

NEURONAS Y NEUROTRANSMISORES

El sistema nervioso es un sistema en extremo importante. Gracias a su funcionamiento integrado, el hombre tiene conciencia de su ambiente; está capacitado para comprender y asignar un significado a lo que contempla y aprender, manipular y abstraer de un modo sumamente eficiente. Además de establecer contacto con el ambiente externo, el sistema nervioso realiza también una función integradora que coordina las actividades de todos los diferentes sistemas del cuerpo.

Antecedentes históricos

El científico español Santiago Ramón y Cajal logra describir por primera vez los diferentes tipos de neuronas en forma aislada.

Al mismo tiempo plantea que el sistema nervioso estaría constituido por neuronas individuales, las que se comunicarían entre sí a través de contactos funcionales llamados sinapsis (teoría de la neurona).

La hipótesis de Cajal se oponía a la de otros científicos de su época que concebía al sistema nervioso como un amplio de red de fibras nerviosas conectadas entre sí formando un continuo (en analogía a los vasos sanguíneos).



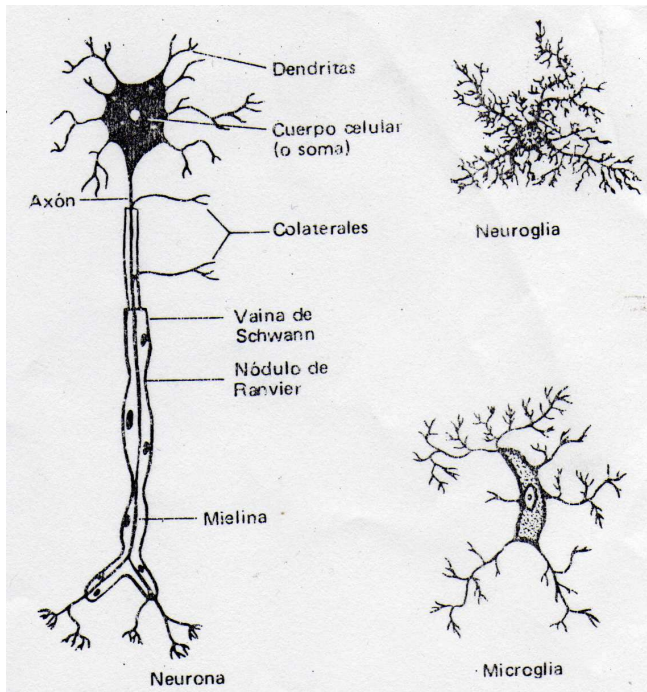
Científico español Santiago Ramón y Cajal

Células del sistema nervioso

En la estructura del sistema nervioso se observan además de las neuronas dos tipos principales de células: neuroglia (células gliales) y microglia.

La neuroglia o células gliales se encargan de la reparación, sostén y protección de las delicadas células nerviosas. Están constituidas por el tejido conectivo y las células de sostén.

Las células microgliales funcionan como fagocitos, eliminando los desechos que se forman durante la desintegración normal. También son efectivas para combatir infecciones del sistema nervioso.



Neurona

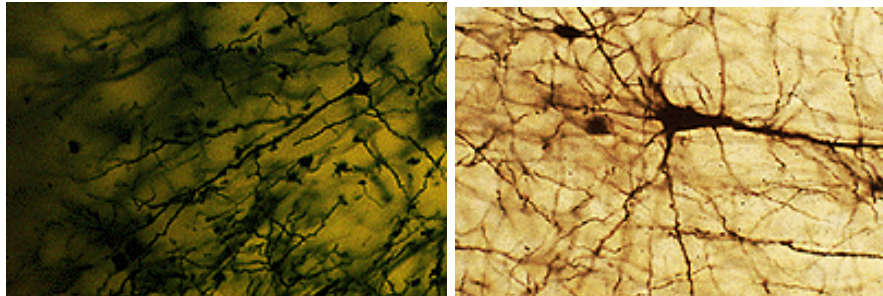
Son las células funcionales del tejido nervioso. Ellas se interconectan formando redes de comunicación que transmiten señales por zonas definidas del sistema nervioso. Las funciones complejas del sistema nervioso son consecuencia de la interacción entre redes de neuronas, y no el resultado de las características específicas de cada neurona individual.

La forma y estructura de cada neurona se relaciona con su función específica, la que puede ser:

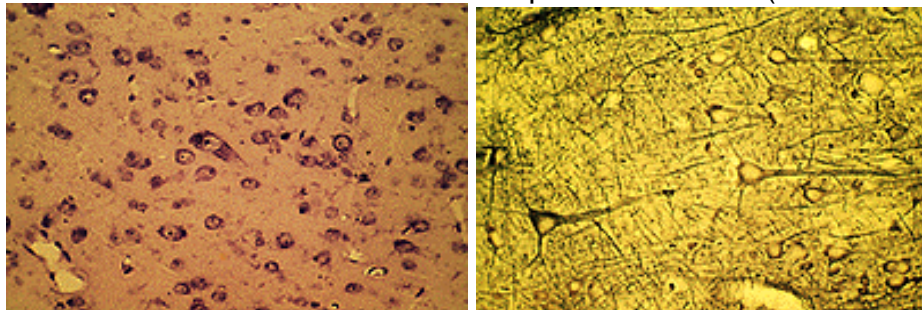
- recibir señales desde receptores sensoriales
- conducir estas señales como impulsos nerviosos, que consisten en cambios en la polaridad eléctrica a nivel de su membrana celular
- transmitir las señales a otras neuronas o a células efectoras

