

Neuroanatomía Química

Resumen

La importancia de las moléculas en la actividad mental, vino a evidenciarse cuando se descubrieron sustancias químicas que generaban alteraciones notorias y reproducibles en los patrones del pensamiento, percepción y estado de ánimo; si una sustancia química puede alterar de forma específica la mente, es de suponer que la actividad mental normal también puede depender de los niveles de ciertas moléculas presentes en el cerebro.

Establecer asociación entre la neuroanatomía y la química cerebral, es analizar cómo los seres vivos realizan e integran procesos nerviosos básicos y complejos para poder interactuar con el medioambiente.

Además los trastornos neurológicos y neuropsicológicos se explican por la alteración de las estructuras sinópticas neuronales y las conexiones cerebrales por el aumento o disminución de las sustancias químicas que son la base del trabajo neurona/y cerebral en la elaboración de los procesos intelectivos y volitivos.

En los estados de alteración en los casos de enfermedades graves, la depresión, las coreas, el Parkinson y el Alzheimer, el desorden de la neuroquímica cerebral produce no sólo la alteración volitiva e intelectual, sino que afecta su relación con el ambiente y con el entorno social.

Luis Fernando Samper Hincapié
Profesor titular Neurociencias
Facultad de Psicología Universidad de Manizales
1998

Presentación

Hacer una revisión sobre los neurotransmisores, implica el conocimiento actualizado no sólo del complejo mecanismo neuronal sino la forma cómo actúan todas las especies químicas que. Tienen un comportamiento, específico, y que se, pueden alterar por compromisos neuronal/es o alteraciones bioquímicas, que pueden conducir a lesiones del Sistema Nervioso y a cambios en los patrones de conducta.

Estas especies químicas tienen una amplia clasificación la cual se ha determinado, de acuerdo a los constituyentes químicos tales, como sustancias aminadas, aminoácidos, sustancias peptídicas, radicales libres, y otras que además de servir en el proceso de neurotransmisión intervienen en otras actividades.

Se hace necesario una revisión del mecanismo de la sinapsis y, a: forme como se generan los distintos impulsos nerviosos los cuales canalizan las distintas sustancias elaboradas por grupos especializados de neuronas o de núcleos ubicados en el tronco

Cerebral o, en la base del cerebro

Se considera, importante analizar los distintos efectos inducidos por aumento o disminución de estas sustancias o de- productos farmacológicos que inducen efectos similares.

Introducción

Los problemas de la conducta y el comportamiento se ven reflejados en las alteraciones necrológicas y en la producción de las diferentes especies químicas, que intervienen en la regulación de los procesos neurológicos mentales.

El avance en la Investigación neuroquímica y los constituyentes no sólo bioquímicos, sino los efectos que se observan en el Sistema Nervioso, bien sean porque se produzcan o dejen de producir o se haga la estimulación exógena con los psicofármacos ha permitido observar una serie de cambios y conductas.

Se considera básico establecer criterios de clasificación y ubicación de cada una de las sustancias y hacer la integración general y específica de cada uno de los componentes. Es importante establecer criterios de clasificación sobre las alteraciones más frecuentes inducidas por el déficit o hiperproducción de tales sustancias como suele suceder en la enfermedad de Parkinson, estados demencia/es, depresión, neurosis, psicosis, alteraciones neuropsicológicas.

El punto de partida para todo el trabajo nervioso, es el análisis de la estructura fundamental del Sistema Nervioso, la neurona y su integración funcional a través de la sinapsis.

La Neurona

El sistema nervioso y específicamente la neurona son muy exigentes ante la demanda constante y permanente de glucosa y oxígeno, por esta razón aunque el cerebro sólo represente aproximadamente un 2% del peso corporal, su actividad metabólica corresponde al 25% de la tasa metabólica basal (Sokoloff y col 1977), esto se aplica por la constante actividad eléctrica y química cerebral que es necesaria para la comunicación permanente y constante del gran número de neuronas, aproximadamente 10^{13} y 50 veces células iguales.

La neurona es considerada uno de los elementos más especializados de todo ser humano, además del cuerpo o soma donde se realiza la biosíntesis, se encuentra el axón, el cual transmite las señales eléctricas y químicas; estas señales se reflejan en cambios transitorios del potencial eléctrico. Cuando se examina la neurona con el microscopio electrónico, y se le compara con otros equipos celulares, se observa que la mayor parte de las neuronas tienen un núcleo muy grande, en el cual se puede ver uno o más nucléolos, que se cree son los sitios para la transcripción del ADN en ARN. En el citoplasma del pericarión se encuentran ribosomas libres y múltiples cisternas o retículo endoplasmático rugoso, donde se cree que se sintetizan proteínas o neurotransmisores. La incorporación de aminoácidos o azúcares marcados en partículas de secreción proporcionan un medio de rastrear las proyecciones terminales de una micro-región de auto-radiografía.

