



## **Sistema Nervioso Central y Neurotransmisión**

Autoras: Lahitou, Delfina & Teti, Agostina  
Fecha de publicación: Marzo de 2024

### **El sistema nervioso central**

Describir la complejidad del **sistema nervioso central (SNC)** resulta una labor como mínimo dificultosa. Esto se debe en parte a que nos permite preguntarnos cómo funcionan desde la capacidad para percibir, procesar y experimentar el mundo que nos rodea; hasta pensar, sentir, reflexionar y decidir cómo actuar en diversas ocasiones. La neurociencia abarca una amplia gama de preguntas sobre cómo están organizados, cómo se desarrollan y cómo funcionan los sistemas nerviosos de los humanos y otros animales para generar comportamiento. Esto puede ser explorado utilizando herramientas como la genética, la biología molecular y celular, la anatomía, la fisiología de sistemas, la observación del comportamiento o las imágenes del cerebro.

Como en cualquier sistema biológico, el sistema nervioso está compuesto por pequeñas unidades ejecutoras de sus funciones. La unidad ejecutora mínima del mismo es la **neurona**, una célula especializada en la transmisión de señales. Aunque en general el estudio de la neurona representa su propio universo que amerita su estudio en particular, lo cierto es que existe un conjunto de células ampliamente más numerosas que las neuronas, denominadas células de la glía.

Clásicamente descritas como “células de sostén”, las **células de la glía** son ciertamente más que personajes secundarios en la película de la neurona, cumpliendo funciones igual de importantes pero menos estudiadas hasta que en años recientes comenzaron a llamar la atención de científicos e investigadores.

La glía está compuesta por al menos cinco tipos de células: **astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann, ependimocitos y microglía**. Los mismos se encuentran ilustrados en la figura 1. En este punto, vale la pena detenernos en enumerar al menos algunas de las funciones principales de estas células.

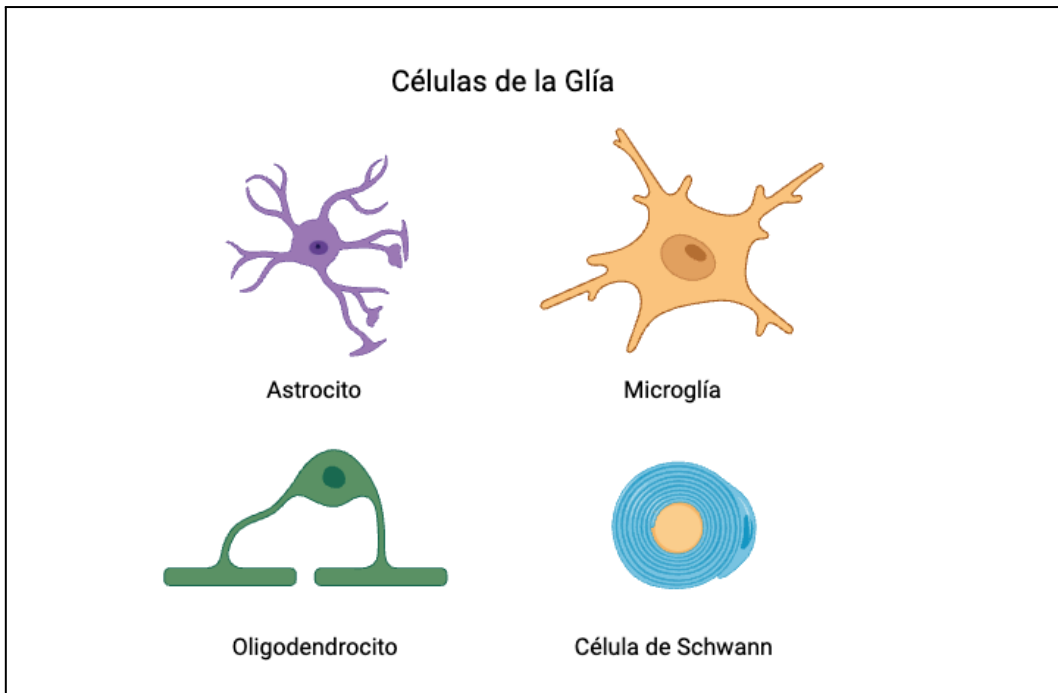


Figura 1: representación de cuatro tipos de células gliales.

## Astroцитos

Los astrocitos son células gliales especializadas que superan en número a las neuronas en más de cinco veces. Cubren de manera continua todo el SNC y desempeñan funciones variadas pero esenciales para el correcto funcionamiento del mismo.

Las más importantes de ellas son:

- **Soporte Estructural:** Los astrocitos proporcionan soporte estructural al tejido cerebral al mantener la integridad de la barrera hematoencefálica y al contribuir a la organización tridimensional del tejido nervioso.
- **Regulación del Flujo Sanguíneo:** Participan en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, ayudando a mantener un suministro constante de oxígeno y nutrientes a las neuronas.
- **Mantenimiento de la Homeostasis:** Contribuyen a mantener el entorno iónico y químico adecuado para el funcionamiento óptimo de las neuronas, regulando la concentración de iones y neurotransmisores extracelulares.
- **Absorción de Neurotransmisores:** Retiran neurotransmisores liberados en la sinapsis para prevenir la sobreexcitación neuronal y contribuir al proceso de reciclaje de neurotransmisores. Esta función es particularmente importante para neurotransmisores como el **GABA y el glutamato**.

Puede que una vez que hayas terminado de leer el capítulo, incluyendo la neurotransmisión, quieras visitar el **anexo I** para ver cómo funciona el reciclaje de neurotransmisores por parte del astrocito.

- **Soporte Metabólico:** Proporcionan nutrientes y energía a las neuronas, almacenando glucógeno que puede ser utilizado por las neuronas como fuente de energía. Participan en la eliminación de desechos metabólicos y células muertas mediante procesos fagocíticos.
- **Modulación de la Plasticidad Sináptica:** Participan en la modulación de la plasticidad sináptica, lo que influye en la fuerza y eficacia de las conexiones entre las neuronas.
- Formación de la **Barrera Hematoencefálica (BHE):** Contribuyen a la formación y mantenimiento de la barrera hematoencefálica, que controla el paso de sustancias entre la sangre y el cerebro.

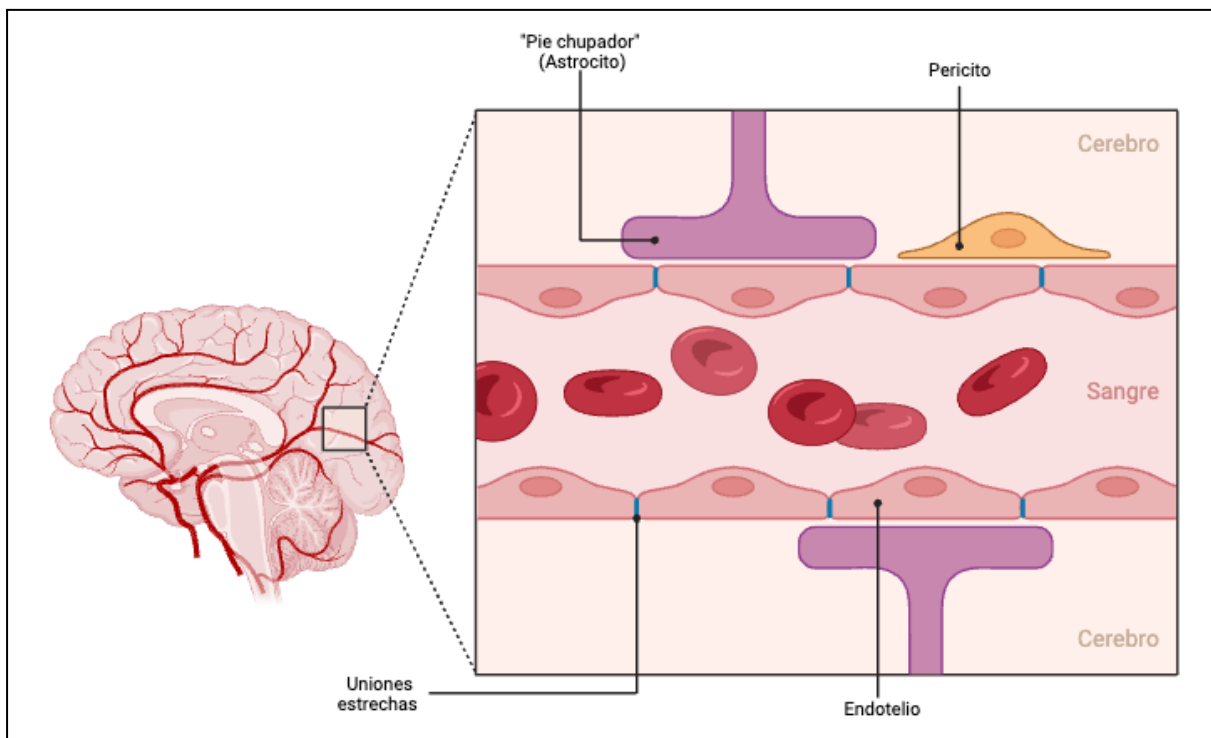


Figura 2: Representación de elementos fundamentales de la barrera hemato encefálica. Creado con BioRender.com

### Componentes básicos de la BHE:

**Células endoteliales:** Estas células recubren los capilares sanguíneos en el cerebro y están unidas por uniones estrechas que limitan la entrada de sustancias desde la sangre al cerebro. Son el componente más importante de la BHE.

**Membrana basal:** Una capa delgada rodea las células endoteliales y proporciona soporte estructural.

**Astrocitos:** Estas células gliales están en contacto con los capilares sanguíneos y regulan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, controlando el paso de moléculas hacia y desde el cerebro.