En cada neurona existen cuatro zonas diferentes

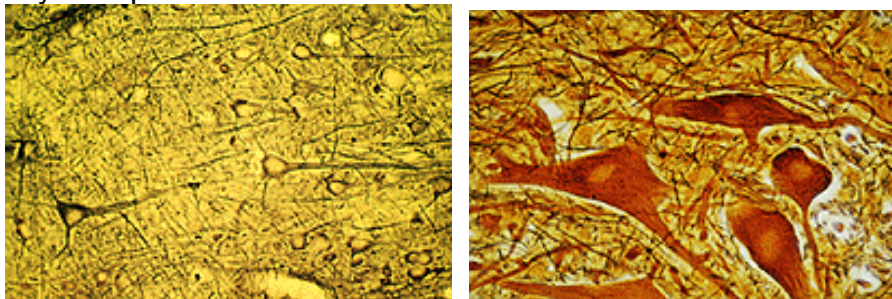
- el pericarion que es la zona de la célula donde se ubica el núcleo y desde el cuál nacen dos tipos de prolongaciones las dendritas que son numerosas y aumentan el área de superficie celular disponible para recibir información desde los terminales axónicos de otras neuronas



- el axón que nace único y conduce el impulso nervioso de esa neurona hacia otras células ramificándose en su porción terminal (telodendrón).

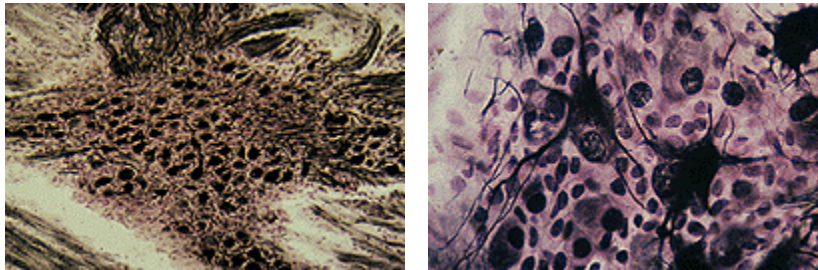


- uniones celulares especializadas llamadas sinapsis, ubicadas en sitios de vecindad estrecha entre los botones terminales de las ramificaciones del axón y la superficie de otras neuronas



El tamaño de las células nerviosas es muy variable pero su cuerpo celular puede llegar a medir hasta 150 μm y su axón más de 100 cm Cada zona de las células nerviosas se localiza de preferencia en zonas especializadas del tejido nervioso.

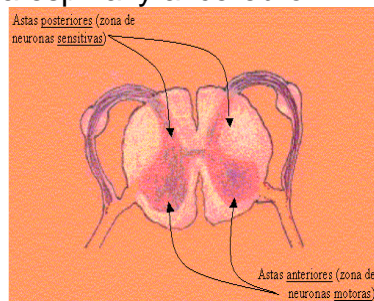
Los cuerpos celulares , la mayor parte de las dendritas y la arborización terminal de una alta proporción de los axones se ubican en la sustancia gris del SNC y en los ganglios del SNP. Los axones forman la parte funcional de las fibras nerviosas y se concentran en los haces de la sustancia blanca del SNC; y en los nervios del SNP



Clasificación de las neuronas

De acuerdo a su función:

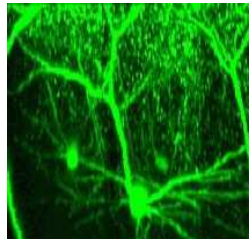
- Neuronas sensitivas. Conducen los impulsos de la piel u otros órganos de los sentidos a la médula espinal y al cerebro



- Neuronas motoras. Llevan los impulsos fuera del cerebro y la médula espinal a los efectores (músculos y glándulas)



- Las neuronas internunciales forman vínculos en las vías neuronales, conduciendo impulsos de las neuronas aferentes a las eferentes.

