

Bases moleculares de la señalización neuronal

© Rafael Luján 2004
rlujan@med-ab.uclm.es

RESUMEN

Las neuronas del cerebro se comunican entre sí liberando pequeñas cantidades de neurotransmisor. Este mensajero químico modifica la actividad eléctrica de las neuronas mediante su unión específica a receptores localizados en la superficie neuronal. Ello da como resultado cambios funcionales en las neuronas, que pueden ser transmitidos a las neuronas vecinas. Este proceso de comunicación neuronal se lleva a cabo en lugares especializados denominados sinapsis. Dentro de la compleja maquinaria sináptica es de destacar el papel central desempeñado por los receptores de neurotransmisores. Las actividades de los neurotransmisores en las sinapsis están mediadas por dos tipos de receptores: *ionotrópicos*, que forman canales iónicos y permiten el paso de ciertos iones a través de la membrana plasmática, y *metabotrópicos*, que se encuentran asociados a proteínas G y ejercen una acción moduladora sobre la transmisión sináptica. La importancia del estudio de las sinapsis y, especialmente, la de los receptores de neurotransmisores en la señalización neuronal, estriba en que la mayoría de los fármacos de importancia clínica, tales como anestésicos, ansiolíticos, anticonvulsivos, etc., o las farmacoterapias que se emplean en el tratamiento de determinadas enfermedades neurológicas, se basan en los mecanismos de acción de los propios receptores de neurotransmisores.

ABSTRACT

Brain neurons communicate with each other by releasing small amounts of neurotransmitter. This chemical messenger changes the electrical activity of neurons by their highly specific binding to receptors localized on the neuronal surface. Receptor-

neurotransmitter binding produces functional changes in the neurons that can be passed on to the neighbouring neurons. This process of neuronal communication is carried out in specialized places known as synapses. Among the complex variety of synaptic proteins we emphasize the main role placed by the neurotransmitter receptors. The physiological actions of neurotransmitters are mediated by two different types of receptors: *ionotropic*, which form ion channels and mediate the flow of specific ions through the plasma membrane, and *metabotropic*, which associate to G proteins and mediate modulatory effects on synaptic transmission. The relevance of the study of synapses and, particularly, of neurotransmitter receptors in neuronal signaling lies in the fact that most therapeutical drugs, such as anaesthetic, anxiolytic, anticonvulsant, etc., or the therapies used in the treatment of some neurological diseases, are based on the mechanisms of action of neurotransmitter receptors.

El cerebro está constituido por dos tipos de células, las neuronas y las células gliales, que se diferencian entre sí por su morfología, estructura, bioquímica y, especialmente, por su función. Aunque en el cerebro humano existen varios miles de millones de neuronas, éstas sólo son unas 10 veces menos abundantes que las células gliales. Sin embargo, y sin querer minimizar el papel desempeñado por las células gliales, las neuronas son las células cerebrales más importantes, ya que perciben los cambios que se producen en el medio ambiente, comunican estos cambios a otras neuronas y, finalmente, producen respuestas adecuadas a dichos cambios. En la mayoría de los casos, este proceso esencial de comunicación neuronal se lleva a cabo mediante la liberación de pequeñas cantidades de mensajeros químicos, denominados *neurotransmisores*. La liberación de estos neurotransmisores, y por consiguiente la transferencia de información entre dos neuronas, se lleva a cabo en lugares funcional y estructuralmente especializados denominados *sinapsis*, consideradas como la unidad elemental del procesamiento de información en el cerebro.

Pero ¿por qué las sinapsis y los neurotransmisores son tan importantes en los procesos de señalización neuronal? La respuesta estriba en que la inmensa mayoría de los fármacos y drogas de uso clínico que se utilizan como ansiolíticos, anticonvulsivos, benzodiazepinas, anestésicos, etc., se basan en los mecanismos de acción de la sinapsis y los propios neurotransmisores.

La estructura de la sinapsis

Para llevar a cabo su función implicada en la transmisión de información, todas las sinapsis químicas [1] están constituidas por tres elementos: un elemento presináptico, un elemento postsináptico y una hendidura sináptica (Figura 1). El *elemento presináptico* se trata de la terminación nerviosa que contiene y libera el neurotransmisor, el cual se almacena en las vesículas sinápticas. La *hendidura sináptica* es de un espacio de unos 20-30 nm de espesor de separación entre el elemento pre- y postsináptico. El *elemento postsináptico* se compone de una membrana plasmática en la segunda neurona enfrentada a la hendidura sináptica. Aunque el axón o el soma de una neurona pueden actuar como elemento postsináptico, los más comunes son los troncos dendríticos y las espinas dendríticas. En la cara interna de su membrana postsináptica suele haber un material denso, que da lugar a la denominada densidad postsináptica.

