros químicos, también conocidos como neurotransmisores.

Alguna de ellas tienen como pequeños aspiradores en miniatura, llamados transportadores, cuya función es la de eliminar del espacio sináptico el exceso de neurotransmisor. Este proceso libera el espacio de los mensajeros químicos antes de que llegue el siguiente potencial de acción. Pero nada se desperdicia: estas células gliales procesan el neurotransmisor y lo envían de vuelta para que sea almacenado de nuevo, dentro de las vesículas sinápticas de los terminales axónicos para su uso en el futuro. Este trabajo de las células gliales no es el único mecanismo por el cual los neurotransmisores son eliminados de la sinapsis. Algunas veces las células nerviosas recapturan el neurotransmisor ellas mismas y lo mandan de vuelta a los terminales axónicos. En otros casos, el transmisor es eliminado del espacio sináptico por otros productos químicos.



Los neurotransmisores químicos se encuentran empaquetados en vesículas, listos para ser liberados a través de la sinapsis.

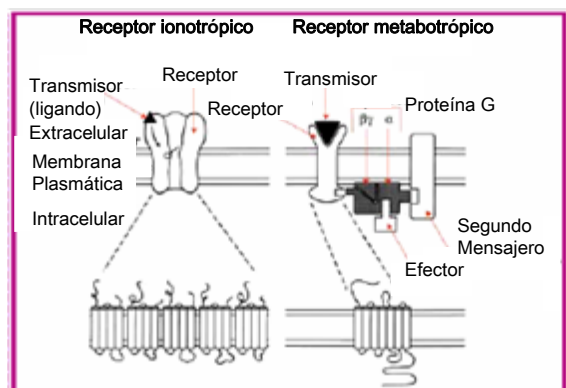
## Almacenamiento y Liberación

Los neurotransmisores se almacenan en pequeñas bolsas esféricas llamada **vesículas sinápticas** en los terminales de los axones. Existen vesículas dedicadas al almacenamiento y otras situadas más cerca de los terminales axónicos, que están preparadas para su liberación. La llegada del potencial de acción induce la apertura de los canales iónicos que permiten la entrada de Calcio ( $Ca^{2+}$ ). Esta entrada de  $Ca^{2+}$  activa una serie de enzimas que actúan en una gran variedad de proteínas presinápticas, que reciben nombres exóticos tales como "snare" "tagmina" y "brevina" (realmente nombres muy buenos para los personajes de una historia de aventuras científicas). Los neurocientíficos acaban de descubrir que estas proteínas se asocian a otras, produciendo que las vesículas sinápticas encargadas de liberar los neurotransmisores, se fusionen con la membrana, abriéndose y liberando el mensajero químico al exterior de los axones.

Este mensajero se difunde a través de los 20 nanómetros que constituyen el **espacio sináptico**. Las vesículas sinápticas se vuelven a formar cuando sus membranas son recicladas hacia el interior del terminal axónico y se vuelven a rellenar de nuevo con el neurotransmisor, para su subsiguiente liberación, constituyendo un proceso de reciclaje continuo. Una vez que el neurotransmisor llega al otro lado, proceso que ocurre sorprendentemente rápido (menos de un milisegundo), interacciona con estructuras moleculares especializadas, llamadas receptores, en la membrana de la siguiente neurona. Las células gliales también se encuentran presentes alrededor del espacio sináptico.

## Mensajeros que abren canales iónicos

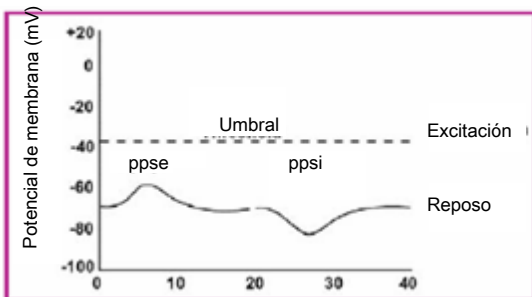
La interacción de los neurotransmisores con los receptores se parece al funcionamiento **de una llave y una cerradura**. La unión del neurotransmisor (la llave) con los receptores (la cerradura) generalmente causa la apertura de los canales iónicos; estos receptores se llaman receptores ionotrópicos (ver Figura). Si el canal iónico permite la entrada de iones positivos ( $Na^+$  o  $Ca^{2+}$ ), produciendo una corriente positiva que conduce a una excitación. Esto produce un cambio en el potencial de membrana llamado potencial postsináptico excitatorio (ppse). Típicamente, un gran número de sinapsis converge en una neurona, en cualquier momento, siendo unas activas y otras no. Si la suma de todos estos ppse llega al umbral necesario para transmitir un impulso, entonces se origina un nuevo potencial de acción y las señales son transmitidas hacia el axón de la neurona receptora, tal y como fue explicado en el capítulo anterior.



Los receptores ionotrópicos (izquierda) forman un canal a través del cual los iones pasan (como  $Na^+$  y  $K^+$ ). El canal está formado por cinco subunidades que se organizan en círculo. Los receptores metabotrópicos (derecha) no forman canales, pero están asociados a proteínas G situadas dentro de la célula que pueden pasar el mensaje.

El principal neurotransmisor en el cerebro es el **glutamato**. La gran precisión de la actividad nerviosa requiere que la excitación de algunas neuronas se acompañe de la inactividad de otras. Este proceso se produce debido a la **inhibición**. En las **sinapsis inhibitorias**, la activación de los receptores conlleva la apertura de canales iónicos que permiten el paso de iones cargados negativamente y dan origen a un cambio del potencial de membrana, llamado potencial postsináptico inhibitorio (ppsi; ver Figura). Esto bloquea la despolarización de la membrana y, por lo tanto, el inicio del potencial de acción a nivel del cuerpo celular de la neurona receptora. Hay dos neurotransmisores inhibidores- **GABA y glicina**.