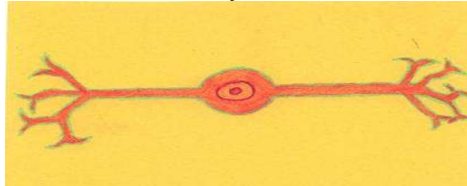


Según el número y la distribución de sus prolongaciones, las neuronas se clasifican en:

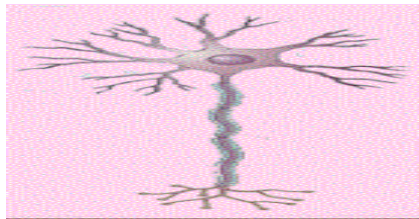
- **seudo-unipolares**, desde las que nace sólo una prolongación que se bifurca y se comporta funcionalmente como un axón salvo en sus extremos ramificados en que la rama periférica reciben señales y funcionan como dendritas y transmiten el impulso sin que este pase por el soma neuronal; es el caso de las neuronas sensitivas espinales



- **bipolares**, que además del axón tienen sólo una dendrita; se las encuentra asociadas a receptores en la retina y en la mucosa olfatoria

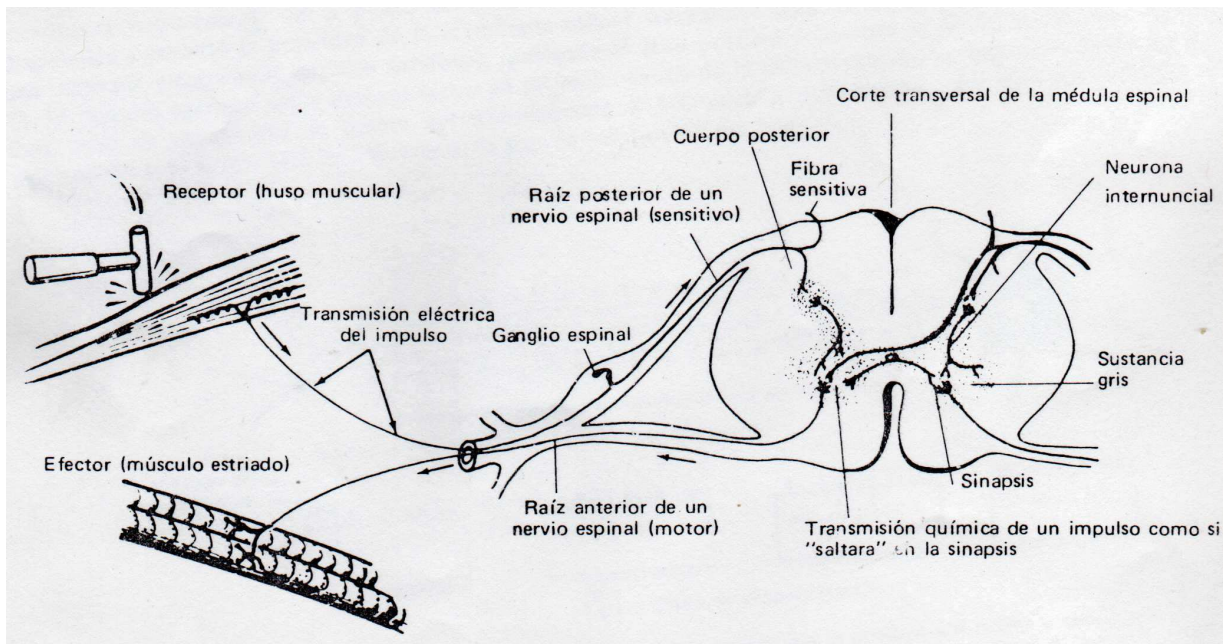


- **multipolares** desde las que, además del axón, nacen desde dos a más de mil dendritas lo que les permite recibir terminales axónicos desde múltiples neuronas distintas . La mayoría de las neuronas son de este tipo. Un caso extremo do lo constituye la célula de Purkinje que recibe más de 200.000 terminales nerviosos



Fisiología de la célula nerviosa

Cuando la neurona conduce un impulso de una parte del cuerpo a otra, están implicados fenómenos químicos y eléctricos. La conducción eléctrica ocurre cuando el impulso viaja a lo largo del axón; la transmisión química está implicada cuando el impulso se transmite ("salta") al otro lado de la sinapsis, desde una neurona a otra. Una sinapsis es en realidad el espacio que existe entre los pies terminales de un axón y las dendritas de una segunda neurona o la superficie receptora del músculo o célula glandular.



En general un impulso nervioso se define como una onda de propagación de actividad metabólica que puede considerarse como un fenómeno eléctrico que viaja a lo largo de la membrana neuronal. Las dendritas y el cuerpo celular de una unidad nerviosa pueden ser estimulados o excitados por estímulos débiles, pero no generan un impulso conocido. Sin embargo, los axones no responden a los estímulos inferiores al valor requerido para iniciar un impulso (un valor umbral), los axones responden con conducción máxima o no responden en absoluto.