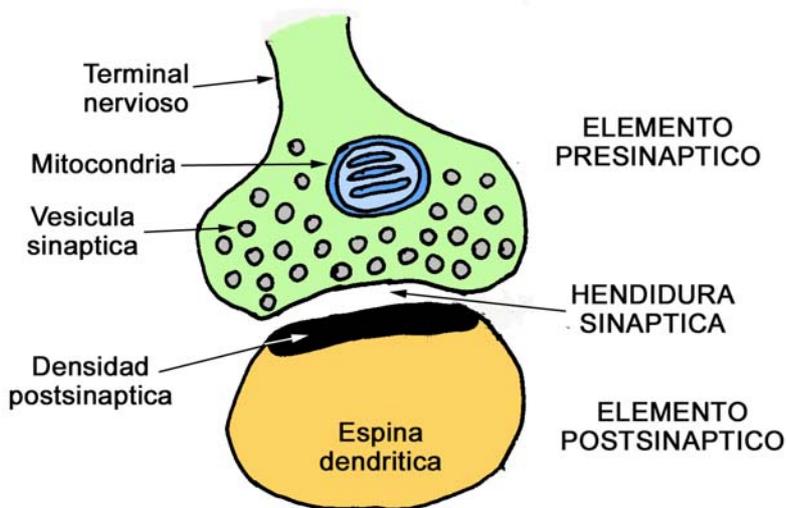


Figura 1. Estructura de las sinapsis químicas, constituidas por un elemento presináptico, una hendidura sináptica y un elemento postsináptico. El elemento presináptico suele ser el terminal nervioso de la primera neurona, que contiene el neurotransmisor en las vesículas sinápticas. El elemento postsináptico más común suele ser la espina dendrítica de la segunda neurona, en la que se puede distinguir la densidad postsináptica. Ambos elementos están separados por un espacio físico denominado hendidura sináptica.

Desde un punto de vista molecular, la sinapsis presenta una organización compleja en ambas partes de la unión pre- y postsináptica, y un mecanismo neuroquímico y molecular específico, en el que se incluyen los

neurotransmisores, los receptores, los enzimas de síntesis, degradación y regulación, proteínas de adhesión, proteínas de anclaje de receptores, etc. De todo este gran conjunto de proteínas sinápticas, los neurotransmisores y los receptores tienen una especial importancia, dado que son las dianas de fármacos sobre los que a nivel terapéutico se actúa sobre la función cerebral.

Neurotransmisores

Hoy en día se conocen más de 50 sustancias que actúan como neurotransmisores. Entre dichas sustancias se incluyen aminas biogénicas, aminoácidos, nucleótidos o nucleósidos y numerosos neuropéptidos (Tabla 1). Además, hoy se acepta el papel neurotransmisor de sustancias gaseosas como el óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO).

Una vez sintetizados en las neuronas, los neurotransmisores son almacenados en las vesículas sinápticas, las cuales los liberan a la hendidura sináptica por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} . El tiempo transcurrido desde la liberación del neurotransmisor desde la terminal nerviosa presináptica hasta originar una acción en la neurona postsináptica, lo que se denomina el retraso sináptico, puede ser variable. La existencia de esta variabilidad hace que hablemos de dos tipos de neurotransmisión: la neurotransmisión rápida y la neurotransmisión lenta. La primera hace referencia a la acción inmediata, en cuestión de milisegundos, mientras que la segunda hace referencia a una acción de larga duración y moduladora de los neurotransmisores.

El papel desempeñado por el glutamato y el GABA

La gran mayoría de la comunicación entre las neuronas del SNC se realiza por neurotransmisores aminoácidos. Los aminoácidos reconocidos como neurotransmisores son cinco: ácido γ -aminobutírico (GABA), glicina, taurina, ácido glutámico y ácido aspártico (Tabla 1). Los tres primeros tienen efectos predominantemente inhibitorios, mientras que los dos últimos son normalmente excitatorios. De todos ellos, los más abundantes y fisiológicamente más importantes, son glutamato y GABA.

El glutamato media en la mayoría de las transmisiones sinápticas excitatorias del cerebro. Se halla involucrado en procesos fisiológicos tan diversos como la proliferación celular, la apoptosis, la supervivencia celular, la proliferación de células nerviosas, el aprendizaje y la memoria, así como en

procesos patológicos como la epilepsia, la hipoxia y las lesiones cerebrales isquémicas. Además, también se conoce su participación directa en las grandes degeneraciones neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer o la corea de Huntington.

Neurotransmisores en el SNC	
<i>Moléculas pequeñas</i>	<i>Péptidos</i>
Aminoácidos	Péptidos opioides
γ-aminobutirato (GABA)	β-endorfina
Glicina	Dinorfina
Glutamato	Metionina
Aspartato	Péptidos neurohipofisarios
Taurina	Vasopresina
Aminas biógenas	Oxitocina
Acetilcolina	Taquicininas
Dopamina	Sustancia P
Noradrenalina	Casinina
Adrenalina	Neurocinina
Serotonina	Otros
Histamina	Secretina
Nucleótidos	Péptido Intestinal Vasoactivo
Adenosina	Glucagón
ATP	Neuropéptido Y
Otros	Somatostatina
Óxido nítrico	Colescistoquinina
Monóxido de carbono	Angiotensina

Tabla 1. Los neurotransmisores se clasifican en *mensajeros de molécula pequeña* (con menos de 10 átomos de carbono) y *péptidos* (con 10 o más átomos de carbono). En total se han identificado más de 50 moléculas en el tejido nervioso que actúan como neurotransmisores o que en la actualidad son posibles candidatos a tal función. Algunos de esos mensajeros químicos se recogen en la presente tabla.