**Pericitos:** Estas células están asociadas con los capilares sanguíneos y desempeñan un papel en la regulación de la permeabilidad vascular y la función de la barrera hematoencefálica.

- **Comunicación Neuro-Astroglial:** Responden a las señales neuronales y liberan neurotransmisores, estableciendo así una comunicación bidireccional con las neuronas.
- **Contribución a la Reparación del Tejido Nervioso:** Participan en la formación de cicatrices gliales y pueden contribuir a la reparación del tejido nervioso después de lesiones.

En la patogénesis de muchos trastornos neurológicos, incluyendo enfermedades neuro psiquiátricas y neurodegenerativas, se describe la pérdida de la función homeostática (astenia astrocitaria) o la remodelación de las capacidades homeostáticas astrocitarias. Las células astrocitarias contribuyen aún más a las neuropatologías mediante la puesta en marcha de un programa defensivo complejo generalmente conocido como astroglisis reactiva. Durante este proceso los astrocitos responden a lesiones, daño neuronal, infecciones, o condiciones patológicas en el sistema nervioso central. Esta respuesta es parte de los mecanismos de defensa y reparación del cerebro y la médula espinal.

Durante la astroglisis reactiva ocurren cambios morfológicos (aumento de tamaño y prolongaciones), proliferación celular (aumento en la reproducción de astrocitos para reemplazar las células dañadas o para formar una barrera que proteja el tejido cerebral), secreción de moléculas señalizadoras (factores de crecimiento y moléculas inflamatorias, que pueden influir en la respuesta inmune y en la supervivencia celular).

### Oligodendrocitos y células de Schwann

Ambos tipos de células forman parte de la **vaina de mielina** en los axones neuronales.

Los **oligodendrocitos** tienen pequeños cuerpos celulares con prolongaciones. Estas son las que envuelven los axones de las neuronas del sistema nervioso central. Una única célula puede formar varias envolturas mielínicas en una neurona.

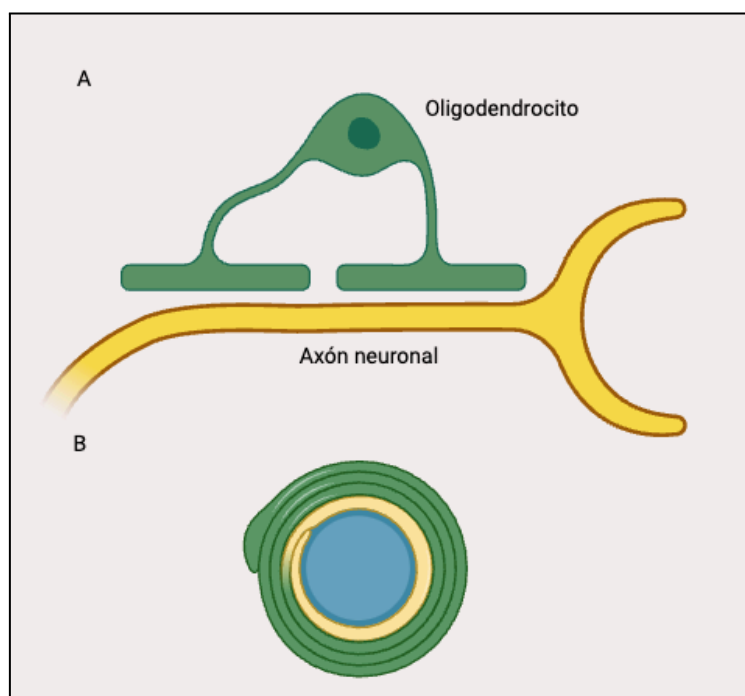


Figura 3. A: Corte longitudinal oligodendrocito envainando un axón neuronal. B: Corte axial de un oligodendrocito envolviendo un axón con vaina de mielina. Creado con BioRender.com.

Por su parte, las **células de Schwann** realizan la misma función que los oligodendrocitos, pero se encuentran en el sistema nervioso periférico. Otra diferencia es que el cuerpo completo de esta célula es el que envuelve el axón, no una prolongación del mismo. Por lo tanto, para un mismo axón, se requieren muchas células de Schwann.

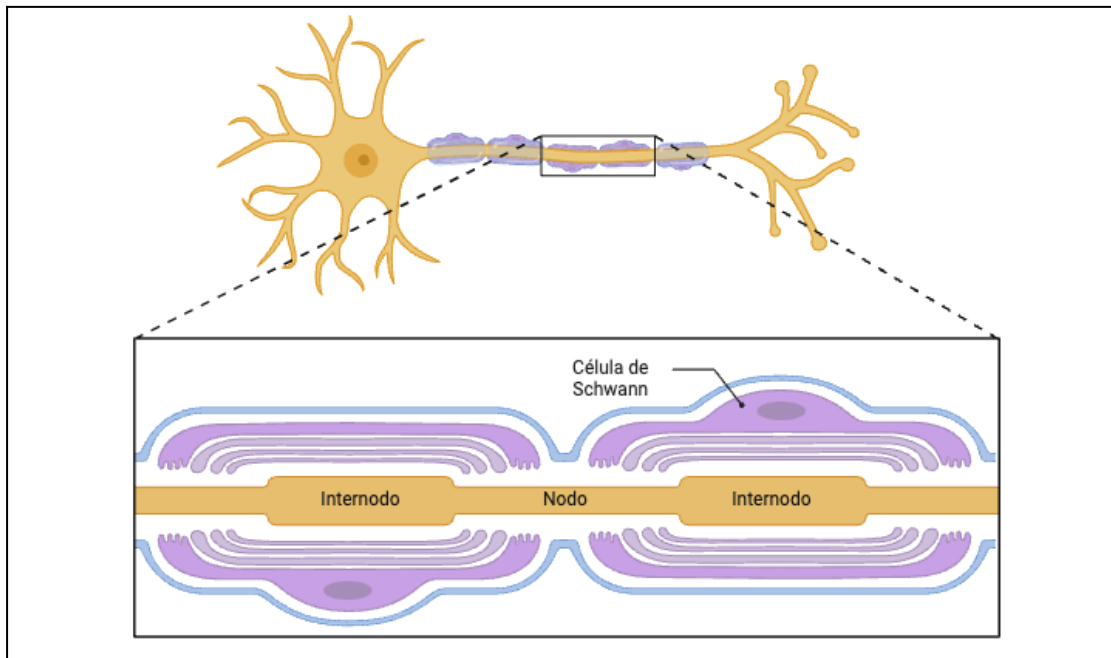


Figura 4: Representación de células de Schwann envolviendo axón neuronal periférico. Creado con BioRender.com.

La **mielina**, además de su función de sostén en los axones, actúa como aislante eléctrico, aumentando la velocidad de conducción de las señales. Las pequeñas partes que no quedan cubiertas por la vaina se las llama **nodos de Ranvier** y permiten la denominada “conducción saltatoria” del potencial de acción. Es decir, que el potencial de acción no deberá regenerarse punto por punto de la membrana plasmática celular a lo largo de todo el axón, sino que sólo lo hará en los nodos. Como si fueran las estaciones de servicio seleccionadas en donde este “auto” denominado potencial de acción pueda “cargar nafta” para seguir viaje hasta la terminal axonal.

## Microglía

En relación a su estructura, son pequeños organismos de poco citoplasma, núcleo alargado, prolongaciones muy ramificadas y pocos procesos. Tienen una morfología ramificada y responde a cambios patológicos en el tejido cerebral, ya que cumplen papel en la vigilancia o el mantenimiento del funcionamiento cerebral.

Son las células menos numerosas dentro del tejido nervioso central, pero su número aumenta radicalmente de haber patologías generando inflamación. Esto se debe a que son células inmunitarias que buscan amenazas o signos de daño dentro del sistema nervioso. Pueden moverse y se comportan como macrófagos (células “limpiadoras”) si encuentran peligros potenciales que ataquen al tejido. Además, de ser necesario, pueden multiplicarse para batallar con la amenaza ganando también en número. Su activación genera el llamado de otras células inmunitarias (linfocitos) manifestando una mejor y mayor respuesta. La microglía se mueve activamente hacia las áreas dañadas, donde elimina restos celulares

después de la muerte neuronal. Allí retiran o consumen células muertas o restos de ellas, puesto que esto afecta a la reparación del tejido afectado.

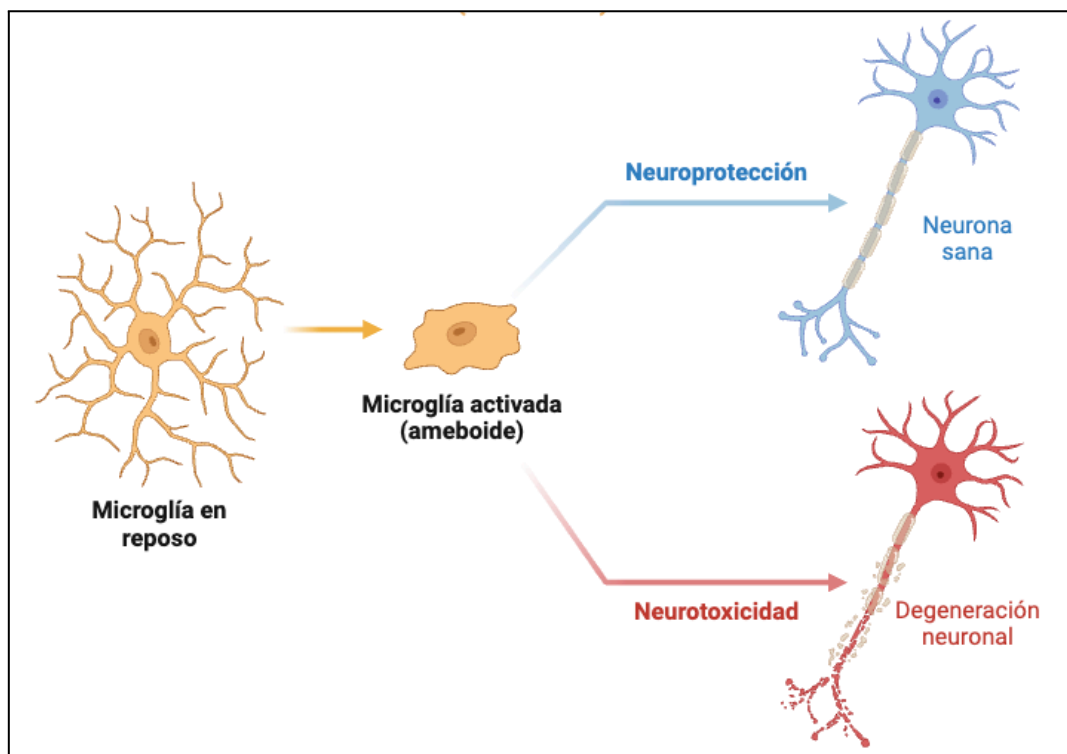


Figura 5: Representación de activación de células de la microglía para la neuroprotección o neurotoxicidad. Creado con BioRender.com.