Tanto las dendritas como los axones presentan micro túbulos, cuerpos tubulares alargados con diámetros de 240Å y cuyo eje mayor corre a través de toda la extensión del axón de o de la dendrita. Estos micro túbulos tienen una estructura fina idéntica a la de las organelas similares encontrados en otros tipos celulares en los cuales su función se piensa es una especie de cito esqueleto, se ha propuesto que los micro túbulos pueden servir como guías direccionales para el transporte citoplasmático de ingredientes celulares, que vayan desde el cuerpo celular hasta las partes más distales de la célula. Sin embargo, el transporte axoplasmático es un término que se presta a falsas interpretaciones, en este proceso intracelular, ya que el mismo mecanismo también lleva a cabo el movimiento de Macromoléculas importantes y otros componentes celulares dinámicos que van desde el pericarión hacia las dendritas, además del retorno de moléculas y organelos desde los puntos más distales de la célula hacia el pericarión.

Propiedades bioeléctricas de la neurona

Luego de los detalles estructurales de la neurona, hay una segunda característica extraordinaria, la propiedad bioeléctrica, pero deben considerarse algunos aspectos básicos de los fenómenos físicos de la electricidad, con el fin de obtener un conocimiento útil, acerca de las características de las células vivas. El primer concepto en aprender es el diferenciar el potencial que existe dentro de un campo electrónico, como ocurre cuando las partículas están separadas y se evita su redistribución al azar cuando hay una diferencia de potencial, la cantidad de carga por unidad de tiempo que fluirá entre los 2 sitios, dependerá de la resistencia que los separe.

En los sistemas biológicos el flujo de carga no es llevado por electrones sino por iones, la dirección de la corriente se expresa en términos de movimientos de cargas positivas.

Canales iónicos

Los experimentos de Hodgking y Huxley definieron la cinética del movimiento de cationes durante la excitación de la membrana neural sin alterar los mecanismos que se llevan a cabo en el movimiento de iones a través de la membrana. El descubrimiento de que el movimiento de cationes puede ser selectivamente bloqueado por medicamentos y que la permeabilidad del Na^+ puede diferenciarse de la permeabilidad del K^+ , hizo posible un análisis más detallado de los mecanismos del movimiento iónico. Los fisiólogos de la membrana están de acuerdo en que hay varias vías específicas de iones que forman "canales" separados e independientes para el movimiento pasivo de Na^+ , K^+ , Ca^{+2} y Cl^- . De acuerdo con Hille, los canales son poros que se abren y se cierran en forma de todo o nada en periodos de $0.1 - 0.1 \text{ m seg}$, los canales pueden considerarse como macromoléculas proteicas dentro del plano líquido de los lípidos de la membrana. Estos canales de macromoléculas pueden presentarse en varias conformaciones interconectibles, una de las cuales permite el movimiento iónico mientras que las otras no. De acuerdo con este concepto, el Ca^{+2} actúa en la superficie de la membrana alterando la permeabilidad sólo por efecto que su carga tiene sobre los campos eléctricos que de otra manera serian cargas orgánicas fijas, a su vez los campos alterados pueden abrir los canales debido a que parte de las proteínas de canal pueden reaccionar al campo y así modular el cambio de conformación que abre o cierra la puerta.

No es que la evolución se haya dejado de manifestar en la sinapsis y que nuestras conexiones neuronales sean idénticas a la red de los animales inferiores, puede que los neurotransmisores sean los mismos, pero los receptores: de la, membrana neuronal en donde le corresponde actuar se

han sometido a intensas presiones evolutivas, llegando a grados altísimos de complejidad molecular; la variedad y complejidad de los receptores sinápticos explica porqué una misma sustancia, puede tener efectos diversos: en distintas especies en distintos individuos, en distintos sitios de un mismo encéfalo o en diferentes momentos en la vida del mismo individuo.

Los receptores sinápticos no son estructuras rígidas y fijas como las puertas de una construcción; estos gigantes conglomerados proteicos de inmenso peso molecular están formando y cambiando, remodelando y sustituyendo permanentemente. Son los receptores, más que los neurotransmisores¹, los responsables de todas las acciones que atribuimos a la sinapsis. Su localización puede ser presináptica, regulando la salida del neurotransmisor o postsináptica modificando el equilibrio electroiónico de la membrana neuronal receptora o su propio metabolismo interno.

El modelo temporal de estos impulsos encargados de transportar la información y la conexión entre las diferentes células nerviosas establece una vía de conducción o "circuito", si bien la información a lo largo del axón se transmite eléctricamente entre las diferentes partes del neurocircuito hay transmisión química. La sustancia química se libera cuando el impulso alcanza el final del axón, entonces difunde entre las dos células y puede iniciar el impulso en la segunda célula las uniones de este tipo corresponden a la sinapsis y las sustancias químicas corresponden a los neurotransmisores; estas sustancias son las responsables del mantenimiento de las funciones básicas de la vida (respiración, latido cardíaco, movimiento), pero además de las funciones superiores como la inteligencia, aprendizaje, memoria, pensamiento.

Es necesario tener en cuenta que las alteraciones en el metabolismo de estas sustancias a nivel cerebral o neural son la base para la explicación de algunos trastornos neurológicos.

Impulso nervioso

El axón de una neurona es el transmisor de los impulsos generados en el cuerpo, este axón está constituido por un tubo que contiene parte del citoplasma, limitado por una membrana, cuando los impulsos no están fluyendo a lo largo del axón, existe una diferencia de potencial a lo largo de la membrana, teniendo en cuenta que el interior de la neurona es de alrededor de -70 milivoltios respecto al exterior, en este estado se dice que la membrana está polarizada.