Transmisión del impulso nervioso

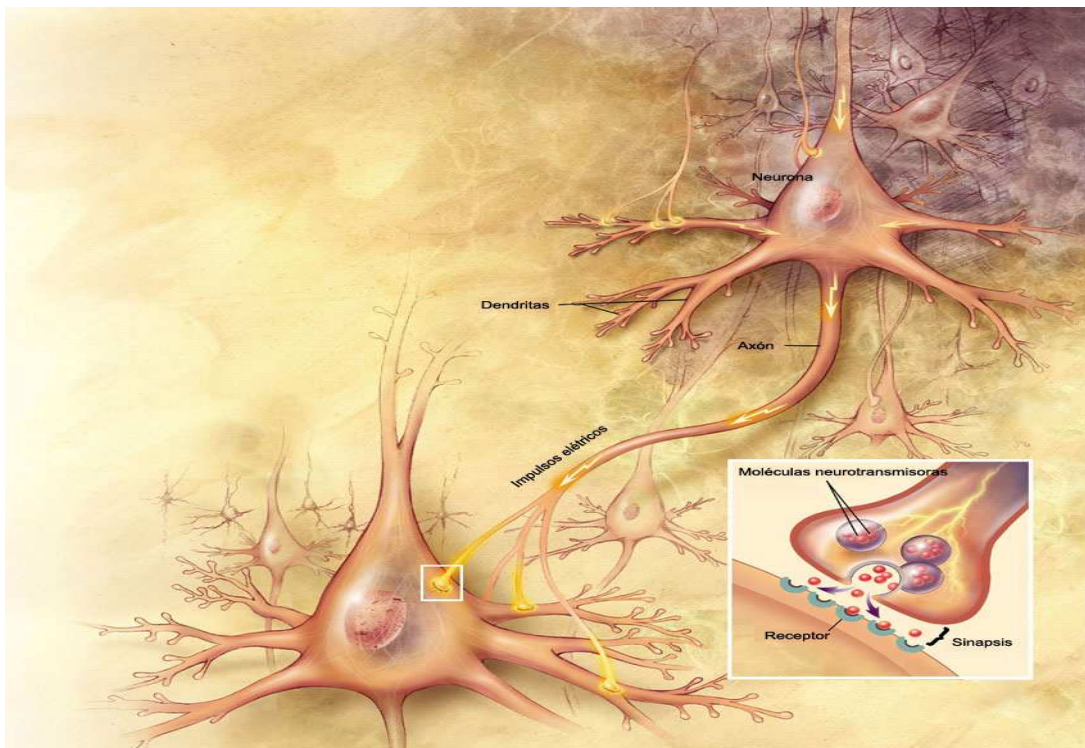
La célula nerviosa (neurona) tiene dos funciones principales, la propagación del potencial de acción (impulso o señal nerviosa) a través del axón y su transmisión a otras neuronas o a células efectoras para inducir una respuesta. Las células

efectoras incluyen el músculo esquelético y cardíaco y las glándulas exocrinas y endocrinas reguladas por el sistema nervioso.

La conducción de un impulso a través del axón es un fenómeno eléctrico causado por el intercambio de iones Na^+ y K^+ a lo largo de la membrana. En cambio, la transmisión del impulso de una neurona a otra o a una célula efectora no neuronal depende de la acción de neurotransmisores (NT) específicos sobre receptores también específicos.

Cada neurona individual genera un PA idéntico después de cada estímulo y lo conduce a una velocidad fija a lo largo del axón. La velocidad depende del diámetro axonal y del grado de mielinización. En las fibras mielinizadas la velocidad en metros/segundo (m/s) es aproximadamente 3,7 veces su diámetro (m); por ejemplo, para una fibra mielinizada grande (20 m) la velocidad es de unos 75m/s. En las fibras amielínicas, con diámetro entre 1 y 4 m, la velocidad es de 1 a 4 m/s.

Una neurona determinada recibe gran cantidad de estímulos de forma simultánea, positivos y negativos, de otras neuronas y los integra en varios patrones de impulsos diferentes. Éstos viajan a través del axón hasta la siguiente sinapsis. Una vez iniciada la propagación axonal del impulso nervioso, ciertas drogas o toxinas pueden modificar la cantidad de NT liberada por el axón terminal. Por ejemplo, la toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina. Otras sustancias químicas influyen en la neurotransmisión modificando el receptor; en la miastenia grave los anticuerpos bloquean los receptores nicotínicos de acetilcolina.



Las sinapsis se establecen entre neurona y neurona y, en la periferia, entre una neurona y un efector (p. ej., el músculo); en el SNC existe una disposición más compleja.

La conexión funcional entre dos neuronas puede establecerse entre el axón y el cuerpo celular, entre el axón y la dendrita (la zona receptiva de la neurona), entre un cuerpo celular y otro o entre una dendrita y otra.