Además, la microglía puede monitorear y mantener las sinapsis en el cerebro no lesionado, lo que podría ser importante para la maduración o eliminación de las sinapsis. Este proceso natural del organismo se llama “**poda sináptica**” y es una forma de eliminar conexiones neuronales que resultan poco eficientes o inútiles. Al momento de nacer, el cerebro de un bebé contiene alrededor de 100 mil millones de neuronas, unas 15% más de las que tendrá en su etapa adulta. A medida que nos desarrollamos y aprendemos, nuestras vivencias fortalecen los circuitos neuronales más relevantes, mientras que los menos importantes se debilitan y desaparecen gradualmente.

Si bien en líneas generales podemos considerar a la microglía como células encargadas del cuidado de las células nerviosas, su activación aumentada en ciertas circunstancias también se ha asociado a la fisiopatología y desarrollo de trastornos mentales. Un ejemplo clásico que se ha vinculado con la hiperactivación de la microglía es la esquizofrenia, en donde se produce un aumento en la actividad inflamatoria de la microglía y de la poda sináptica descontrolada llevando a una hipoconectividad entre áreas del cerebro elementales para el funcionamiento sano del cerebro.

## Ependimocitos

El revestimiento de los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal (desde los ventrículos laterales hasta el filum terminal), en condiciones normales, consiste en una única capa continua de **células epiteliales ependimarias ciliadas**. Este revestimiento es

similar a la mayoría de las membranas epiteliales del resto del organismo. En particular, las células alargadas de endocitos, llamadas tanicitos, establecen una conexión anatómica entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la vasculatura portal hipofisaria.

La literatura actual respalda la hipótesis general de que el epitelio endocitario ciliado apoya y protege la zona subventricular adyacente durante el desarrollo cerebral y posiblemente las células residuales en el cerebro maduro.

## Neuronas

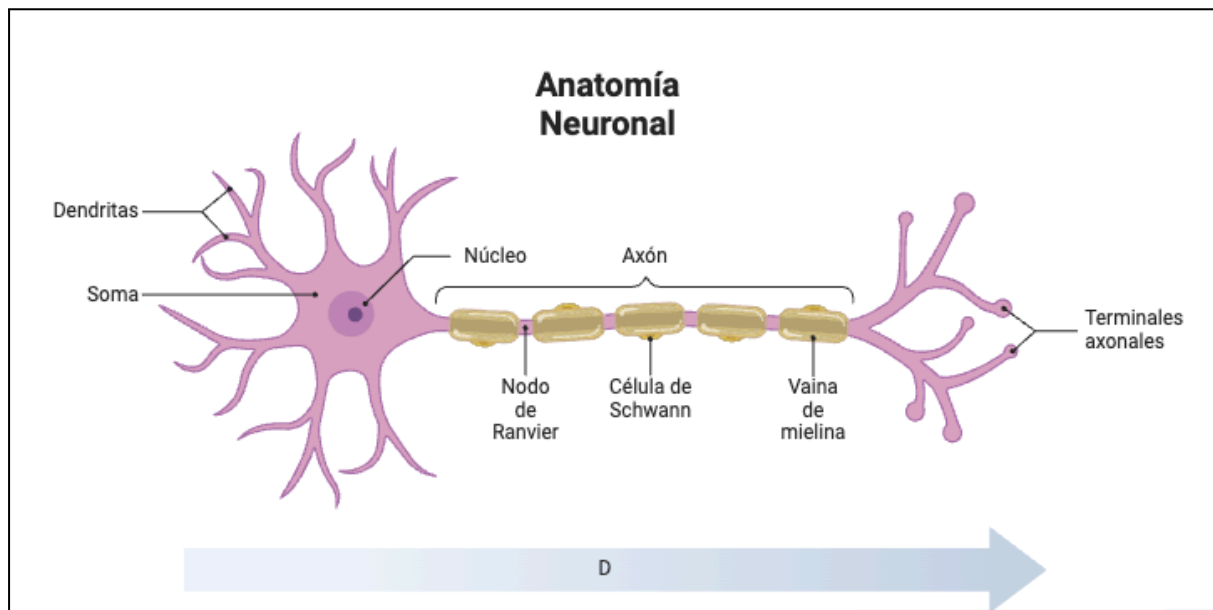


Figura 6: anatomía de una neurona. Creado con BioRender.com.

Las neuronas suelen tener el papel principal del sistema nervioso ya que son las **unidades morfofuncionales del tejido nervioso**. Se especializan en la transmisión de impulsos, es decir, son excitables, reciben, transmiten y almacenan información. Dentro de estas células podemos identificar tres partes que las componen:

- **El Soma:** Es el cuerpo celular. Posee el núcleo y la mayoría de las organelas. Sus formas pueden variar, pudiendo ser figuras esféricas, fusiformes o piramidales (la mayoría son de esta última forma).
- **Las Dendritas:** Son ramificaciones que constituyen el mayor porcentaje de la superficie neuronal. Siendo extensiones del cuerpo celular, son diversas en lo referido a su morfología y distribución. En ellas se localizan el mayor porcentaje de contactos sinápticos. A diferencia de los axones, las dendritas pueden ser múltiples y no poseen mielina.
- **El Axón:** Es una prolongación única, especializadas en transmitir el impulso nervioso, que nace del soma neuronal. Poseen un ensanchamiento al final denominado cono axónico, el cual no tiene mielina y tiene una concentración elevada de canales de sodio voltaje dependientes, siendo esto relevante porque presenta el menor umbral para la respuesta eléctrica de la célula, permitiendo que se inicien los potenciales de acción. El resto del axión está, en general, cubierto por la vaina de mielina, la cual asiste a que la transmisión del impulso sea más veloz, puesto que se realiza de forma saltatoria.

## Membrana plasmática y potencial de reposo

El potencial de acción emerge como uno de los fenómenos más sorprendentes y fundamentales en la fisiología neuronal, una señal eléctrica fundamental generada por las células nerviosas y surge de cambios en la permeabilidad de la membrana a iones específicos.

Pero antes de adentrarnos en la complejidad de estas variaciones iónicas, debemos inevitablemente explicar qué rol juegan estos iones en el organismo y cómo es su particular relación con las células. La **membrana plasmática** es una estructura fundamental que rodea a todas las células vivas. Funciona como una barrera selectiva que separa el contenido interno de la célula del entorno externo. Está compuesta principalmente por una **bicapa lipídica**, que consiste en dos capas de moléculas llamadas fosfolípidos, con proteínas incrustadas en ellas.

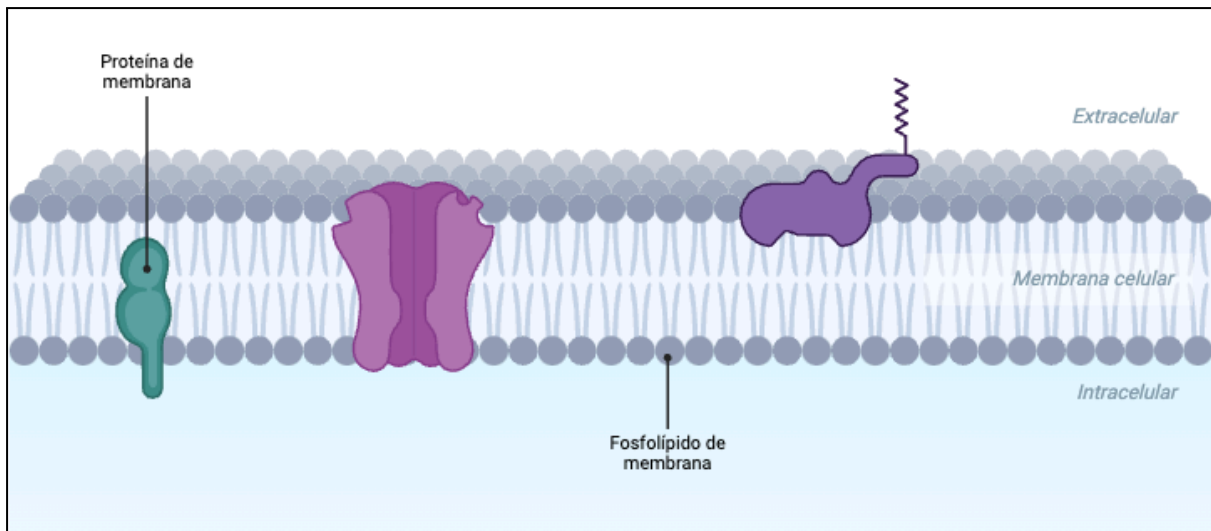


Figura 7: Bicapa lipídica con proteínas incluidas en ella representando una membrana plasmática celular. Creado con BioRender.com.