La diferencia de potencial se alcanza porque la membrana es permeable a los iones potasio, cuya concentración es más alta dentro de la célula que fuera; como los iones se mueven dentro de la célula en un gradiente de concentración transportan con ellos la carga positiva; como se acumulan en la superficie externa de la membrana, esto se opone a un movimiento iónico adicional, de modo que se establece un potencial de equilibrio, que depende de la diferencia de concentraciones de iones potasio a través de la membrana. Un impulso es una inversión transitoria de este potencial de membrana, de modo que el interior del axón llega a ser relativamente positivo con relación al exterior; esta despolarización produce un potencial de acción por encima de 100 milivoltios y es debida a un aumento en la permeabilidad de la membrana de los iones sodio, debido a que éstos se concentran más por fuera del axón, los iones de sodio tienden a moverse al interior, la despolarización se transmite a lo largo del axón, ya que el flujo de corriente, que se registra como resultado de la despolarización produce un

aumento de permeabilidad de sodio, sin embargo el cambio en la permeabilidad de sodio, es de vida corta y los iones de potasio salen rápidamente para restaurar el potencial de reposo (repolarización).

A partir de este proceso está claro que el paso de cada impulso produce el flujo de iones sodio al interior y el de iones potasio al exterior del axón; cada uno de estos procesos se maneja a través de las bombas de sodio y potasio donde interviene el ATP que se hidroliza; la utilización mayoritaria de ATP está implicada en el metabolismo del neurotransmisor; ya él acepta al ATP como una sustancia química implicada en la neurotransmisión.

Sinapsis

Durante la propagación de un impulso a lo largo del axón, la despolarización se provoca por el flujo de corriente a través de la membrana, sin embargo la despolarización también se puede causar por sustancias químicas y de este modo se consigue generalmente la transmisión de impulsos de una célula a otra dentro de un circuito. La unión neuromuscular es otro tipo de Sinapsis, cuando la membrana presináptica se despolariza debida a la llegada de un impulso se descarga el neurotransmisor dentro de la hendidura sináptica o espacio intersinaptico; el neurotransmisor a través de la hendidura (rápidamente ya que el espacio tiene 20 nm de espesor) causa la despolarización de la membrana posináptica (cambiando su permeabilidad a los iones sodio), iniciando así un impulso en la segunda célula. Un neurotransmisor actuando así se dice que es excitador; otros neurotransmisores disminuyen la facilidad con que la membrana pos-sináptica se puede despolarizar y se conoce como neurotransmisores inhibidores. En todos los casos es importante que el neurotransmisor sea eliminado de la hendidura sináptica, tan pronto como se haya emitido la señal, esto se consigue por degradación del neurotransmisor dentro del terminal nervioso intersinaptico, en la neurona post-sináptica dentro de una célula de espacio adyacente, o por recaptación de un neurotransmisor a un sitio inactivo dentro de la sinapsis.

Dentro de la sinapsis hay una clasificación extensa y se agrupa en 2 formas, la eléctrica y las que implican la activación de sustancias neurotransmisoras, químicas.

En las eléctricas se encuentran las axo-somáticas, axo-dendríticas, axo-axónicas, para lo cual la neurona dispone de una gran cantidad de prolongaciones denominadas espinas dendríticas, en la otra forma de sinapsis químicas aparece la sinapsis neuromuscular y neuroendocrina.

En la mayoría de los procesos anteriores está implicada la acción de un neurotransmisor, el cual debe cumplir una serie de criterios para establecer su identidad como neurotransmisor, pues existen situaciones donde algunas sustancias actúan como neuromodulares y neuro-reguladores del sistema nervioso y otras funciones de otras células o tejidos corporales.

Criterios para la clasificación del neurotransmisor

- a) Se tiene que demostrar la presencia del neurotransmisor en el axón presináptico (síntesis y almacenamiento).
- b) Se tiene que demostrar la presencia en la neurona presináptica de las enzimas necesarias para la síntesis del neurotransmisor.
- c) La estimulación fisiológica de la neurona presináptica producirá la liberación del neurotransmisor.
- d) Tiene que existir un mecanismo para la terminación rápida de la acción del neurotransmisor.
- e) La aplicación directa del neurotransmisor a la terminal post-sináptica Deberá

reproducir la acción de la estimulación nerviosa.

f) Drogas que modifican el metabolismo del neurotransmisor, deberán Producir In Vivo, efectos fisiológicos o de comportamiento.

Neurotransmisores y algunos de sus efectos

Aunque la acción de un neurotransmisor en la sinapsis química es influida por factores que controlan su síntesis y liberación, la naturaleza de esta acción (excitación o inhibición), está determinada por los tipos de receptores sobre la célula posináptica, además la intensidad de esa acción es alterada por el número de receptores presentes. Por lo tanto la sinapsis química y los sistemas químicos en el cerebro, se caracterizan no sólo por el transmisor liberado, sino también por los subtipos de receptores disponibles para ese transmisor. Estos subtipos difieren experimentalmente por la unión selectiva de los agentes farmacológicos específicos que actúan como antagonistas o agonistas del transmisor.