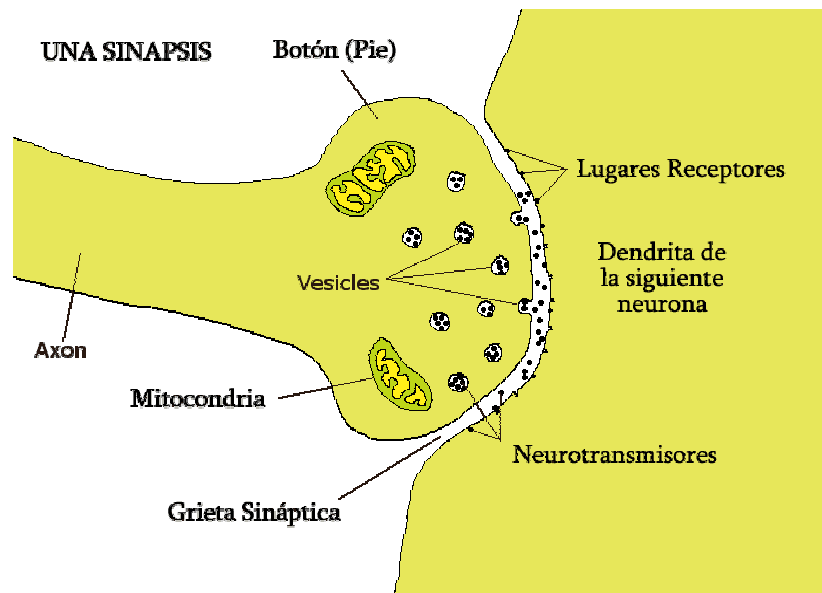
La neurotransmisión puede aumentar o disminuir para generar una función o para responder a los cambios fisiológicos. Muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos son debidos a un aumento o disminución de la actividad de determinados NT y muchas drogas pueden modificarla; algunas (p.ej., alucinógenos) producen efectos adversos y otras (p. ej., antipsicóticos) pueden corregir algunas disfunciones patológicas.

El desarrollo y la supervivencia de las células del sistema nervioso dependen de proteínas específicas, como el factor de crecimiento nervioso, el factor neurotrófico cerebral y la neurotrofina 3.

Principios básicos de la neurotransmisión

El cuerpo neuronal produce ciertas enzimas que están implicadas en la síntesis de la mayoría de los NT. Estas enzimas actúan sobre determinadas moléculas precursoras captadas por la neurona para formar el correspondiente NT. Éste se almacena en la terminación nerviosa dentro de vesículas

El contenido de NT en cada vesícula (generalmente varios millares de moléculas) es cuántico. Algunas moléculas neurotransmisoras se liberan de forma constante en la terminación, pero en cantidad insuficiente para producir una respuesta fisiológica significativa. Un PA que alcanza la terminación puede activar una corriente de calcio y precipitar simultáneamente la liberación del NT desde las vesículas mediante la fusión de la membrana de las mismas a la de la terminación neuronal. Así, las moléculas del NT son expulsadas a la hendidura sináptica mediante exocitosis.



La cantidad de NT en las terminaciones se mantiene relativamente constante e independiente de la actividad nerviosa mediante una regulación estrecha de su síntesis. Este control varía de unas neuronas a otras y depende de la modificación en la captación de sus precursores y de la actividad enzimática encargada de su formación y catabolismo.

La estimulación o el bloqueo de los receptores postsinápticos pueden aumentar o disminuir la síntesis presináptica del NT.

Los NT difunden a través de la hendidura sináptica, se unen inmediatamente a sus receptores y los activan induciendo una respuesta fisiológica. Dependiendo del receptor, la respuesta puede ser excitatoria (produciendo el inicio de un nuevo PA) o inhibitoria (frenando el desarrollo de un nuevo PA).

La interacción NT-receptor debe concluir también de forma inmediata para que el mismo receptor pueda ser activado repetidamente. Para ello, el NT es captado rápidamente por la terminación postsináptica mediante un proceso activo (recaptación) y es destruido por enzimas próximas a los receptores, o bien difunde en la zona adyacente.

Las alteraciones de la síntesis, el almacenamiento, la liberación o la degradación de los NT, o el cambio en el número o actividad de los receptores, pueden afectar a la neurotransmisión y producir ciertos trastornos clínicos.

Principales neurotransmisores

Un neurotransmisor (NT) es una sustancia química liberada selectivamente de una terminación nerviosa por la acción de un PA, que interacciona con un receptor específico en una estructura adyacente y que, si se recibe en cantidad suficiente, produce una determinada respuesta fisiológica. Para constituir un NT, una

sustancia química debe estar presente en la terminación nerviosa, ser liberada por un PA y, cuando se une al receptor, producir siempre el mismo efecto. Existen muchas moléculas que actúan como NT y se conocen al menos 18 NT mayores, varios de los cuales actúan de formas ligeramente distintas.

Los aminoácidos **glutamato** y **aspartato** son los principales NT excitatorios del SNC. Están presentes en la corteza cerebral, el cerebelo y la ME.

El **ácido g-aminobutírico (GABA)** es el principal NT inhibitorio cerebral. Deriva del ácido glutámico, mediante la descarboxilación realizada por la glutamato-descarboxilasa. Tras la interacción con los receptores específicos, el GABA es recaptado activamente por la terminación y metabolizado. La **glicina** tiene una acción similar al GABA pero en las interneuronas de la ME. Probablemente deriva del metabolismo de la serina.

La **serotonina** (5-hidroxitriptamina) (**5-HT**) se origina en el núcleo del rafe y las neuronas de la línea media de la protuberancia y el mesencéfalo. Deriva de la hidroxilación del triptófano mediante la acción de la triptófano-hidroxilasa que produce 5-hidroxitriptófano; éste es descarboxilado, dando lugar a la serotonina.

Los niveles de 5-HT están regulados por la captación de triptófano y por la acción de la monoaminoxidasa (MAO) intraneuronal.