Esta membrana plasmática divide dos compartimentos: el espacio extracelular del intracelular. Si bien ambos espacios están constituidos esencialmente de agua, los componentes que están disueltos en ella son radicalmente diferentes. En ese sentido, deberemos recuperar un concepto químico inorgánico básico: el de los **iones**.

Un ion es un átomo o molécula que ha perdido o ganado uno o más electrones, lo que le confiere una carga eléctrica neta. Si un átomo pierde electrones, se convierte en un ion con carga positiva, llamado **catión**. Ejemplos de cationes esenciales que estudiaremos en este curso serán: potasio ( $K^+$ ), sodio ( $Na^+$ ) o calcio ( $Ca^{2+}$ ). Por otro lado, si un átomo gana electrones, se convierte en un ion con carga negativa, conocido como **anión**. Aniones que son importancia para el curso serán el cloro ( $Cl^-$ ) y las cargas aniónicas de las proteínas intracelulares.

Ya que las concentraciones de aniones y cationes a un lado y otro de la membrana no son idénticas, podemos en general hablar de que hay una diferencia de potencial eléctrico a un lado y a otro de la membrana plasmática. Esto nos lleva a hablar del **potencial de la membrana**, que es un fenómeno común a todas las células. Sin embargo, las únicas células capaces de modificar sus potenciales son las células musculares y las nerviosas.



Cuando no se realiza ninguna sinapsis, hablamos de la existencia de un “**potencial en reposo**”, como si la neurona no estuviese por enviar una señal.

Para que el potencial se encuentre en reposo, el voltaje de la membrana debe ser de entre **-30 a -70 milivoltios**. Eso quiere decir que si la neurona recibe “avisos” que no superan los -30 milivoltios, no entrará en su potencial de acción. En la sangre y el exterior de las células, abundan los iones de sodio y cloro (NaCl), que sí, es el mismo componente de la sal de mesa. La sangre entonces es agua salada, ¿te recuerda a algo? ¡Al océano! No es casual que la sangre, que baña todo nuestro cuerpo, se parezca tanto al mar en cuanto a su composición química. Es ese pedacito de océano que nos pudimos llevar con nosotros cuando evolucionamos, dejamos atrás nuestra herencia marina y emergimos hacia la superficie. Por eso, hablamos de que el ion predominante en el extracelular es el sodio (Na<sup>+</sup>). Dentro de la célula abunda otro, el potasio (K<sup>+</sup>)

Dejemos a la biología a un lado e imaginemos que nos encontramos en un aula con muchos estudiantes. Dentro de este aula hace 30 grados pero, afuera, hace 32 grados. Si afuera hace más calor, ¿eso significa que dentro del aula hace frío? La respuesta es no. Solo hace menos calor que afuera. Este ejemplo es un paralelismo a lo que ocurre cuando una neurona está en reposo: **existe una asimetría entre el exterior** (que es positivo porque tiene muchos iones Na<sup>+</sup>) **y el interior** (que también es positivo, pero menos que el exterior, porque si bien tiene iones K<sup>+</sup>, también tiene aniones sueltos, por lo tanto se suele decir que es “negativo” comparado con el exterior). En resumen: afuera de la neurona hay mucho Na<sup>+</sup> y dentro de la neurona hay mucho K<sup>+</sup> pero también iones negativos, lo que genera una disparidad de cargas (afuera más positivo que dentro de un lado y de otro de la membrana).

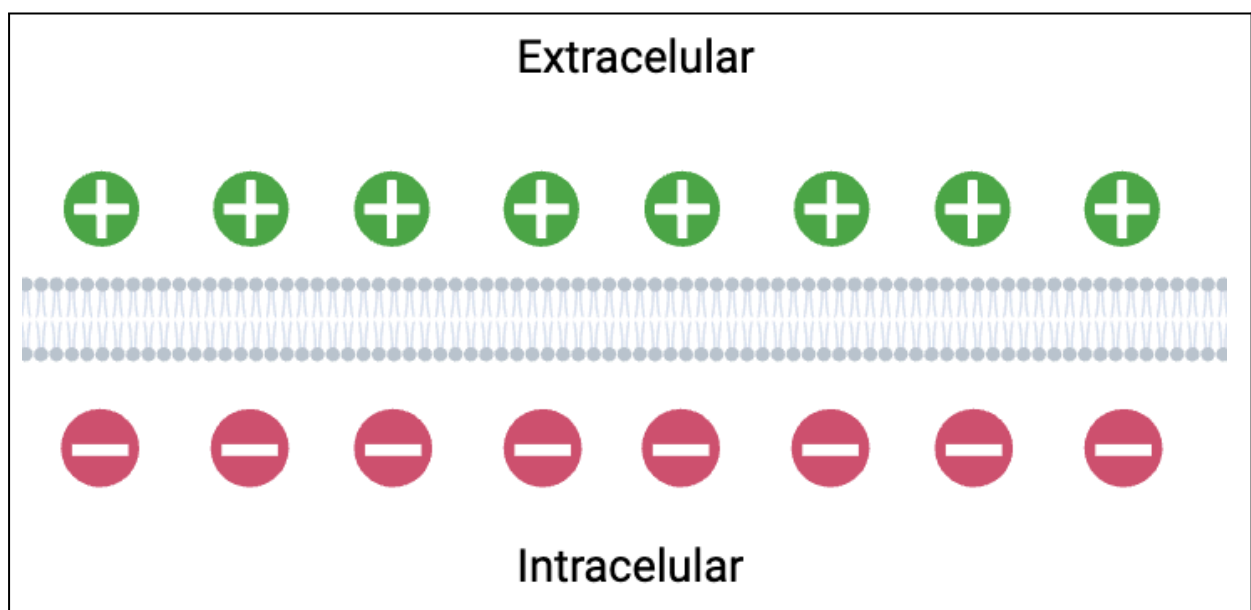


Figura 8: distribución de cargas a un lado y a otro de la membrana. Creado Con BioRender.com.

Obsérvese que por lo mencionado anteriormente, podríamos hablar de que la membrana está naturalmente “polarizada”, con un polo positivo en la cara extracelular y un polo negativo en su cara intracelular. Como si fuera un gran imán.

Pero mantener este equilibrio no es tan sencillo, en la membrana de la neurona, especialmente en los nodos de Ranvier, existen canales de Na<sup>+</sup> (que “meten” Na<sup>+</sup> dentro de la célula), canales de K<sup>+</sup> (que “sacan” K<sup>+</sup> al exterior). ¿Por qué ocurre esto? Por dos razones: la primera es que, si bien los canales pueden no estar activos, **nunca están del**

**todo cerrados**, por lo que siempre algún ion de  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$  se escapa de donde debería estar; la segunda razón es por **el gradiente**: como hay un desequilibrio entre las cantidades de  $\text{Na}^+$  (que están afuera) y de  $\text{K}^+$  (que están dentro), van a intentar buscar el equilibrio e ir hacia donde hay menos (los  $\text{Na}^+$  “querrán” entrar y los  $\text{K}^+$  “querrán” salir). Para evitar esta “desobediencia”, existe la **bomba de sodio y potasio**, haciendo que ingresen a la neurona  $\text{K}^+$  y sacando  $\text{Na}^+$ .

### **Cambios en el potencial de reposo**

Tal como se ha descrito previamente, las neuronas son células capaces de modificar su potencial transmembrana. Para esto, existen cambios graduales en el potencial eléctrico a lo largo de la membrana celular llamados **potenciales electrotónicos**. Se les puede referir también como “potenciales graduales” y tienen la característica de generarse a partir de flujos iónicos transmembrana pequeños (por ejemplo, cuando un neurotransmisor abre o cierra un canal iónico). Ya que estos canales iónicos pueden abrirse o cerrarse y permitir el paso de aniones o cationes, los potenciales electrotónicos son capaces de ser tanto negativos (cuando hiperpolarizan la célula) o positivos (cuando la despolarizan, y la acercan un poquito más al potencial umbral para desencadenar eventualmente un potencial de acción). Si bien no nos detendremos en profundidad en el estudio de estos potenciales, son un elemento clave en la “previa” al potencial de acción.

### **Potencial de acción**

Para activar el potencial de acción, la señal generalmente vendrá de las dendritas, atravesará el cuerpo celular y se dirigirá al axón. Si es suficiente para superar el umbral de  $-30$  que se mencionó anteriormente, comenzaría el proceso sin retorno. El **potencial de acción** depende de la apertura masiva de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ), los cuales son **voltaje dependientes** (es decir, cuando se supera el umbral, los canales se abren estrepitosamente, dejando pasar grandes cantidades de  $\text{Na}^+$  a la neurona). Esta masiva entrada de sodio genera lo que se llama la **despolarización**, la cual se caracteriza por invertir el voltaje de la membrana: ahora el interior es más positivo que el exterior. No obstante, apenas se activan los canales, se desactivan, porque la señal tiene que ser **transitoria**, sumado a que a la vez se produce una apertura de canales de potasio y a que la bomba de sodio y potasio sigue actuando para regresar a la neurona al estado de reposo. Luego de esa gran apertura, que se puede observar en el gráfico de abajo, la neurona suele **hiperpolarizarse** por un instante, gracias a la salida más gradual de potasio que “sale” por los canales mencionados anteriormente. Aquí es cuando el interior vuelve a ser menos positivo que el exterior, pero se vuelve un poco menos de lo habitual, hasta que recupera el equilibrio en la instancia de reposo.

Este proceso es saltatorio, va de nodo en nodo, hasta llegar finalmente al cono axonal, como se describe más adelante.