En los receptores inotrópicos, los neurotransmisores producen respuestas rápidas mediante la modificación del estado de los conductos de iones en la membrana posináptica; en contraste, los efectos de larga duración se median por la acción de neurotransmisores en los receptores acoplados a la proteína g (metabotrópicos) en los cuales una cascada de reacciones enzimáticas modifica el metabolismo de la célula pos-sináptica mediante la activación de segundos mensajeros. Ambos mecanismos en los receptores se utilizan por los subtipos de receptores identificados para el acetil colina y los aminoácidos neurotransmisores glutamato y ácido gama amino butírico (GABA), sin embargo los receptores para monoaminas y neuro péptidos identificados hasta la fecha, son en su totalidad receptores acoplados a proteína G, con la excepción del receptor inotrópico 5HT3 para la serotonina.

Acetilcolina

La ruta biosintética de la acetil-colina tiene sólo una reacción enzimática que está catalizada por la acetil transferasa; después de ser liberada de una terminal presináptica, la acetil colina es destruida en la hendidura sináptica por la acetil colinesterasa, ambas enzimas se sintetizan en el cuerpo celular.

La acetil colina es el neurotransmisor utilizado por las mono neuronas de la médula espinal y los ganglios basales, que disponen de amplias proyecciones hacia el cortex cerebral; es el principal neurotransmisor periférico, es liberado en la unión neuro muscular por todas las neuronas motoras alfa, beta y gama del tallo y la médula.

La acetil colina actúa sobre conductas de hambre, sed, agresividad, conducta sexual, mecanismos del sueño y se cree que puede también actuar en el aprendizaje y memoria, interviene además en la toma de alimentos y digestión, en el anabolismo y en el reposo físico, produce bradicardia, aumenta el peristaltismo, secreciones glandulares y la presión sanguínea, interviene manteniendo la conciencia, colabora en la conducción de estímulos visuales y auditivos, en la percepción del dolor y la memoria; ejerce un efecto excitador de los ganglios basales, que contrarresta la acción inhibitoria de la dopamina, tiene funciones bien definidas al estimular la actividad neuroendocrina, en estados de hiperactividad colinérgica en los ganglios basales puede conducir a estados de catalepsia o movimientos estereotipados; en el bulbo se le ha implicado en el control de los movimientos oculares rápidos del sueño, igual en el control motor, los cambios en los terminales de acetil colina en la corteza son el principal factor en la demencia de la enfermedad de Alzheimer.

Monoaminas

Las monoaminas o amonas biógenas que se han identificado como neuritransmisores en el sistema nervioso, incluyen las catecolamíνας, dopamina, noradrenalina, adrenalina y las indolaminas, serotonina e histamina.

Las catecolamíνας son producidas en el encéfalo y los ganglios simpáticos a partir de la tirosina por una secuencia de etapas enzimáticas en las cuales la dopamina aparece primero, esta puede convertirse en noradrenalina y esta a su vez en adrenalina. La serotonina es producida en el encéfalo a partir del triptófano, la histamina se sintetiza a partir de la histidina. En el cerebro humano las neuronas dopaminérgicas y drenérgicas contienen pigmentos de melanina y pueden observarse en el microscopio sin tinciones especiales.

Dopamina

Es la catecolamina prototipo, interviene activamente en los procesos motores de control y muy estratégicamente de carácter extrapiramidal.

Realiza control hipotalámico inhibitorio sobre la secreción de las hormonas prolactina y del crecimiento; actúa en la modulación del despertar lo mismo que en la función sexual y agresividad. Se localiza en la retina y bulbo olfatorio donde las neuronas dopaminérgicas inhiben de manera selectiva la transmisión de la información sensitiva para intensificar la producción señalada, este proceso se conoce como inhibición marginal y es parte importante de la información sensorial.

En el diencefalo las neuronas dopaminérgicas dan origen a proyecciones tuberohipofisarias y tuberoinfundibulares que inhiben la liberación hormonal y las proyecciones incierto hipotalámicas que conectan la zona incierta del diencefalo con el hipotálamo anterior y área preóptica. Un tercer sistema de proyección descendente hasta el núcleo posterior del vago y el solitario; sistemas de proyección dopaminérgicos más largos se originan en la sustancia nigra y el área tegmental del mesencefalo, el sistema nigroestriado es importante en el control de la función motora. El parkinsonismo es causado por daños de estas neuronas y pérdidas de los impulsos inhibidores a las neuronas del caudado y putamen, las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental al cerebro anterior llamado sistema mesolímbico y mesocortical se relacionan con el límbico y estado anterior, además se asocian con el grupo complejo de enfermedades como esquizofrenia.

Los antipsicóticos que durante mucho tiempo se conocen que alivian y bloquean uno de los subgrupos de receptores dopaminérgicos. Existen seis tipos de receptores de dopina, todos son acoplados a la proteína G (metabotrópico) que modifican la actividad de la adenilciclasa.

Noradrenalina

Es considerado el neurotransmisor del intelecto y la memoria, se estimula en el sistema nervioso vegetativo ante los estados de alarma, provocando midriasis, hipertensión, polipnea, disminución del peristaltismo y del flujo sanguíneo. Se encuentra también en los ganglios simpáticos, en el sistema nervioso están confinados al tallo cerebral, bulbo y protuberancia; en el bulbo hace parte de la formación reticular asociado al núcleo motor posterior del vago y el solitario; en el puente se ubican en el área gris que rodea al cuarto ventrículo y en el locus coeruleus el cual contiene varios cientos de neuronas y envía axones al cerebro anterior, al cerebelo y al bulbo raquídeo y médula; las proyecciones rostrales del locus coeruleus siguen tres vías diferentes incluyendo el fascículo tegmental central, el longitudinal y el haz medial del cerebro anterior.