La **acetilcolina** es el NT fundamental de las neuronas motoras bulbo-espinales, las fibras preganglionares autónomas, las fibras colinérgicas posganglionares (parasimpáticas) y muchos grupos neuronales del SNC (p. ej., ganglios basales y corteza motora). Se sintetiza a partir de la colina y la acetil-coenzima A mitocondrial, mediante la colinacetiltransferasa. Al ser liberada, la acetilcolina estimula receptores colinérgicos específicos y su interacción finaliza rápidamente por hidrólisis local a colina y acetato mediante la acción de la acetilcolinesterasa. Los niveles de acetilcolina están regulados por la colinacetiltransferasa y el grado de captación de colina.

La **dopamina** es el NT de algunas fibras nerviosas y periféricas y de muchas neuronas centrales (p.ej., en la sustancia negra, el diencefalo, el área tegmental ventral y el hipotálamo). El aminoácido tirosina es captado por las neuronas dopaminérgicas y convertido en 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa) por medio de la tirosina-hidroxilasa. La dopa se descarboxila hasta dopamina por la acción de la descarboxilasa de l-aminoácidos aromáticos. Tras ser liberada, la dopamina interactúa con los receptores dopaminérgicos y el complejo NT-receptor es captado de forma activa por las neuronas presinápticas. La tirosina-hidroxilasa y la MAO regulan las tasas de dopamina en la terminación nerviosa.

La **noradrenalina** es el NT de la mayor parte de las fibras simpáticas posganglionares y muchas neuronas centrales (p. ej., en el locus ceruleus y el

hipotálamo). El precursor es la tirosina, que se convierte en dopamina, ésta es hidroxilada por la dopamina b-hidroxilasa a noradrenalina. Cuando se libera, ésta interactúa con los receptores adrenérgicos, proceso que finaliza con su recaptación por las neuronas presinápticas, y su degradación por la MAO y por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), que se localiza sobre todo a nivel extraneuronal. La tirosina-hidroxilasa y la MAO regulan los niveles intraneuronales de noradrenalina.

La **b-endorfina** es un polipéptido que activa muchas neuronas (p. ej., en el hipotálamo, amígdala, tálamo y locus ceruleus). El cuerpo neuronal contiene un gran polipéptido denominado proopiomelanocortina, el precursor de varios neuropéptidos (p. ej., a, b y g-endorfinas). Este polipéptido es transportado a lo largo del axón y se divide en fragmentos específicos, uno de los cuales es la b-endorfina, que contiene 31 aminoácidos. Tras su liberación e interacción con los receptores opiáceos, se hidroliza por acción de peptidasas en varios péptidos menores y aminoácidos.

La **metencefalina** y **leuencefalina** son pequeños péptidos presentes en muchas neuronas centrales (p. ej., en el globo pálido, tálamo, caudado y sustancia gris central). Su precursor es la proencefalina que se sintetiza en el cuerpo neuronal y después se divide en péptidos menores por la acción de peptidasas específicas. Los fragmentos resultantes incluyen dos encefalinas, compuestas por 5 aminoácidos cada una, con una metionina o leucina terminal, respectivamente. Tras su liberación e interacción con receptores peptidérgicos, son hidrolizadas hasta formar péptidos inactivos y aminoácidos, como son las dinorfinas y la sustancia P.

Las **dinorfinas** son un grupo de 7 péptidos con una secuencia de aminoácidos similar, que coexisten geográficamente con las encefalinas. La **sustancia P** es otro péptido presente en las neuronas centrales (habénula, sustancia negra, ganglios basales, bulbo e hipotálamo) y en alta concentración en los ganglios de las raíces dorsales. Se libera por la acción de estímulos dolorosos aferentes. Otros NT cuyo papel ha sido establecido menos claramente son la histamina, la vasopresina, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo, la carnosina, la bradicinina, la colecistocinina, la bombesina, el factor liberador de corticotropina, la neurotensina y, posiblemente, la adenosina.

Principales receptores

Los receptores de los NT son complejos proteicos presentes en la membrana celular. Los receptores acoplados a un segundo mensajero suelen ser monoméricos y tienen tres partes: una extracelular donde se produce la glucosilación, una intramembranosa que forma una especie de bolsillo donde se supone que actúa el NT y una parte intracitoplasmática donde se produce la unión de la proteína G o la regulación mediante fosforilación del receptor. Los receptores con canales iónicos son poliméricos. En algunos casos, la activación del receptor

induce una modificación de la permeabilidad del canal. En otros, la activación de un segundo mensajero da lugar a un cambio en la conductancia del canal iónico.

Los receptores que son estimulados continuamente por un NT o por fármacos (agonistas) se hacen hiposensibles (infrarregulados); aquellos que no son estimulados por su NT o son bloqueados crónicamente (antagonistas) se hacen hipersensibles (suprarregulados). La suprarregulación o infrarregulación de los receptores influye de forma importante en el desarrollo de la tolerancia y dependencia física. La retirada es un fenómeno de rebote debido a una alteración de la afinidad o densidad del receptor. Estos conceptos son particularmente importantes en el trasplante de órganos o tejidos, en los que los receptores están privados del NT fisiológico por denervación.