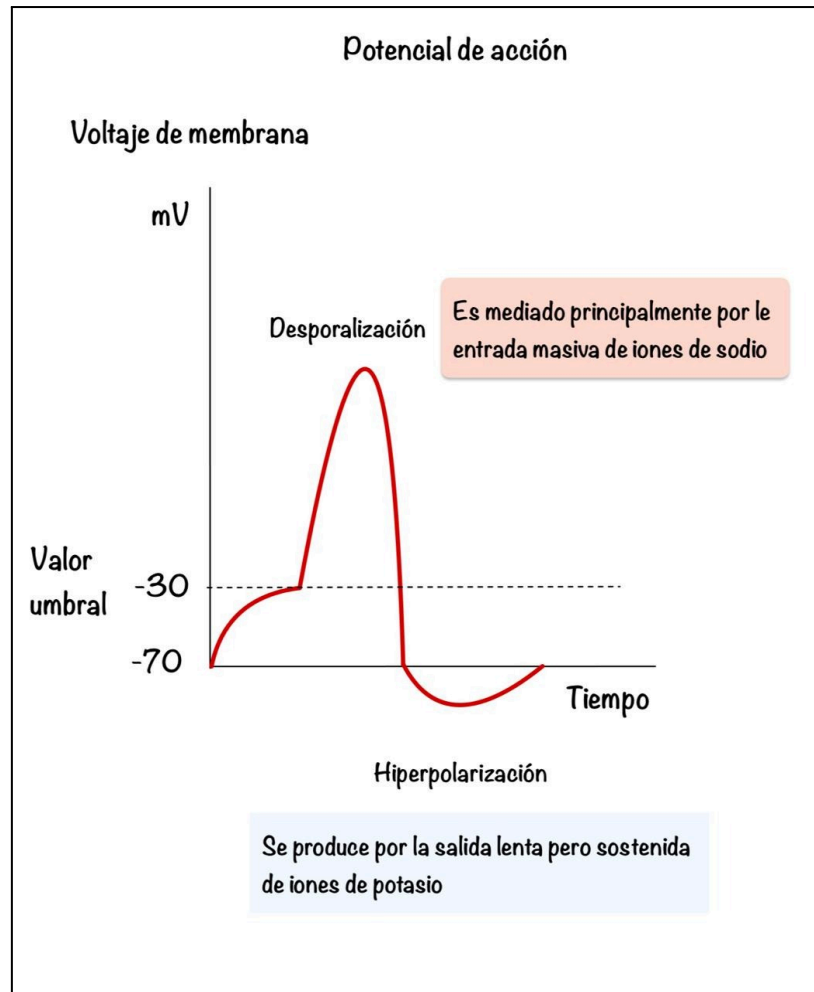


Gráfico 1: Esquematación del potencial de acción que evidencia los cambios en el valor del voltaje de membrana en milivoltios (mV) en función del tiempo.

## Sinapsis

El cerebro humano contiene 86 mil millones de neuronas, cada una con la capacidad de influir en muchas otras células. Claramente, se necesitan mecanismos sofisticados y altamente eficientes para permitir la comunicación entre esta gran cantidad de elementos. Este órgano representa un 2% del peso corporal total en el ser humano, pero aún así se encarga de consumir aproximadamente el 20% de la energía producida por el cuerpo (aún en reposo, sin estar realizando tareas cognitivas de ningún tipo). Se cree que esta energía consumida por el cerebro se utiliza entre un 60-80% para la comunicación entre células, especialmente entre neuronas. Esta comunicación es posible gracias a las sinapsis, los contactos funcionales entre neuronas.

Se pueden distinguir dos tipos diferentes de **sinapsis**: eléctricas y químicas, en función de su mecanismo de transmisión. En las **sinapsis eléctricas**, la corriente fluye a través de "conexiones", que son canales de membrana especializados que conectan dos células en uniones de hendidura. En contraste, las **sinapsis químicas** permiten la comunicación célula a célula mediante la secreción de neurotransmisores; estos agentes químicos liberados por las neuronas presinápticas producen un flujo de corriente secundario en las neuronas

postsinápticas al activar receptores específicos de estas moléculas. Este último tipo de sinapsis es la más frecuente y altamente modificable, motivo por el cual nos centraremos en ese proceso.

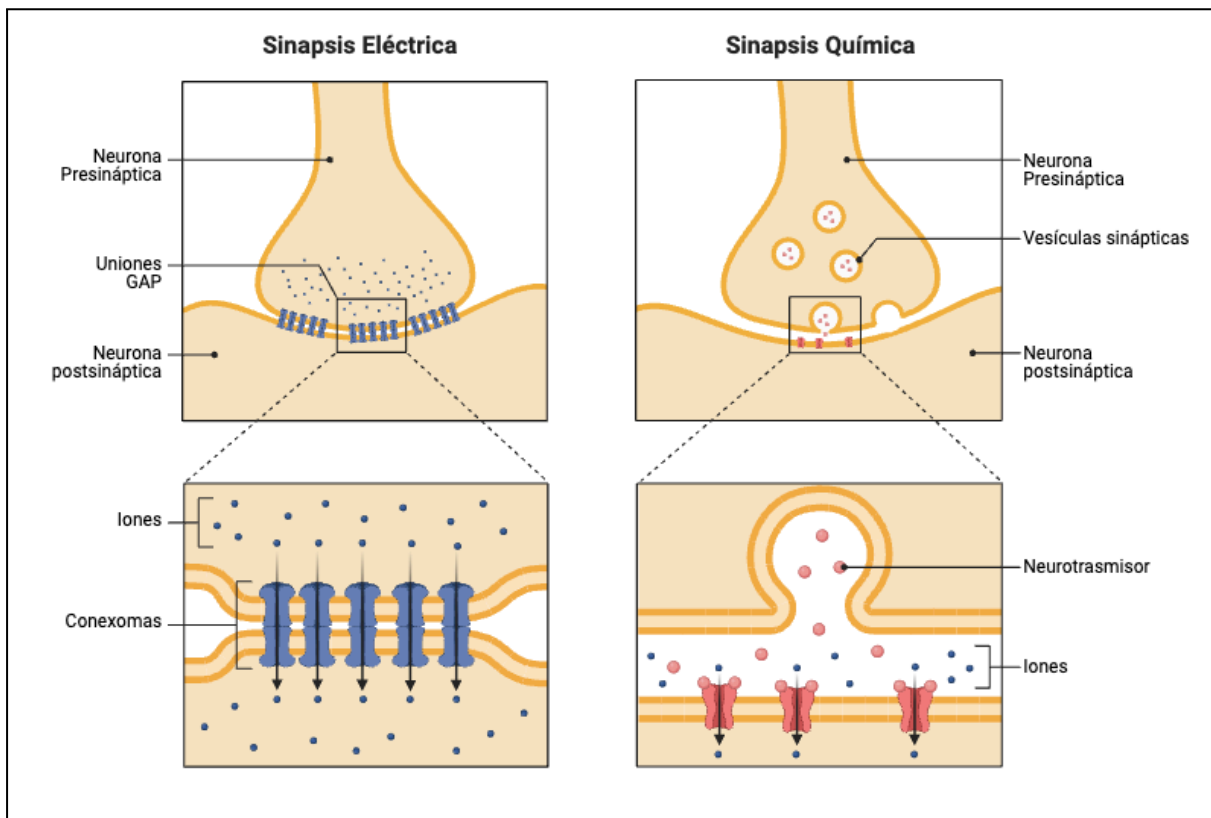


Figura 9: Diferencias entre sinapsis eléctricas y químicas. Creado con BioRender.com.

Características	Sinapsis Química	Sinapsis Eléctrica
<b>Tipo de Transmisión</b>	Transmisión de señales a través de neurotransmisores liberados en la hendidura sináptica	Transmisión directa de corriente eléctrica a través de uniones especializadas llamadas uniones gap
<b>Mecanismo de Acción</b>	La llegada de un potencial de acción causa la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica	Los potenciales de acción se propagan directamente a través de uniones comunicantes entre células
<b>Velocidad de Transmisión</b>	Relativamente lenta	Rápida
<b>Direccionalidad</b>	Unidireccional (de presináptico a postsináptico) aunque hay excepciones	Bidireccional (puede ser tanto de presináptico a postsináptico como viceversa)
<b>Plasticidad Sináptica</b>	Mayor plasticidad sináptica: puede ser modulada a través de cambios en la fuerza sináptica y la plasticidad a largo plazo	Menor plasticidad sináptica: cambios en la fuerza sináptica y la plasticidad a largo plazo son menos comunes

<b>Ejemplos</b>	La mayoría de las sinapsis en el sistema nervioso central y periférico son sinapsis químicas, incluidas las sinapsis glutamatérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, etc.	Las sinapsis eléctricas son menos comunes y se encuentran principalmente en tejidos como el músculo cardíaco y algunas áreas del sistema nervioso central, como el cerebelo
-----------------	--	---

Tabla 1: Diferencias entre sinapsis eléctricas y químicas.

## Sinapsis química: el proceso de neurotransmisión

En este punto introduciremos una regla mnemotécnica: “**SALITE**”. Esta regla nos ayuda a recordar los cinco pasos clave involucrados en la neurotransmisión química: síntesis, almacenamiento, liberación, interacción y terminación. Esperamos que pueda ayudar a recordar cada etapa del proceso neurotransmisor, facilitando así el estudio y la comprensión de la comunicación neuronal.

**Síntesis en la neurona presináptica:** Refiere al proceso de síntesis de neurotransmisores dentro del cuerpo celular o en la terminación axonal de la neurona presináptica. A grandes rasgos, los neurotransmisores se dividen en neurotransmisores de molécula grande o molécula pequeña.