Adrenalina

Desde hace muchos años se estableció su función como hormona, catecolamina en respuesta al estrés, es más reciente su identificación como neurotransmisor, es liberada por la médula suprarenal, las neuronas adrenérgicas están restringidas al tallo encefálico, se las encuentra en el tegmento posterior área del cuarto ventrículo y el núcleo reticular lateral en el tegmento anterolateral; en el locus coeruleus inhibe las descargas

de las neuronas.

Conjuntamente con la noradrenalina actúa sobre un grupo común de receptores alfa, alfa 2, beta 1, beta 2, en el encéfalo predominan los β tanto en la corteza cerebral como el cerebelo.

Serotonina

Se localiza en el cerebro, médula espinal, glándula pineal y plaquetas que la almacenan; tiene funciones sensoriales, interviene en el sueño de la onda lenta, en la regulación de la temperatura corporal, en presencia de la luz del día, estimula la producción de melatonina, es decisiva en la generación del peristaltismo del intestino delgado e interviene en procesos vegetativos.

En las vías vegetativas se encuentra sólo en el tallo cerebral y en los ocho núcleos del rafe extendidos a lo largo de la formación reticular del tallo. Los terminales de serotonina son abundantes en la corteza límbica y en la corteza visual primaria. Múltiples factores influyen sobre la descarga de los núcleos del rafe, entre ellos los estímulos dolorosos y cambios en la presión sanguínea.

Aunque se ha propuesto funciones importantes en el sueño, la transmisión del dolor, el estado de ánimo (afecto) y agresión, todavía falta mucho por aprender de la fisiología. En la actualidad los receptores de serotonina incluyen al menos siete subtítulos.

Aminoácidos

Son probablemente los más abundantes de los transmisores identificados hasta hoy, en cuanto al número de sinapsis sobre la que actúan, las principales moléculas en este grupo incluyen los transmisores inhibidores GABA, glicina y taurina y los excitadores glutamato y aspartato.

Gaba y Glicina

El GABA se ubica en la médula espinal y actúa como inhibidor presináptico de neuronas motoras, es además inhibidor cortical y actúa en el control de la motricidad. Las neuronas gabaérgicas están en la corteza cerebelosa, donde las células de Purkinje producen Gaba para inhibir los núcleos profundos y el estriado, el cual lo proyecta hacia la sustancia negra y el globo pálido. En la corea de Huntington la pérdida de neuronas gabaérgicas en el caudado y en el putamen reducen la inhibición de la sustancia nigra mediada por el Gaba, la cual a su vez hace que aumente la producción de dopamina por las neuronas nigroestriadas, esto desequilibra la relación dopamina/acetilcolina en el estriado y se acompaña con movimientos involuntarios (coreicos) no controlados; en esencia esto es la inversa de la pérdida de inervación dopaminérgica nigroestriada y se acompaña de dificultad en el inicio del movimiento visto en el Parkinson.

El Gaba es el transmisor principal del globo pálido, existen dos receptores Gaba A y B acoplados a la proteína β , se distribuyen en todo el cerebro y se piensa que median los efectos sedantes de las benzodiazepinas y barbitúricos.

Glutamato y Aspartato

El ácido glutámico es el aminoácido transmitido en el sistema nervioso del adulto, no cruza la barrera hemato encefálica y se sintetiza a partir de la glucosa, su acción es excitadora; las sinapsis más ricas en glutamato se localizan en la circunvolución dentada del hipocampo, la corteza cerebral y el estriado.

La corteza envía fibras glutamaérgicas al estriado, al tallo encefálico, tálamo y médula espinal; los cambios en el cortico-estriado pueden ser la primera etapa en el desarrollo de la corea de Huntington y pueden ser un indicio de la afección de las vías glutamaérgicas en otros trastornos neurodegenerativos.

Aunque la excitación proporcionada por estas fibras es esencial para la función normal del encéfalo, la hiperactivación de los sistemas de aminoácidos excitatorios o la falla de los mecanismos de captación rápida normales para el glutamato pueden ser más deletéreas que la inactivación de las vías. Los datos experimentales clínicos demuestran que en exceso estos aminoácidos funcionan como excitoxinas, causando la muerte de las neuronas.

Al igual que otros neurotransmisores el glutamato actúa con una variedad de receptores diferentes definidos por sus agonistas específicos, para kainato, quisqualato y N-metil-D-Asparto (NMDA), estos últimos son los únicos que abren conductos en la membrana, muy permeables al calcio y pueden ocasionar daño de la membrana en la excitotoxicidad.

Neuropéptidos

Sustancias transmisoras del sistema nervioso, actúan sobre la analgesia, generada por las glándulas endocrinas, el hábito de beber controlado por la angiotensina, la actividad motora es regulada por la sustancia P, en el comportamiento sexual femenino actúa el factor liberador de la hormona luteinizante, el aprendizaje a manera de condicionamiento está regulado por la vasopresina; los péptidos son de notable importancia en la mecánica reguladora de la conducta, pero con la diferencia de que se hace a través del sistema endocrino controlado por el hipotálamo.