Por otra parte, GABA media en la mayoría de las transmisiones sinápticas inhibitorias del cerebro. Entre otras posibles implicaciones funcionales, se cree que la alteración de GABA participa en procesos de tipo coordinador o integrador en relación con procesos motores y cognitivos, así como en importantes trastornos neurológicos y psiquiátricos, como pueda ser el caso de la corea de Huntington, la epilepsia, la discinesia tardía, el alcoholismo, la esquizofrenia, los trastornos del sueño y la enfermedad de Parkinson.

Tipos de receptores de neurotransmisores

Para poder llevar a cabo la transmisión de información, el neurotransmisor que ha sido liberado por la terminación nerviosa de la neurona presináptica, debe de interactuar con la neurona postsináptica. La membrana postsináptica contiene moléculas con una alta afinidad por un único neurotransmisor, a las que se denominan *receptores* [2].

Todas las acciones fisiológicas que llevan a cabo los neurotransmisores están mediadas por su unión específica a dos tipos distintos de receptores: *ionotrópicos* y *metabotrópicos* (Figura 2). Los **receptores ionotrópicos** son asociaciones de proteínas que forman un canal iónico a través de la membrana. En cuestión de unos pocos milisegundos, el paso de iones dará lugar a una corriente eléctrica, que cesa cuando el neurotransmisor se disocia del receptor.

Por su parte, los **receptores metabotrópicos** no abren un canal iónico, sino que están acoplados a proteínas G, dando lugar a la movilización de segundos mensajeros y activación de varias enzimas. Estos receptores producen respuestas celulares que tardan más en activarse y con una duración de sus efectos también mayor.

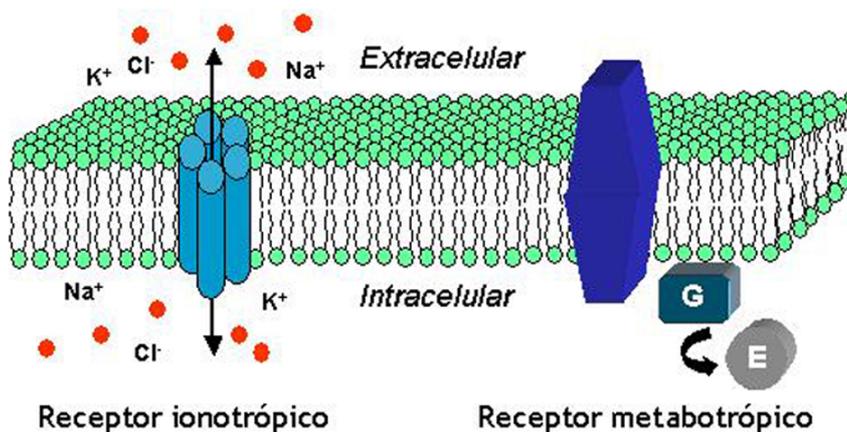


Figura 2. Las acciones de los neurotransmisores están mediadas bien por los receptores ionotrópicos o bien por los metabotrópicos. Los primeros forman canales iónicos que permiten el paso de determinados iones (ej. Na^+ , K^+ , Cl^- ,...) a través de la membrana plasmática, mientras que los segundos no abren directamente canales iónicos, sino que están asociados a proteínas G y modulan la actividad de enzimas (E).

Transducción de señales

Los receptores ionotrópicos son estructuras heteroméricas que contienen cinco subunidades (Figura 2). Una vez que este receptor y su neurotransmisor se unen, aparece inmediatamente una consecuencia en la membrana postsináptica. Así, la unión de glutamato a sus receptores ionotrópicos permite el paso de iones de Na^+ , K^+ ó Ca^{2+} , produciendo una despolarización de la neurona, mientras que GABA da lugar al paso de iones Cl^- , originando una hiperpolarización.

Por su parte, los receptores metabotrópicos están constituidos por una única cadena polipeptídica, con un extremo terminal amino extracelular, un terminal carboxilo intracelular, y siete segmentos hidrofóbicos que atraviesan la membrana plasmática. En el extremo carboxilo se encuentra la parte del receptor que reconoce y se asocia a la proteína G.