- **Moléculas grandes:** Implica la síntesis de neurotransmisores en el cuerpo celular de la neurona, seguida de su transporte a lo largo del axón hacia las terminales presinápticas. Ejemplos de neurotransmisores de moléculas grandes incluyen las endorfinas.
- **Moléculas pequeñas:** Implica la síntesis de neurotransmisores en las terminales presinápticas a partir de precursores metabólicos disponibles localmente. Ejemplos de neurotransmisores de moléculas pequeñas incluyen el glutamato, la acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina y el GABA.

**Almacenamiento en vesículas sinápticas:** Después de la síntesis, los neurotransmisores son empaquetados en vesículas sinápticas en el terminal axónico de la neurona presináptica para su posterior liberación.

**Liberación calcio dependiente:** Cuando un potencial de acción alcanza el terminal axónico, se abre el canal de calcio dependiente de voltaje, lo que permite la entrada de iones de calcio al terminal axónico. Estos iones de calcio desencadenan la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y la liberación de neurotransmisores hacia la hendidura sináptica.

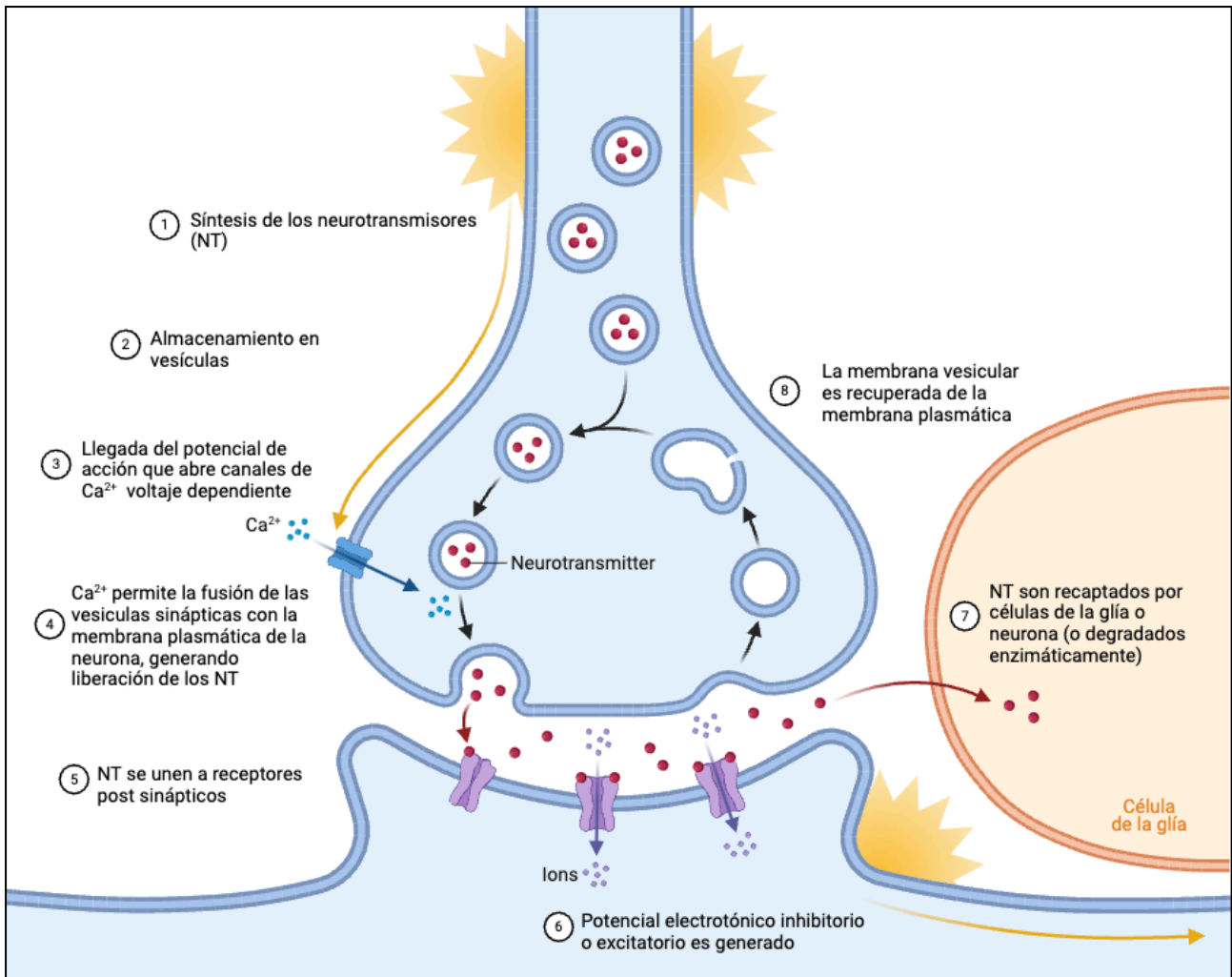


Figura 10: Modelo de sinapsis química. Creado con BioRender.com

**Interacción con receptores postsinápticos:** Los neurotransmisores son como llaves y los receptores como cerraduras en las células nerviosas. Una vez liberados, los primeros, se unen a receptores específicos en la membrana de la neurona postsináptica, lo que desencadena una respuesta en esa neurona.

La interacción entre receptores y neurotransmisores es tan importante que asiste a la célula en la regulación de los mismos. Estos tienen dos formas: el **up-regulation** y el **down-regulation**. El primero refiere a la creación o aparición de numerosos receptores debido a la falta de neurotransmisores en el medio (como hay pocas moléculas, se necesita la mayor cantidad de receptores para “aprovechar” lo que hay). La segunda refiere a lo contrario: cuando la cantidad de neurotransmisores es demasiada, dejan de aparecer tantos receptores (puesto que la “oferta” es grande).

Ahora bien, estos **receptores** pueden clasificarse en dos tipos principales: los **receptores ionotrópicos**, que abren canales iónicos directamente cuando se unen al neurotransmisor, y los **receptores metabotrópicos**, que activan vías de señalización intracelular más complejas a través de proteínas G cuando se unen al neurotransmisor.

Los **receptores ionotrópicos** son proteínas transmembrana que, al activarse por la unión del neurotransmisor, abren canales iónicos directamente permitiendo que los iones

atraviesen ingresen o egresen de la neurona. Debido a esta acción directa, la transmisión sináptica mediada por receptores ionotrópicos es más rápida que la mediada por receptores metabotrópicos. Los neurotransmisores como el glutamato y la acetilcolina actúan sobre receptores ionotrópicos en muchas sinapsis del sistema nervioso.

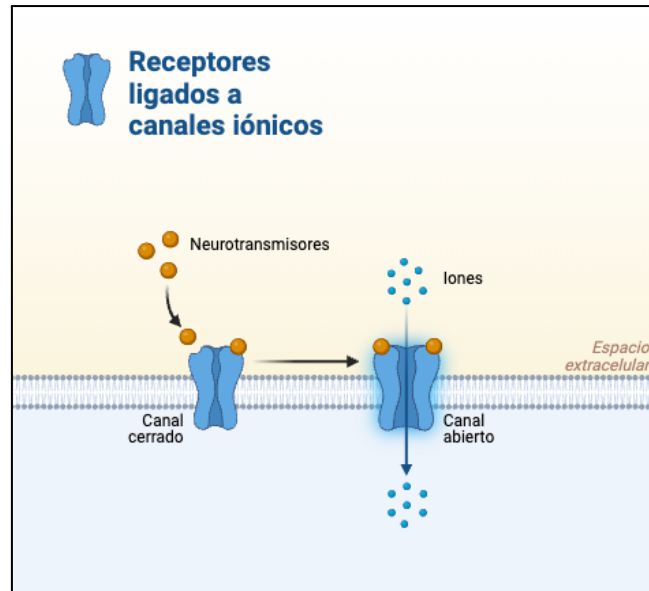


Figura 11: Receptores ligados a canales iónicos (ionotrópicos). Creado con BioRender.com.

En cambio, los **receptores metabotrópicos** son proteínas receptoras que, cuando se unen al neurotransmisor, activan vías de señalización intracelular más complejas a través de proteínas G. Estas proteínas intracelulares acopladas a receptores actúan como intermediarios en la transducción de señales extracelulares hacia el interior de la célula. Existen varios tipos de proteínas G, incluyendo proteínas Gs, Gi y Gq, que activan diferentes rutas de señalización en respuesta a estímulos externos.

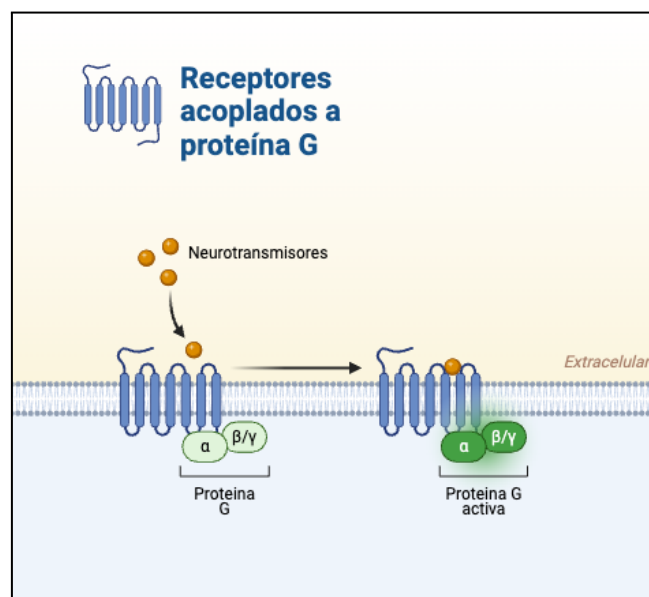


Figura 12: Receptores ligados a proteína G (metabotrópicos). Creado con BioRender.com.