Las neuronas que utilizan péptidos para su liberación emplean un sistema fundamentalmente diferente a las neuronas que producen aminas y acetilcolina, los péptidos se elaboran en el neuroplasma a través de una proteína dirigida por el ARN.

Péptidos opioides

Un gran número de péptidos se han estudiado como transmisores putativos, los más estudiados son los opioides, los cuales se sabe son de tres familias, proopiomelanocortina, proencefalina, prodinorfina; cada uno contiene varios péptidos activos que pueden modificarse de diferente manera en diversas áreas encefálicas.

Los transmisores opioides parecen ser importantes en sistemas neurales que responden al estrés, son notables en las vías del dolor y en circuitos en control vascular, muchos se encuentran en sistemas que procesan información de dolor visceral y somático, también en el límbico.

La encefalina puede producirse a partir de los tres precursores del opioide, la metencefalina derivada de (POMC) y la proencefalina con la leuencefalina se origina a partir de la proencefalina y prodinorfina las cuales se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso.

Las células que contienen dinorfina al igual que las neuronas de encefalina, están

concentradas de manera densa en el sistema límbico y en el hipotálamo; la beta endorfinas tiene distribución más restringida y son exclusivas del hipotálamo.

Los receptores opioides son los mu, delta y kappa, los cuales enlazan de manera preferente beta endorfinas, encefalinas y dinorfinas respectivamente, los receptores mu parecen ser los opioides más abundantes y ampliamente distribuidos en el cerebelo.

Péptidos intestinales y del encéfalo

Un número de péptidos que se aislaron primero en el aparato gastrointestinal, actualmente se ha localizado en grupos celulares específicos en el encéfalo, incluyendo sustancia P, neuropéptido Y, Colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, neurotensina y otra gran cantidad que apenas empieza a ser cualificada.

Sustancia P

Es un miembro de las neuroquininas, estas son las taquicininas que tienen un efecto excitativo de larga duración en el sistema nervioso donde es activo, una de estas áreas es la sustancia gelatinosa, donde las células nerviosas de las raíces ganglionares que llevan la información a partir de fibras A, delta y C secretan sustancia P, también existen en el estriado, tálamo y en el tubérculo cuadrigemino superior; hay tres clases de receptores para la sustancia P y otras neurocininas que son el NK-P, NX-A; y NK-B.

Péptidos hipofisarios

Un tercer grupo de neuropéptidos que actúan en el encéfalo son los identificados primero como secretores neuroendocrinos, son secretados por neuronas que controlan la función hipofisaria, incluyen vasopresina, oxitócica, factor liberador de corticotrofina. Aunque muchas neuronas que contienen estos péptidos se localizan en el hipotálamo, también aparecen en otras áreas cerebrales y sus axones envían proyecciones a la eminencia media y la neurohipófisis.

Los péptidos neuroactivos, los transmisores de pequeño tamaño molecular y otras moléculas neuroactivas pueden coexistir en la misma neurona y es habitual la combinación de un transmisor de pequeño tamaño molecular y uno o más péptidos derivados de una clase de poliproteína.

Algunas enfermedades como las cardiovasculares pueden ser consecuencia de una disfunción de la neurotransmisión o cotransmisión ganglionar, como sucede en las neuronas que hacen coliberación de una sustancia excitadora y otra inhibitoria, es decir de una alteración de la función de las sustancias encargadas de relevar o de mediar la señal por la que el sistema nervioso autónomo controla órganos internos del ser humano.

Tradicionalmente se aceptaba que cada neurona empleaba un solo neurotransmisor para su comunicación sináptica, que también participan en este proceso.

Estas a diferencia de las primeras, no se encargan en forma directa del relevo de la señal, sino que participan como reguladores o moduladores.

En la interrelación neuronal, los neuromoduladores regulan, facilitan o inhiben la señal del sistema nervioso, los más conocidos son los neuropéptidos formados por cadenas de aminoácidos. En enfermedades como la hipertensión arterial, existe en ocasiones un funcionamiento normal de los transmisores, pero puede haber una alteración originada por un mal funcionamiento pero puede uno de ellos estar provocando un aumento de actividad por que se sintetiza o inhibe más de lo normal o al contrario, dando como consecuencia un aumento del tono de los vasos sanguíneos que puede ser la etiología de varias enfermedades.

Además de los trastornos propios del autónomo, en la actualidad se conocen otros padecimientos como la esquizofrenia, Alzheimer que pueden ser el resultado de múltiples disfunciones de los cotransmisores.

Alteraciones de la neurotransmisión

Existe un cuadro amplio de alteraciones típicas con cambios neurológicos y comportamentales. En el caso de **Parkinsonismo**, el más común de los trastornos extrapiramidales, acompañado por la despoblación de las sustancias negras y otras áreas pigmentales del tallo cerebral, originando esta deficiencia en la dopamina nigroestriada con un exceso cilinergico relativo, se caracteriza por un cuadro clínico, tal como la triada de temblor en reposo, rigidez y aquinesia. La sensibilidad es normal y se observan cambios prominentes del sistema nervioso vegetativo indicadores de la hiperactividad colinérgica como son la salivación exagerada, la piel aceitosa y brillante por excesiva sudoración y seborrea. Entre los cambios mentales figura una discreta dificultad intelectual que puede progresar hasta la demencia para enfrentar una problemática tan grave como la planteada en la enfermedad de Parkinson, en el momento se experimenta con implantes de glándula suprarrenal en la base del cerebro, para aliviar la deficiencia de la producción de dopamina y así suplir la cantidad necesaria de dicha sustancia en el normal funcionamiento del sistema extrapiramidal.