Las proteínas G son denominadas así por su capacidad para unir los nucleótidos de guanina, guanosina trifosfato (GTP) y difosfato guanosina (GDP), además de poseer una actividad GTPasa intrínseca. En estado de reposo, las proteínas G actúan como heterotrímeros $\alpha\beta\gamma$; la subunidad α lleva unida una molécula de GDP. Sin embargo, la llegada de un neurotransmisor y la posterior activación de un receptor metabotrópico, provoca que éste se asocie a la subunidad α de la proteína G. Esto altera la conformación de la subunidad α y conduce al desplazamiento y sustitución del GDP por el GTP unido a la subunidad α . Seguidamente, se produce la separación de las subunidades $\beta\gamma$ desde la proteína G y, finalmente, a la liberación de la unión receptor-proteína G. Este proceso genera una subunidad α unida a GTP, y una subunidad $\beta\gamma$ libre, en las que ambas partes pueden regular la actividad funcional de proteínas efectoras dentro de la célula. El estado de reposo se recupera cuando el neurotransmisor es liberado desde el receptor y cuando la actividad enzimática de la GTPasa hidroliza al GTP en GDP. Por último, se produce la reasociación de la subunidad α con las $\beta\gamma$ para restaurar el heterotrímero original, que es la proteína G (Figura 3).

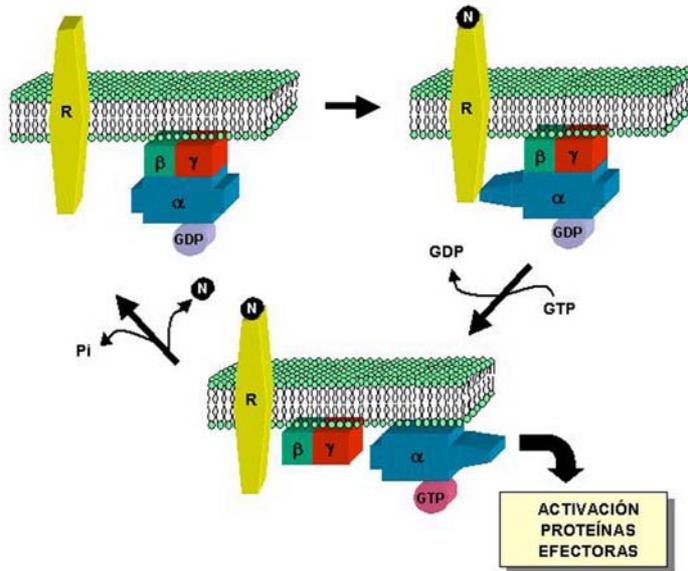


Figura 3. Asociación de las proteínas G a la activación de los receptores metabotrópicos. La llegada del neurotransmisor al receptor metabotrópico provoca la activación de la proteína G, lo que hace que se disocie en la subunidad α y las subunidades $\beta\gamma$. La subunidad α , con actividad GTPasa, incorpora GTP, lo que a su vez da lugar a la activación de proteínas efectoras. La posterior hidrólisis del GTP devuelve a la proteína G a su conformación original. Todo este proceso se repite hasta que el neurotransmisor se disocia de su receptor.

Entre las proteínas efectoras que regulan la activación de las proteínas G se incluyen los canales iónicos, la adenilato ciclasa, la fosfolipasa C, la fosfolipasa A2 y la fosfodiesterasa (PDE). De todos ellos, los sistemas más extensamente empleados son los primeros dos.

Localización subcelular de los receptores de neurotransmisores

La aplicación de la microscopía electrónica, y su combinación con técnicas de inmunohistoquímica [3], han permitido poner en manifiesto la existencia de una gran variabilidad en la localización de los receptores de neurotransmisores en la superficie neuronal. Para actuar a nivel terapéutico sobre la función cerebral, los mecanismos glutamatérgicos y GABAérgicos, así como las acciones de fármacos, no podrían ser completamente comprendidos sin la identificación previa de los subtipos de receptores de glutamato y GABA que existen en el SNC, y su localización y abundancia relativa a nivel subcelular. Por consiguiente, a continuación vamos a describir los distintos tipos de receptores y las subunidades que los componen, así como

el lugar preciso donde dichas proteínas están presentes en la superficie neuronal.

Receptores de glutamato ionotrópicos

Los receptores de glutamato ionotrópicos, que median la actividad sináptica rápida en el SNC, se clasifican en cuatro familias: AMPA, Kainato, Delta y NMDA, constituidas por varias subunidades (Figura 4).

Tipo de Receptor	Subunidad	Variante conocida
AMPA	GluR1	flip /flop
	GluR2	flip /flop
	GluR3	flip /flop
	GluR4	flip /flop
Kainate (baja afinidad)	GluR5	1 2/a, b c
	GluR6	
	GluR7	
Kainato (alta afinidad)	KA-1	
	KA-2	
Delta	Delta 1	
	Delta 2	
NMDA	NMDAR1	NR1A-G
	NMDAR2A	
	NMDAR2B	
	NMDAR2C	
	NMDAR2D	NR2D-1, D-2

Figura 4. Clasificación de los receptores de glutamato ionotrópicos. Existen cuatro familias de estos receptores ionotrópicos: AMPA, Kainato, Delta y NMDA, los cuales están constituidos por varias subunidades. Algunas de las subunidades también presenta variantes alternativas que contribuyen a una mayor variabilidad funcional.