La mayoría de NT interactúan principalmente con receptores postsinápticos, pero algunos receptores están localizados a nivel presináptico, lo que permite un control estricto de la liberación del NT.

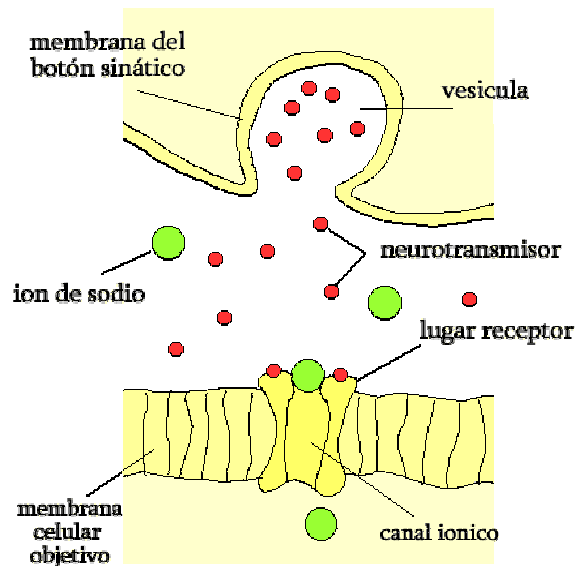
Los **receptores colinérgicos** se clasifican en nicotínicos N1 (en la médula adrenal y los ganglios autónomos) o N2 (en el músculo esquelético) y muscarínicos m_1 (en el sistema nervioso autónomo, estriado, corteza e hipocampo) o m_2 (en el sistema nervioso autónomo, corazón, músculo liso, cerebro posterior y cerebelo).

Los **receptores adrenérgicos** se clasifican en α_1 (postsinápticos en el sistema simpático), A_2 (presinápticos en el sistema simpático y postsinápticos en el cerebro), b_1 (en el corazón) y b_2 (en otras estructuras inervadas por el simpático).

Los **receptores dopaminérgicos** se dividen en D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5 . D_3 y D_4 desempeñan un papel importante en el control mental (limitan los síntomas negativos en los procesos psicóticos) mientras que la activación de los receptores D_2 controla el sistema extrapiramidal.

Los **receptores de GABA** se clasifican en GABAA (activan los canales del cloro) y GABAB (activan la formación del AMP cíclico). El receptor GABAA consta de varios polipéptidos distintos y es el lugar de acción de varios fármacos neuroactivos, incluyendo las benzodiazepinas, los nuevos antiepilépticos (p. ej., lamotrigina), los barbitúricos, la picrotoxina y el muscimol.

Los **receptores serotoninérgicos (5-HT)** constituyen al menos 15 subtipos, clasificados en $5-HT_1$ (con cuatro subtipos), $5-HT_2$ y $5-HT_3$. Los receptores $5-HT_{1A}$, localizados presinápticamente en el núcleo del rafe (inhibiendo la recaptación presináptica de 5-HT) y postsinápticamente en el hipocampo, modulan la adenilato-ciclase. Los receptores $5-HT_2$, localizados en la cuarta capa de la corteza cerebral, intervienen en la hidrólisis del fosfoinosítido (v. tabla 166-2). Los receptores $5-HT_3$ se localizan presinápticamente en el núcleo del tracto solitario.



Los **receptores de glutamato** se dividen en receptores ionotrópicos de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que se unen a NMDA, glicina, cinc, Mg^{++} y fenciclidina (PCP, también conocido como *polvo de ángel*) y producen la entrada de Na^+ , K^+ y Ca^{++} ; y receptores no-NMDA que se unen al quisqualato y kainato. Los canales no-NMDA son permeables al Na^+ y K^+ pero no al Ca^{++} . Estos receptores excitadores median en la producción de importantes efectos tóxicos por el incremento de calcio, radicales libres y proteinasas. En las neuronas, la síntesis del óxido nítrico (NO), que regula la NO-sintetasa, aumenta en respuesta al glutamato.

Los **receptores opiáceos (de endorfina-encefalina)** se dividen en m_1 y m_2 (que intervienen en la integración sensitivo-motora y la analgesia), D_1 y D_2 (que afectan a la integración motora, la función cognitiva y la analgesia) y k_1 , k_2 y k_3 (que influyen en la regulación del balance hídrico, la analgesia y la alimentación). Los receptores σ , actualmente clasificados como no-opiáceos se unen a la PCP y se localizan fundamentalmente en el hipotálamo.