### Proteína Gs

Función: Activa la adenilato ciclasa, aumentando la producción de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) intracelular. Esto puede resultar en la activación de proteínas quinasas dependientes de AMPc y en la fosforilación de proteínas específicas. En general media una respuesta ESTIMULANTE (“s” de “stimulate”)

Ejemplo: Los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o los receptores dopaminérgicos D1 están acoplados a proteínas Gs y su activación resulta en la estimulación de la adenilato ciclasa.

### Proteína Gi

Función: Inhibe la adenilato ciclasa, disminuyendo la producción de AMPc intracelular. Esto puede conducir a la inhibición de las proteínas quinasas dependientes de AMPc y a la desfosforilación de proteínas específicas. En general media respuestas INHIBITORIAS (“i” de “inhibit”)

Ejemplo: Los receptores de la dopamina D2 están acoplados a proteínas Gi y su activación resulta en la inhibición de la adenilato ciclasa, lo que lleva a una disminución en el AMPc intracelular. Esto puede producir efectos como la regulación del movimiento y la modulación de la liberación de ciertos neurotransmisores.

### Proteína Gq

Función: Activa la fosfolipasa C, lo que conduce a la producción de diacilglicerol (DAG) e IP3 (inositol trifosfato). Estos segundos mensajeros pueden desencadenar la liberación de calcio del retículo endoplásmico y activar la proteína quinasa C (PKC), que modula diversas vías de señalización intracelular.

Ejemplo: Los receptores muscarínicos para la acetilcolina están acoplados a proteínas Gq y su activación resulta en la activación de la fosfolipasa C. Esto lleva a un aumento en los niveles de DAG e IP3 intracelular, lo que puede provocar la contracción muscular y la modulación de la actividad neuronal.

Aunque la transmisión sináptica mediada por receptores metabotrópicos es más lenta, puede tener efectos más duraderos y moduladores en la actividad neuronal debido a que estos mediadores intracelulares son múltiples. Es decir, un receptor puede generar múltiples moléculas intracelulares generando una cascada de señalización **amplificada**.

**Receptores de Tirosina Quinasa:** Los receptores de tirosina quinasa son una clase de receptores de membrana que, al activarse por la unión del neurotransmisor, inician una cascada de señalización intracelular que implica la fosforilación de proteínas en residuos de tirosina. Estos receptores desempeñan un papel importante en una variedad de procesos celulares, incluida la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia. Aunque son relevantes en la señalización celular, no se estudiarán en detalle durante la cursada.



Características	Receptores Ionotrópicos	Receptores Metabotrópicos
Tipo de Receptor	Canales iónicos	Proteínas receptoras acopladas a proteínas G
Mecanismo de Acción	Directo	Indirecto
Velocidad de Acción	Rápida	Más lenta
Transducción de Señal	La unión del neurotransmisor abre el canal iónico	La unión del neurotransmisor activa una cascada de señalización intracelular a través de proteínas G
Efecto Resultante	Cambio rápido en el potencial de membrana	Modulación de la actividad celular a largo plazo
Ejemplos	Receptores de glutamato (NMDA, AMPA, kainato), receptores nicotínicos de acetilcolina	Receptores de dopamina (D1, D2), receptores serotoninérgicos (5-HT1, 5-HT2)

Tabla 2: Diferencias entre receptores ionotrópicos y metabotrópicos.

Quizás un lector atento haya percibido que hemos mencionado receptores dopaminérgicos tanto en la descripción de un receptor que media respuestas excitatorias (acoplados a Gs) como en uno de respuestas inhibitorias (Gi). Por eso es crucial entender que **el efecto de un neurotransmisor no está determinado únicamente por él mismo, sino por el receptor específico al que se une**. A menudo, se tiende a simplificar y generalizar diciendo que "un neurotransmisor es principalmente excitatorio o inhibitorio". Sin embargo, esta generalización no considera la complejidad de las interacciones entre neurotransmisores y receptores, que pueden variar significativamente según el contexto y los tipos específicos de receptores involucrados.

La respuesta estimuladora o inhibitoria **depende del receptor** y no del neurotransmisor

**Terminación:** Una vez que los neurotransmisores han interactuado con sus receptores postsinápticos, se pueden eliminar de la hendidura sináptica de varias maneras:

- Recaptación por la neurona presináptica o células de la glía
- Degradación por enzimas específicas
- Difusión fuera de la hendidura sináptica

Este paso marca el final del ciclo de la neurotransmisión en una sinapsis específica.

**Proceso de recaptación:** Los neurotransmisores pueden ser recaptados por la neurona que los liberó inicialmente o por células gliales circundantes. Este proceso permite reutilizar los neurotransmisores para futuras señales sinápticas o eliminarlos del espacio sináptico para mantener la eficacia de la señalización. Ejemplos:

- Recaptación por la neurona presináptica: recaptación de serotonina en la hendidura sináptica después de su liberación. Las neuronas que liberan serotonina tienen transportadores de recaptación específicos que recogen el neurotransmisor sobrante para su reutilización.
- Recaptación por células gliales: recaptación de glutamato por los astrocitos, que ayuda a controlar los niveles de glutamato en la sinapsis y protege a las neuronas de la excitotoxicidad. (Ver anexo I)

**Degradación por enzimas específicas:** Algunos neurotransmisores son degradados por enzimas presentes en la hendidura sináptica. Estas enzimas descomponen los neurotransmisores en productos químicos más simples que pueden ser reciclados o eliminados del sistema nervioso. Un ejemplo de degradación por enzimas es la descomposición de la acetilcolina por la enzima acetilcolinesterasa.

**Difusión fuera de la hendidura sináptica:** El espacio extracelular es vasto como el espacio exterior para moléculas tan pequeñas. Una fracción de los neurotransmisores puede difundirse fuera de la hendidura sináptica hacia el espacio extracelular circundante. Aunque este proceso es menos común que la recaptación o la degradación enzimática, puede contribuir a la eliminación gradual de los neurotransmisores remanentes y al restablecimiento del equilibrio químico en la sinapsis. Un ejemplo de difusión fuera de la hendidura sináptica es la liberación de óxido nítrico (ON) en el sistema nervioso. El ON puede difundirse fácilmente fuera de la sinapsis hacia las células vecinas, donde puede desempeñar un papel en la regulación de la función neuronal, la vasodilatación y otras funciones fisiológicas.

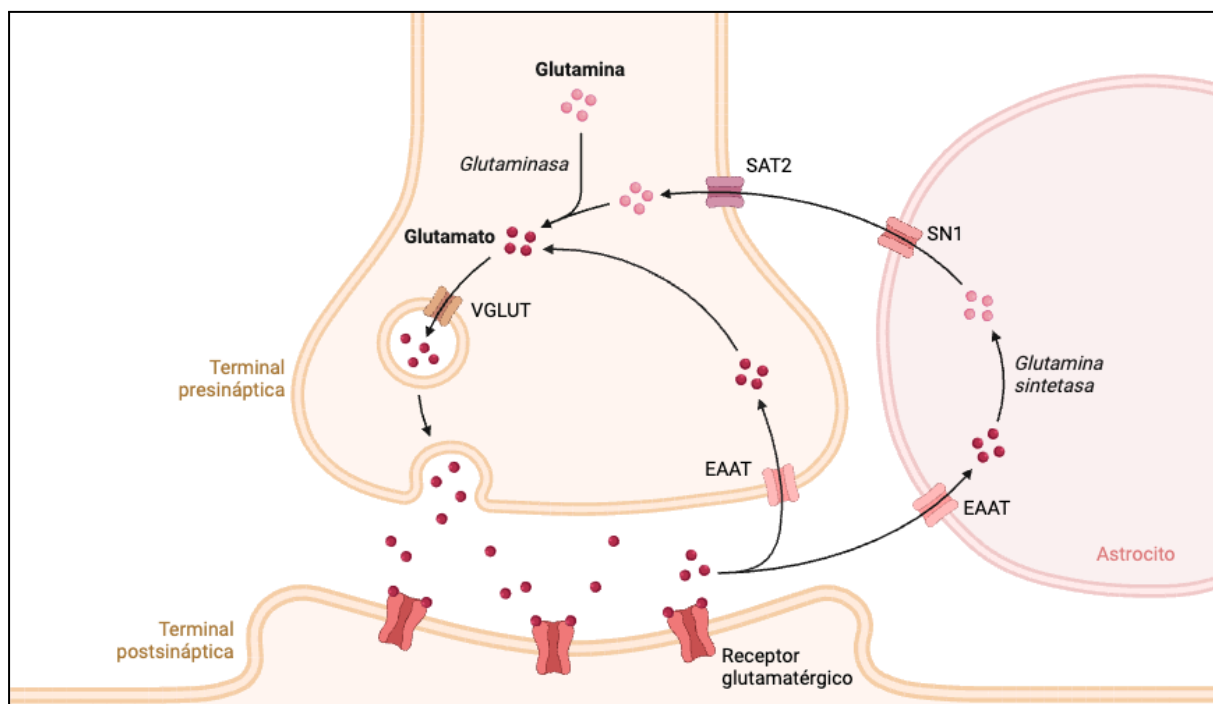
Habiendo finalizado el proceso de neurotransmisión daremos finalizado también este texto, no sin antes invitarlos a que puedan leer los anexos que encontrarán a continuación. Las autoras de este capítulo esperamos que el material haya sido afable y que los conceptos hayan sido lo suficientemente claros para la mejor comprensión de cómo es el funcionamiento básico de nuestro órgano vital favorito.