Receptores de AMPA

El receptor de AMPA era antiguamente denominado como receptor de quisqualato, pero tras el descubrimiento de los receptores metabotrópicos, que

eran activados por bajas concentraciones de ácido quisqualínico, cambiaron finalmente su nombre por el de AMPA. A nivel subcelular, estos receptores se encuentran concentrados en la densidad postsináptica de las sinapsis glutamatérgicas (Figura 5). No obstante, y aunque en mucha menor proporción, también aparecen localizados en la membrana plasmática extrasináptica de cuerpos celulares, troncos dendríticos y espinas dendríticas, pero nunca en las sinapsis GABAérgicas. Tampoco existen claras evidencias de la presencia de receptores de AMPA en axones o terminales axónicos. A nivel intracelular, los receptores de AMPA también se encuentran asociados con el retículo endoplasmático, el aparato de Golgi, cuerpos multivesiculares y en el aparato de la espina.

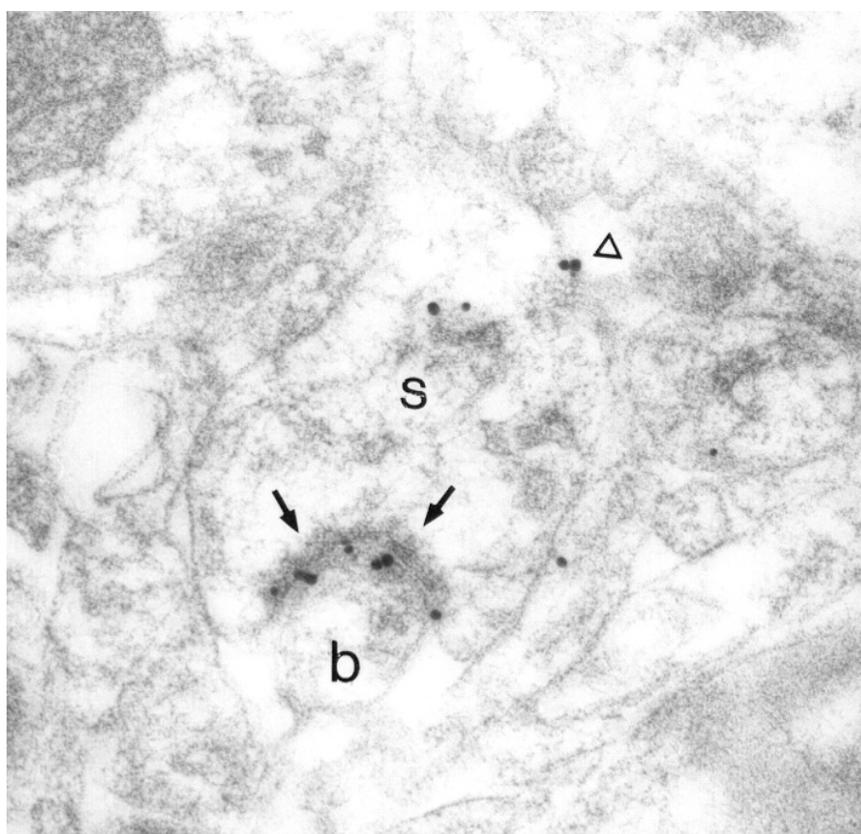


Figura 5. Localización subcelular de los receptores de AMPA mediante el empleo de técnicas de microscopía electrónica y oro coloidal. Las partículas de oro (flechas) muestran que los receptores de AMPA se localizan en la densidad postsináptica de sinapsis glutamatérgicas entre espinas dendríticas (s) y terminales axónicos (b), así como en la membrana extrasináptica (triángulo) de dichas espinas dendríticas.

Receptores de NMDA

Los receptores de NMDA tienen múltiples lugares de regulación, y son los únicos entre todos los receptores de neurotransmisores en los que se requiere la acción simultánea de dos agonistas diferentes para su activación: glutamato y glicina. Así mismo, presenta sitios de unión para poliaminas (ej. espermina y espermidina), que incrementan la capacidad del glutamato y la glicina de abrir los canales iónicos.

Por lo que se refiere a la localización subcelular, los receptores de NMDA se concentran en la membrana postsináptica de las sinapsis glutamatérgicas (Figura 6). Además, también existen evidencias de su posible localización presináptica.