El Parkinsonismo se encuentra asociado a disminución de la dopamina en especial y en menos cantidad también aparecen disminuidas la noradrenalina, serotonina, Gaba y acetilcolina.

Corea de Huntington: Es una enfermedad que se caracteriza por una pérdida neuronal en los núcleos basales del cerebro (caudado y putamen); las neuronas afectadas son gabaérgicas que inervan a otras neuronas. Así se puede desinibir el tálamo y el tallo cerebral.

En estos casos terminales (pues mueren tarde los enfermos) además de la pérdida neuronal se observa disminución del más del 50% de receptores para el Gaba.

Enfermedad de Alzheimer: Se caracteriza por una sintomatología típica. En la actualidad se considera una única entidad; la enfermedad de **Alzheimer** (forma presenil tipo Alzheimer o forma del anciano), aparecida después de los 65 años; aunque existen algunas diferencias de matriz clínico y de alteraciones morfo funcionales del cerebro (atrofia cerebral marcada), la diferenciación que se ha seguido durante años no tiene un gran sentido al conocerse mejor la enfermedad. La sintomatología comienza de forma larvada presentando alteraciones intelectivas (memoria, coordinación, conocimiento) cada vez más profundas, hasta el grado de demencia con mantenimiento de las funciones somáticas.

Actualmente se asocia a una disminución de inervación colinérgica (funcional o por disminución de neuronas), las lesiones neurodegenerativas son paralelas en muchos estudios.

Importante es la demencia senil, quizá por lo llamativo de su sintomatología y las repercusiones personales y sociales, su base está en la disfunción y alteración profunda de neuronas de regiones jerárquicamente superiores como las corticales. Los estudios en humanos, han mostrado déficits de receptores de diversos sistemas, aminérgicos, peptidérgica y colinérgica en neocórtex e hipocampo.

De forma general se puede concluir que el comportamiento general está regulado por la presencia y el funcionamiento de los neurotransmisores en la sinapsis en los procesos nerviosos básicos y en fenómenos psicofisiológicos complejos; de manera muy especial estas sustancias actúan en los mecanismos de **homeostasis** corporal. Por tales razones al alterarse la transmisión del impulso nervioso por efecto neuroquímico, el comportamiento desde sus niveles más elementales, hasta los más complejos, presentan cambios notables de carácter transitorio o permanente.

Hecho el análisis anterior, el comportamiento humano es el producto integral de mecanismos tales como **fenómenos nerviosos básicos** que incluyen la motricidad y sensibilidad, **fenómenos psicofisiológicos básicos** que involucran las percepciones, el dormir, y soñar, el hambre, la sed, motricidad, atención, la conciencia y la inconsciencia y los **fenómenos psicofisiológicos complejos** que incluyen la memoria, el aprendizaje, la

Ideación, el pensamiento y el lenguaje. Estos tres niveles de formación comportamental se organizan de manera sincronizada, no sumatoriamente, para dar una idea integral de aspectos de mayor complejidad, relacionados con la **creatividad, inteligencia y personalidad del individuo.**

No se puede perder el concepto de integridad del comportamiento humano; el hombre reacciona ante los estímulos del medio ambiente y de su propio organismo de maneras diferentes, por lo tanto no se puede prever de manera exacta, cuál sería la respuesta ante determinada circunstancia. Se puede decir que los neurotransmisores son sustancias impredecibles ante las reacciones tan variables en el comportamiento.

Se cree que el comportamiento desde el punto de vista de la neuroquímica se encuentra parcialmente comprobado y en esa medida se necesita el apoyo de otras áreas del conocimiento y específicamente de las ciencias de la salud, que conforman un equipo interdisciplinario para establecer pautas terapéuticas integrales, como solución a los aspectos aún no determinados con precisión.