## Anexo I: Función astrocitaria sobre neurotransmisores

Con todo lo que hemos estudiado hasta ahora, comprendemos que la comunicación entre células nerviosas es esencial para la función cognitiva y comportamental en el ser humano. Dentro de este contexto, el ciclo de glutamina-GABA-glutamato emerge como un proceso crucial que sustenta la homeostasis neuronal en una danza que se establece entre la neurona y el astrocito. A continuación, explicaremos ejemplificando con imágenes cómo se produce este intercambio entre células.

El glutamato, conocido como el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (aunque como ya hemos establecido esto depende de sus receptores más que de él mismo), desempeña un papel central en la excitación sináptica. Sin embargo, la regulación precisa de su concentración extracelular es vital, ya que niveles excesivos pueden conducir a muerte neuronal por un proceso conocido como excitotoxicidad.

Los astrocitos, células gliales altamente especializadas, desempeñan un papel fundamental en la regulación de los niveles de glutamato extracelular mediante la recaptación.



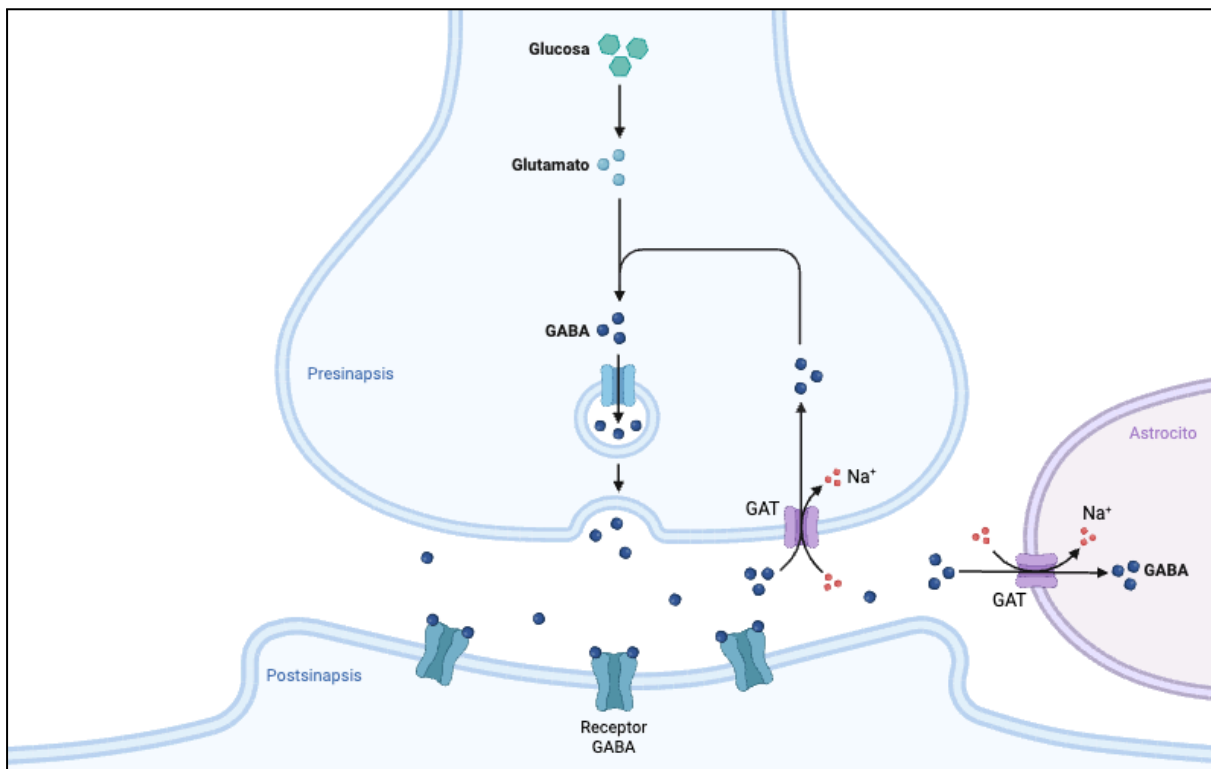
Anexo I, figura 1: Ciclo del glutamato-glutamina. Creado con BioRender.com.

A través de la acción de la enzima glutamina sintetasa, los astrocitos convierten el glutamato captado en glutamina, un proceso que no solo elimina el exceso de glutamato, sino que también proporciona un reservorio para su reciclaje. La glutamina es posteriormente liberada y captada por las neuronas, donde se somete a la acción de la enzima glutaminasa, regenerando así el glutamato nuevamente en un proceso de reciclado. Esto es fundamental para el sistema nervioso, porque significa que cuando haya que sintetizar un neurotransmisor no hay que hacerlo desde cero, sino que podemos usar estos componentes nuevamente, ahorrando energía.

Además de su función en el reciclaje del glutamato, los astrocitos también participan en la síntesis del reciclado de GABA. ¿Sabías que el GABA, que es considerado el principal neurotransmisor inhibitorio, es confeccionado a partir de glutamato? La enzima glutamato descarboxilasa (GAD), que se encuentra casi exclusivamente en las neuronas GABAérgicas,

cataliza la conversión de glutamato a GABA. Esto significa que el ciclo glutamato-glutamina también es necesario para el mantenimiento de la neurotransmisión GABAérgica si se requiere una síntesis de novo de GABA, y así, los astrocitos son socios obligatorios para la síntesis de novo de GABA que ocurre en las neuronas GABAérgicas.

El mecanismo de eliminación de GABA es similar al de glutamato: Tanto las neuronas como la glía contienen transportadores de alta afinidad para el GABA. La mayor parte del GABA se convierte eventualmente en succinato y otra porción es directamente recaptada por la presinapsis y reutilizada.



Anexo I, figura 2: Mecanismos de eliminación y reciclado del GABA. Creado con BioRender.com.

Esta capacidad de los astrocitos para modular tanto la excitación como la inhibición sináptica destaca su papel integral en la función cerebral, lo que nos lleva a preguntarnos: ¿estamos mirando a los protagonistas correctos cuando nos enfocamos en las neuronas? Los astrocitos están en una encrucijada clave siendo moduladores de los dos sistemas de neurotransmisores del SNC.

El fallo de los transportadores gliales para operar de manera óptima puede resultar en un desbalance de los niveles de glutamato y GABA extrasináptico, como se observa, por ejemplo, durante la falla energética inducida por la isquemia, la hipoxia y la hipoglucemia. Además, varios trastornos neurodegenerativos han sido vinculados con el mal funcionamiento de los transportadores gliales de glutamato. Esto está relacionado con el hecho de que la exposición de las neuronas a concentraciones excesivas de glutamato conduce a la muerte celular excitotóxica.

El panorama emergente indica que permite a los astrocitos regular activamente el equilibrio de excitación/inhibición mediante diferentes mecanismos. ¿Son entonces los directores de orquesta de este complejo entramado neurocientífico? ¿Deciden los astrocitos cuándo predominará el tono glutamatérgico y GABAérgico? La realidad, es que aún no lo sabemos, pero en años venideros esperamos ver mucha más investigación enfocada en células

gliales (tal como parece ser la tendencia). Actualmente existen moduladores de la acción astrocitaria en investigación, que se utilizan principalmente para terminar de desentrañar su compleja forma de funcionar. Comprender cómo los astrocitos responden y dan forma a su entorno, tanto en términos de su desarrollo como de su mantenimiento homeostático, será crucial para desbloquear su potencial como blancos terapéuticos para las numerosas enfermedades del sistema nervioso central en las que están involucrados. ¿Es acaso la psicofarmacología del futuro? Esperamos descubrirlo poco.

## Referencias bibliográficas

1. Bijsterbosch, J., Smith, S. M., & Beckmann, C. (2017). An introduction to resting state fMRI functional connectivity. Oxford University Press.
2. Bruni, J. E. (1998). Ependymal development, proliferation, and functions: a review. *Microscopy research and technique*, 41(1), 2-13.
3. Cid, F. M. (2018). Principios de neuroeducación física. Bubok.
4. Cowan, M., & Petri, W. A. (2018). Microglia: immune regulators of neurodevelopment. *Frontiers in immunology*, 9, 409354.
5. Escobar, M. I. (2019). Sistema nervioso: Neuroanatomía funcional y clínica. Universidad del Valle.
6. Goodman, L. S., & Gilman, A. (2018). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education.
7. Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences.
8. Mederos, S., & Perea, G. (2019). GABAergic-astrocyte signaling: a refinement of inhibitory brain networks. *Glia*, 67(10), 1842-1851.
9. Menconi, F., Arcarí, N., De Andrea, P., & Vilches, A. (2021). CAPÍTULO 4 Tejidos en el cuerpo humano. El tejido nervioso como ejemplo de especialización. Aspectos biológicos de la complejidad humana, 117.
10. Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., ... & Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *science*, 333(6048), 1456-1458.
11. Purves, D., Cabeza, R., Huettel, S. A., Platt, M. L., LaBar, K. S., & Woldorff, M. G. (2013). Principles of cognitive neuroscience (Vol. 83, No. 3, p. 757). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
12. Sakai, J. (2020). How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(28), 16096-16099.
13. Schousboe, A. (2003). Role of astrocytes in the maintenance and modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neurochemical research*, 28, 347-352.
14. Schousboe, A. (2019). Metabolic signaling in the brain and the role of astrocytes in control of glutamate and GABA neurotransmission. *Neuroscience letters*, 689, 11-13.

15. Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 119, 7-35.
16. Stahl, S. M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press.
17. Stogsdill, J. A., Harwell, C. C., & Goldman, S. A. (2023). Astrocytes as master modulators of neural networks: Synaptic functions and disease-associated dysfunction of astrocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1525(1), 41-60.
18. Verkhratsky, A., Nedergaard, M., & Hertz, L. (2015). Why are astrocytes important?. *Neurochemical research*, 40, 389-401.