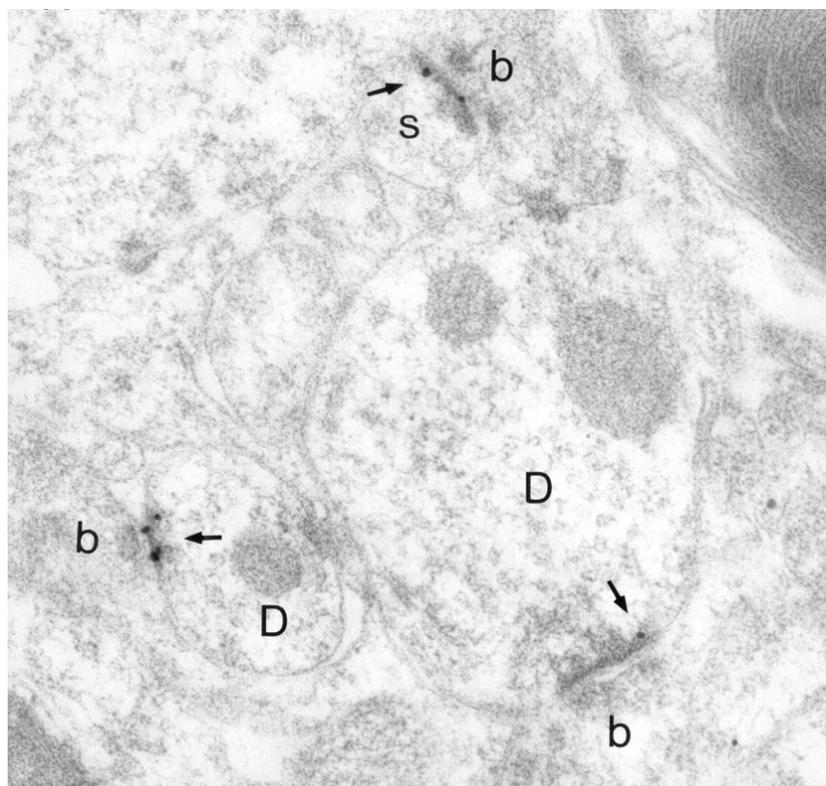


Figura 6. Localización subcelular de los receptores de NMDA mediante el empleo de técnicas de microscopía electrónica y oro coloidal. Las partículas de oro (flechas) muestran que los receptores de NMDA se localizan en la densidad postsináptica de sinapsis glutamatérgicas entre espinas dendríticas (s) o troncos dendríticos (D) y terminales axónicos (b).

Implicaciones fisiológicas de los receptores de AMPA y NMDA

Los receptores de AMPA y NMDA intervienen en procesos fisiológicos de crucial importancia en el SNC, tales como en el desarrollo neuronal, la percepción sensorial, así como en los procesos de aprendizaje y memoria, o en procesos patológicos.

Dentro de la implicación de los receptores de AMPA y NMDA en procesos patológicos, es de destacar la anoxia o privación de oxígeno a la que se puede ver sometido el tejido neuronal tras un paro cardíaco o una apoplejía, que conduce a un daño celular isquémico y a una neurotoxicidad. La falta de oxígeno da lugar a una disminución en los almacenes de energía dentro de los compartimentos neuronales y de las células gliales y, subsecuentemente, la liberación de radicales libres. La disminución de energía afecta al metabolismo celular, a las bombas iónicas y a la capacidad de las células de mantener un potencial de membrana en reposo. Como resultado, la despolarización de las neuronas produce potenciales de acción y la posterior liberación de glutamato desde los terminales presinápticos. El glutamato liberado en la hendidura sináptica activa los receptores de AMPA y NMDA. Seguidamente, la entrada de Ca^{2+} a través del receptor de NMDA y de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, incrementa la concentración intracelular de Ca^{2+} , lo que desencadenaría una cascada de segundos mensajeros, muchos de los cuales seguirían activados tiempo después de que el estímulo hubiera cesado. Las neuronas pierden así la capacidad de mantener el potencial de reposo, lo que lleva al daño o a la muerte celular. Así, a nivel farmacológico, la administración de un agente bloqueante del receptor de NMDA protege de los daños en el hipocampo y el estriado, dos de las regiones más frecuentemente dañadas por la interrupción del riego sanguíneo, tal y como se ha observado en algunas apoplejías.

Otro proceso patológico en el que se implican estos receptores es la epilepsia, en la que una estimulación excesiva de las vías glutamatérgicas o la manipulación farmacológica que conduce a la activación del receptor de glutamato puede precipitar los ataques. La actividad epileptiforme comienza tras la activación de los receptores de AMPA. Sin embargo, a medida que el ataque epiléptico se intensifica, se produce una mayor participación de los receptores de NMDA. Farmacológicamente, los antagonistas del receptor de NMDA parecen reducir significativamente la intensidad y la duración del ataque, mientras que los antagonistas del receptor de AMPA previenen su

inicio. Todo ello sugiere que la actividad epileptiforme depende de la interacción entre los dos tipos de receptores ionotrópicos.

Receptores de glutamato metabotrópicos

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) median la actividad sináptica excitatoria lenta, pero prolongada, en el SNC. Se han descrito hasta la fecha ocho tipos de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR1-8) en mamíferos, que se dividen en tres grupos diferentes (Figura 7): el grupo I, constituido por mGluR1 y mGluR5, estimula la hidrólisis de inosítoles de fosfato y la liberación de Ca^{2+} intracelular; el grupo II, constituido por mGluR2 y mGluR3, está acoplado de forma negativa a la formación de AMPc; y el grupo III, constituido por mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8, inhibe igualmente la formación de AMPc. También existen evidencias de que estos mGluRs pudieran estar presentes en invertebrados como algunos crustáceos, y la mosca frutera, entre otros.