La transmisión sináptica es un proceso muy rápido: el tiempo que pasa desde la llegada de un potencial de acción a la sinapsis hasta la generación de un ppse en la siguiente neurona es muy rápido (1/1000 de segundo). Las diferentes neuronas tienen que sincronizar su liberación de glutamato sobre otras en un breve periodo de tiempo si los ppse en la neurona receptora van a adicionarse para originar un nuevo impulso; la inhibición también tiene que ocurrir en el mismo intervalo para ser efectiva bloqueando el proceso.



El potencial postsináptico excitatorio (ppse) es un cambio del potencial de membrana de -70mV a un valor cercano a 0 mV. Un potencial postsináptico inhibitorio (ppsi) tiene el efecto opuesto.

## Mensajeros que modulan

La búsqueda de los neurotransmisores excitadores e inhibidores ha revelado también la existencia de un gran número de otros agentes químicos liberados por las neuronas. Muchos de ellos afectan los mecanismos neuronales debido a sus interacciones con un grupo de proteínas muy diferentes, situadas en la membrana de la neurona y llamadas receptores metabotrópicos. Estos receptores no contienen canales iónicos, no siempre se localizan en la sinapsis, y mucho más importante, no conducen al inicio de un potencial de acción. En la actualidad pensamos que estos receptores ajustan o modulan la gran cantidad de procesos químicos que ocurren en el interior de la neurona y, por lo tanto, la acción de los receptores metabotrópicos se llama neuromodulación.

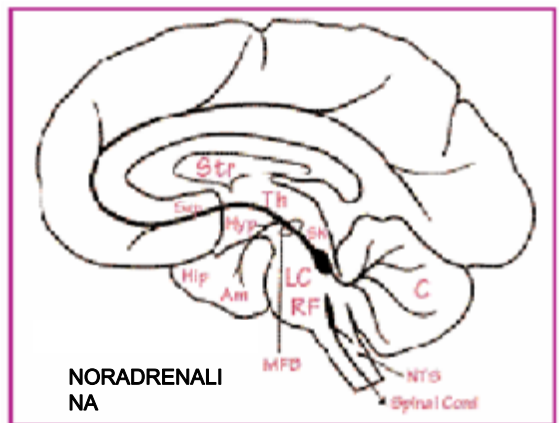
Los receptores metabotrópicos forman estructuras complejas que unen el exterior de la célula con enzimas en el interior de la célula que afectan el metabolismo celular. Cuando un neurotransmisor es reconocido y se une a un receptor metabotrópico, las moléculas puente llamadas proteínas G y las otras enzimas unidas a la membrana se disparan colectivamente. La unión del neurotransmisor a un receptor metabotrópico se puede comparar al mecanismo de una llave de contacto. No abre la puerta a los iones tal y como hacen los receptores ionotrópicos pero a diferencia de ellos,

activa una cascada de mensajeros secundarios, iniciando una secuencia de procesos bioquímicos (ver Figura). El motor metabólico de la neurona arranca y empieza a funcionar. Dentro de los efectos producidos por la neuromodulación se incluyen cambios en los canales iónicos, receptores, transportadores e incluso en la expresión génica. Estos cambios son más lentos pero duran más que los producidos por los transmisores excitadores e inhibidores y sus efectos se extienden más allá de la sinapsis.

## Identificando los mensajeros

Entre los mensajeros que actúan en los receptores asociados a proteínas G se encuentran **acetilcolina, dopamina y noradrenalina**. Las neuronas que liberan estos neurotransmisores no solo tienen un efecto diverso sobre las células sino que también tienen una organización anatómica remarcable, ya que son relativamente pocas en número pero sus axones se proyectan ampliamente por todo el cerebro (ver Figura). Sólo hay 1600 neuronas noradrenérgicas (noradrenalina) en el cerebro humano, pero sus axones se proyectan a todas las partes del cerebro y de la médula espinal. Estos neurotransmisores moduladores no transmiten información sensorial precisa pero ajustan complejos neuronales dispersos para optimizar su funcionamiento.

La noradrenalina se libera en respuesta a situaciones novedosas y distintas formas de stress, ayudando a organizar la respuesta del individuo frente a estas situaciones. Muchas redes necesitan "saber" que el organismo se encuentra bajo stress. La dopamina se libera cuando ciertas situaciones son satisfactorias para el animal, actuando en centros cerebrales asociados con emociones positivas (ver Capítulo 4). Por el contrario, la acetilcolina actúa de ambas formas. Actúa tanto sobre receptores ionotrópicos como metabotrópicos. Es el primer neurotransmisor que se descubrió y utiliza mecanismos iónicos a través de la unión neuromuscular, para transmitir las señales desde las motoneuronas a las fibras de músculo estriado. También los metabotrópicos pueden funcionar como un neuromodulador. Esto se produce, por ejemplo, cuando queremos centrar nuestra atención en algo, ajustando las neuronas del cerebro de manera que sólo capten la información relevante al proceso.



Las células noradrenérgicas se hallan en el locus coeruleus (LC). Los axones de estas células se distribuyen por todo el cerebro, innervando diferentes regiones como el hipotálamo (Hyp), el cerebelo (C) y la corteza cerebral.