Bibliografía

- 1) Albert, D. J.; Walsh, M. & Jonik, R. H.: Aggression in humans: What is its biological foundation? *Neuroscience and Behavioral Review* 17: 405-425.
- 2) Barbas H. Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus. *Advances in Neurology* Vol. 57 156-165 1992.
- 3) Braco, L. et al Laterization of choline-acetyltransferase in fetus and adult human brain. *Neurosciences letter* 50:301,1978.
- 4) Bustamante B, Jairo. *Neuroanatomía Funcional*. Ed. Celsus. Bogotá, 1994.
- 5) Carpenter R. H., *Neuroanatomía*. Ed. Manual Moderno. México, 1994.
- 6) Changeux, J.P. & Danchin, A. Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neural networks. *Nature* 264: 705-712, 1978.
- 7) Changeux Jean pierre, *El hombre Neuronal* Ed Espasa Escalpe Madrid 186-195 1985.
- 8) Cook, E. Autism: Review of neurochemical investigation. *Synapse* 6: 292-308. 1990.
- 9) Cooper Jack R Floyd E Bloom, Roth Robert H. *Las bases bioquímicas de la Neurofarmacología México* 178-220 1995.
- 10) Cooper J. R. Bloom F. E. and Roth R. H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York Oxford University Press 245-265 1991.
- 11) Cordero May ral, Ortiz José G High Affinity Glutamate Uptake Systems in normal and Aun ogenic Seizure Susceptible Mice *Developmental Brain Research* 787 1994.
- 12) Escobar Marta I, Ceballos Marta L. Organización Dendrítica y Neurotransmisores en la Corteza Cerebral del Primate. Seminario Internacional de neurociencias. Cali 174-190 1996.
- 13) Fenwick, P. *Discontrol*. E. H. Reynolds & M. R. Trimble: *The Bridge Between Neurology and Psychiatry*. New York : Churchill-Livingstone. 386-410 1989.
- 14) FosseVM. Heggelund F. Postnatal development of glutamatergic, GABAergic and cholinergic neurotransmitter Phenotypes in the visual cortex, lateral geniculate nucleus pulvinar and superior colliculus in cat. *The Journal of Neuroscience* 9(2) 1989
- 15) Gilman S., Winans N. S., *Neuroanatomía y Neurofisiología Clínica*. Ed. Manual Moderno. México, 1998.
- 16) Guirao M. *Anatomía de la Conciencia* Prensa Científica Barcelona 560-620 1997.
- 17) Guirao M. *La Neuropsychologie de la Conscience* Editions du Houtier Saint Thomas de Coñac 150-180 1995.
- 18) Herrera , *Bioquímica Molecular y Fisiológica*. Ed. Interamericana McGraw I—lili. Madrid, 1996.
- 19) Izard C. E. *Intersystem connections, in the Nature of Emotion* New York Oxford University 198-235 1994.
- 20) Kandel E. R., Schwartz J. H. *Molecular biology of learning, Modulation of transmitter release* *Science* 218 1982.
- 21) Kandel Erik, *neurociencia*. Ed Prentice Hall. Madrid, 1996.
- 22) Kolb, B. & Fantie, B. *Development of the child brain and behavior* C. R. Rynolds & E. Fletcher: *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*. New York, 645-680 1989 Plenum Press.
- 23) Koob G. F. Sandman C. A. and Strand F. L. A. *Decade of Neuropeptides: Past, Present and Future*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 579. 1990.
- 24) Lees, A. & Tolosa, E. *Tics*. J. Jankovic & A. Tolosa: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore : Williams & Wilkins, 380-420 1989.
- 25) Levitan I. B., Kacsmarek L. K. *The Neuron: Cell and Molecular biology* Oxford 760-780 1991.
- 26) López J. Patricio Oxido Nítrico Ed Universidad de Quito Quito 396-450 1995.
- 27) Martin Jhon A., *Neuroanatomía* Ed. Prentice Hall. España, 1998.
- 28) *Memorias Congreso Interamericano de Neurociencias*. Cali, 1996.

- 29) Passier, M. A.; Isaac, W. & Hynd, G. W. Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Developmental neuropsychology* 1: 349, 1985.
- 30) Quiroga, F. Aspectos neuropsiquiátricos de la conducta agresiva. F. Quiroga & A. Ardila: Neuropsiquiatría. Medellín: Prensa Creativa, 1985.
- 31) Roselli, A. Neurología del Comportamiento. F. Quiroga & A. Ardila: Neuropsiquiatría. Medellín: Prensa Creativa, 345-360 1988.
- 32) Rosenzweig M., Psicología Fisiología. Ed. McGraw Hill. Madrid, 1994.
- 33) Samper H. Luis F., Psicobiología Hoy. Ed. Universidad de Manizales. Manizales, 1996.
- 34) Samper H. Luis Fernando, Neuroquímica Cerebral. UPB Medellín, 1998.
- 35) Siegel G, J. Agrnoff B, Alberts R. W, and Molinoff P. B. Basic Neurochemistry: Molecular Cellular and medical Aspects 5, h ed New York Raven Press 450-510 1993.
- 36) Snell, Neuroanatomía Clínica. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1998.
- 37) Sperry, R. Cerebral organization and behavior *Science* 133: 1749-1757, 1961.
- 38) Stoff, D. M. Et al. Reduction of 3H-imipramine binding sites on platelets of conduct-disordered children. *Neuropharmacology* 1: 56-62, 1987.
- 39) Téllez, J. E. Neurobiología de la conducta agresiva. M. Gaviria & J. E. Téllez: Neuropsiquiatría. Bogotá: Nuevo Milenio, 185-240 1995.
- 40) Téllez, J. E. Neurobiología de la conducta agresiva. M. Gaviria & J. E. Téllez: Neuropsiquiatría: Imágenes del cerebro y la conducta. Bogotá: Fundación Cultural Javeriana. 780-820 1995.
- 41) Villada O. Diego, Samper H. Luis F. Los Neurotrasmisores y el comportamiento Memorias III Congreso Psicología Clínica Manizales 220-235 1988.
- 42) Waxman S., Neuroanatomía Correlativa Ed. El Manual Moderno. México, 1997
- 43) Weisskopf M. G, Zalutsky R. A. and Nicoll R. A, The opioid peptide dynorphin mediates heterosynaptic depression of hippocampal mossy fibre synapses and modulates long term potentiation *nature* 362: 423 427 1993.