Clasificación de los receptores de glutamato metabotrópicos			
Grupo	Subtipo	Variante conocida	Segundos mensajeros
I.	mGluR1	a	$\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$
		b	$\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$
		c	$\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$
		d	$\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$
		e	$\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$
		mGluR5	a, b
II.	mGluR2		↓ AMPc
	mGluR3		↓ AMPc
III.	mGluR4	a, b	↓ AMPc
	mGluR6		↓ GMPc
	mGluR7	a, b	↓ AMPc
	mGluR8	a, b	↓ AMPc

Figura 7. Clasificación de los receptores de glutamato metabotrópicos. En mamíferos, existen tres grupos distintos de mGluRs, que se establecen en base a la homología de su secuencia de aminoácidos, su farmacología y los mecanismos de transducción mediante los que operan. El grupo I estimula la hidrólisis de inosítoles de fosfato y la liberación de Ca^{2+} intracelular, mientras que el grupo II y III inhiben la formación de AMPc.

Receptores del grupo I

Los mGluRs del grupo I se encuentran localizados a nivel postsináptico en cuerpos celulares, troncos dendríticos y espinas dendríticas. Algunos estudios electrofisiológicos también apuntan a que algún miembro de este grupo se encuentra localizado a nivel presináptico. A diferencia de la distribución sináptica de los receptores ionotrópicos, mGluR1 y mGluR5 se encuentran localizados fuera de la densidad postsináptica de sinapsis glutamatérgicas, especialmente, en el filo de dichas sinapsis, y se concentran en la membrana extrasináptica de espinas dendríticas (Figura 8). Sin embargo, sorprendentemente también se ha demostrado su presencia en la membrana postsináptica de sinapsis GABAérgicas en los ganglios basales.

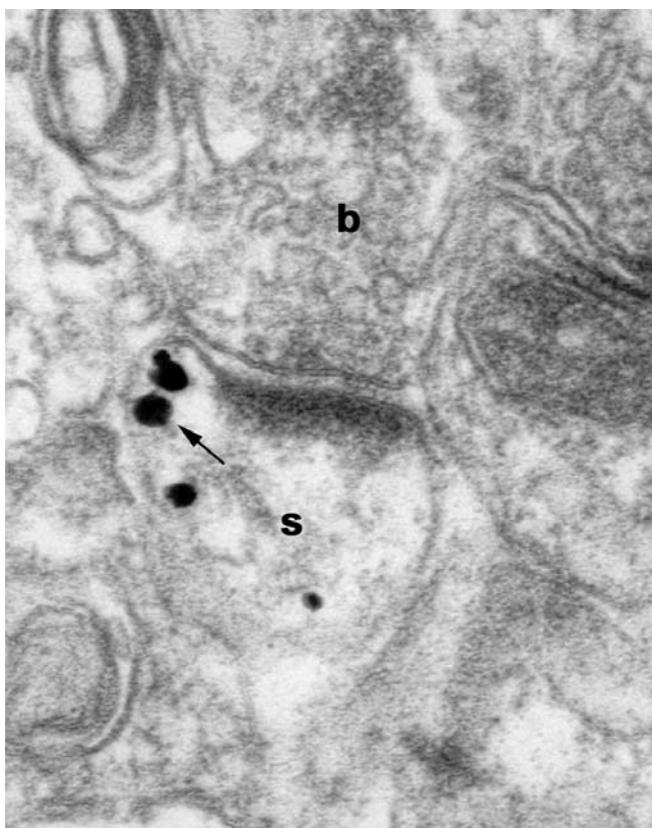


Figura 8. Localización subcelular de los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I mediante el empleo de técnicas de microscopía electrónica y oro coloidal. Las partículas de oro (flechas) muestran cómo los receptores de grupo I se localizan en la membrana plasmática extrasináptica, fuera de la densidad postsináptica de sinapsis glutamatérgicas que se establecen entre espinas dendríticas (s) y terminales axónicas (b).

Receptores del grupo II

La localización de los mGluRs del grupo II parece depender directamente de la región nerviosa donde se expresan. Así, en regiones como el hipocampo, mGluR2 se localiza mayoritariamente a nivel presináptico, mientras que en el cerebelo se localiza tanto a nivel pre- como postsináptico. Estudios cuantitativos parecen indicar que mGluR2 no se asocia directamente con sinapsis glutamatérgicas, sino que se distribuyen aleatoriamente por la membrana plasmática de los troncos dendríticos. En su localización presináptica, mGluR2 se localiza en la membrana plasmática de la terminación nerviosa, pero ausente del lugar donde se produce la liberación del neurotransmisor. Por el contrario, mGluR3 se localiza principalmente en células gliales.

Receptores del grupo III

La gran mayoría de mGluRs del grupo III (mGluR4, 7 y 8) se distribuyen por todo el SNC, mientras que mGluR6 se encuentra únicamente distribuido en las células bipolares de la retina. Los mGluRs del grupo III se localizan mayoritariamente en la especialización presináptica de los terminales axónicos, y muy poco o nada en la membrana plasmática de la terminación nerviosa. Sin embargo, aunque en la mayoría de las regiones nerviosas mGluR7 es un receptor principalmente presináptico, en la retina parece estar localizado tanto a nivel pre- como postsináptico. Sorprendentemente, también se ha descrito la localización de mGluR4, mGluR7 y mGluR8 en la especialización presináptica de los terminales axónicos que establecen sinapsis GABAérgicas.