Transporte de los neurotransmisores

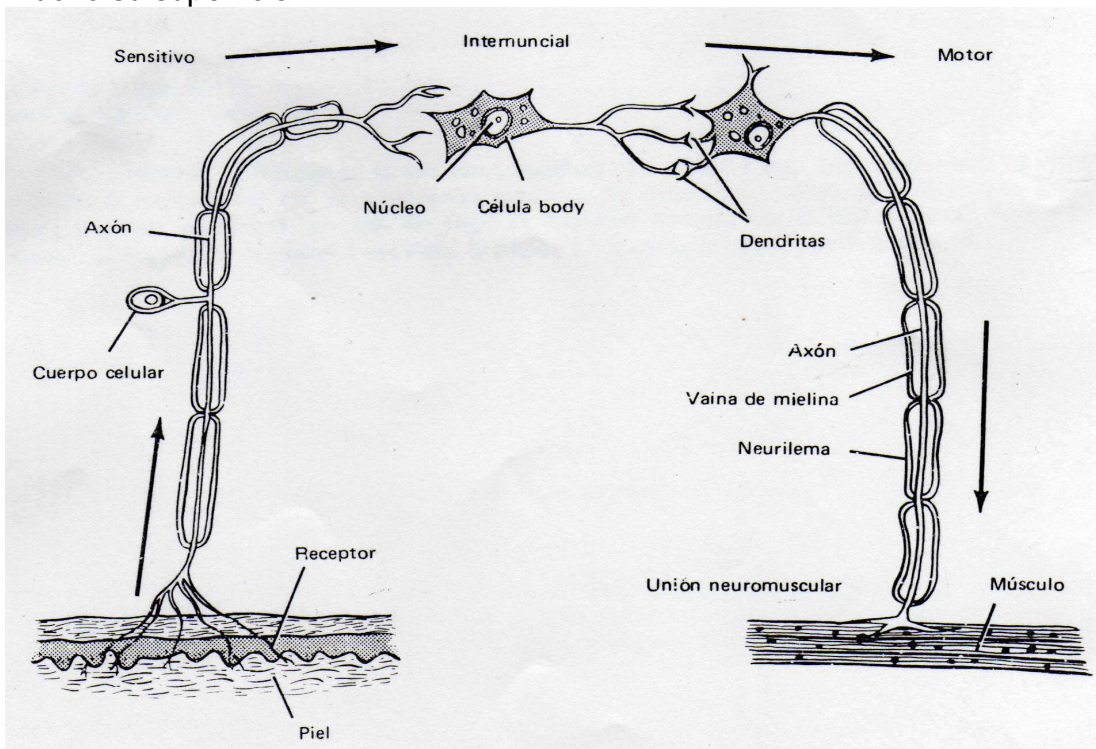
Existen dos tipos de transportadores de los NT esenciales para la neurotransmisión. El transportador de recaptación, localizado en las neuronas presinápticas y en las células plasmáticas, bombea los NT desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula. Repone el abastecimiento de NT, ayuda a concluir su acción y, en el caso del glutamato, mantiene sus niveles por debajo del umbral tóxico. La energía necesaria para este bombeo del NT proviene del ATP.

El otro tipo de transportador localizado en la membrana de las vesículas concentra el NT en las mismas para su posterior exocitosis. Estos transportadores son activados por el pH citoplasmático y el gradiente de voltaje a través de la membrana vesicular. Durante la anoxia y la isquemia cambia el gradiente iónico transmembrana, y el glutamato se transporta desde las vesículas hasta el citoplasma, aumentando su concentración hasta niveles potencialmente tóxicos.

Los sistemas de segundo mensajero consisten en proteínas G reguladoras y proteínas catalíticas (p. ej., adenilato-ciclasa, fosfolipasa C) que se unen a los receptores y a los efectores. El segundo mensajero puede ser el desencadenante de una reacción en cadena o el blanco de una vía reguladora

UNION NEURO MUSCULAR

La unión neuromuscular es básicamente el conjunto de un axón y una fibra muscular. El axón o terminal nerviosa adopta al final, en la zona de contacto con el músculo, una forma ovalada de unas 32 micras de amplitud. En esta zona final del axón se hallan mitocondrias y otros elementos que participan en la formación y almacenaje del neurotransmisor de la estimulación muscular: la acetilcolina. Al otro lado de la terminal axónica se encuentra la membrana celular de la fibra muscular. A esta zona se la denomina placa motora. La zona intermedia entre la terminal nerviosa y la placa motora se denomina *hendidura sináptica*. La forma de la placa motora es la de una depresión con pliegues y se debe a que debe adaptarse a la forma de la terminal nerviosa y por los pliegues consigue aumentar mucho su superficie.



La fibra muscular tiene forma alargada y en su interior se encuentran varios núcleos y las estructuras encargadas de la contracción muscular: las miofibrillas. Las miofibrillas se encuentran formadas por unidades contráctiles básicas denominadas sarcómeras. A su vez en el interior de cada sarcómera se encuentran unos filamentos proteicos inicialmente responsables de la contracción: la actina y la miosina, que se interdigitan longitudinalmente entre sí. Al deslizarse entre ellas producen acortamiento de la sarcómera y con ello la contracción muscular. Adyacentemente existen otras proteínas, la troponina y la tropomiosina, que actúan de reguladoras.

BIBLIOGRAFIA

**T, S. Brown, P. M. Wallece Psicología Fisiologica
Editorial Mc Graw Hill Mexico 1989**

**Robert J. Brady Sistema nervioso Editorial Limusa
quinta edicion Mexico 1991**

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/segundo/histologia/>