Receptores de GABA ionotrópicos

Los receptores de GABA ionotrópicos (GABA_A) median la inhibición sináptica rápida en el SNC. Hasta la fecha se han identificado diecinueve genes diferentes que codifican para otras tantas subunidades (α 1-6, β 1-4, γ 1-3, δ , ϵ , π y ρ 1-3). Teniendo en cuenta que estos receptores son complejos proteicos pentaméricos, existirían miles de posibles combinaciones y, por tanto, de receptores de GABA_A (Figura 9).

Desde un punto de vista farmacológico, muchos agonistas [2] del receptor de GABA_A son anticonvulsivantes, antidepressivos e incluso analgésicos, como el alcaloide muscimol. La bicuculina y la picrotoxina son

también enérgicos antagonistas [2] que bloquean los canales de Cl⁻ abiertos por los receptores de GABA_A.

Por lo que respecta a la localización subcelular, los receptores de GABA_A se concentran principalmente en la membrana postsináptica de las sinapsis GABAérgicas, aunque también se encuentran en menor densidad en la membrana extrasináptica de las neuronas. De todas las subunidades existentes, únicamente la δ se localiza exclusivamente a nivel extrasináptico. Así mismo, los lugares de síntesis de estas proteínas, tales como el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, presentan también receptores de GABA_A. Sorprendentemente, algunas subunidades (ej. $\alpha 6$, $\beta 2/3$ y $\gamma 2$) de este receptor ionotrópico se encuentran localizados en sinapsis glutamatérgicas.

Clasificación de los receptores de GABA ionotrópicos							
Tipo de receptor	Tipos de subunidades						
GABA _A	$\alpha 1$	$\beta 1$	$\gamma 1$	δ	ε	π	$\rho 1$
	$\alpha 2$	$\beta 2$	$\gamma 2$				$\rho 2$
	$\alpha 3$	$\beta 3$	$\gamma 3$				$\rho 3$
	$\alpha 4$	$\beta 4$					
	$\alpha 5$						
	$\alpha 6$						

Figura 9. Clasificación de los receptores de GABA ionotrópicos (GABA_A). Existen diecinueve subunidades diferentes que se agrupan en siete grandes tipos: α , β , γ , δ , ε , π y ρ .

Receptores de GABA metabotrópicos

El GABA también puede mediar sus efectos en el SNC por medio de receptores asociados a proteínas G, denominados receptores de GABA_B. Hasta la fecha se han identificado dos subunidades de este receptor: GABA_BR1 y GABA_BR2 (Figura 10). Estudios funcionales han puesto de manifiesto que los receptores de GABA_B se encuentran distribuidos tanto a nivel postsináptico, activando canales de potasio, como presináptico, inhibiendo canales de Ca²⁺.

Por lo que se refiere a la localización subcelular, los receptores de GABA_B se asocian principalmente con sinapsis glutamatérgicas, y en menor extensión con sinapsis GABAérgicas. En su sorprendente asociación con sinapsis glutamatérgicas, los receptores de GABA_B se localizan mayoritariamente en la membrana extrasináptica de las espinas dendríticas y, en menor proporción, a nivel sináptico.

Clasificación de los receptores de GABA metabotrópicos		
Tipo de receptor	Subunidad	Variante conocida
GABA _B	GABA _B R1	a b c d
	GABA _B R2	

Figura 10. Clasificación de los receptores de GABA metabotrópicos (GABA_B). Existen dos subunidades diferentes: GABA_BR1 y GABA_BR2. La primera también presenta variantes alternativas.

Conclusiones

La maquinaria sináptica desempeña un papel central en los procesos de comunicación neuronal. De entre la gran cantidad de proteínas sinápticas que intervienen en dicho proceso destacan los neurotransmisores y, especialmente, los receptores de neurotransmisores, puesto que las farmacoterapias que se utilizan hoy en día en el tratamiento clínico de muchas enfermedades se basan en los mecanismos de acción de los propios receptores. Con objeto de entender mejor los mecanismos mediante los que operan estas proteínas sinápticas, las técnicas de microscopía electrónica de alta resolución [3] han permitido demostrar importantes principios en la organización de receptores de neurotransmisores en la superficie neuronal. Así, la segregación de diferentes tipos de receptores de glutamato y GABA en sinapsis funcionalmente distintas, la exclusiva presencia extrasináptica o presináptica de ciertos receptores, o la segregación postsináptica de receptores de un mismo neurotransmisor, demuestran la complejidad en la distribución de los receptores en la superficie neuronal. El conocimiento de estos importantes

principios puede permitir el desarrollo de nuevas y más eficaces terapias en el tratamiento de enfermedades neurológicas.

Notas

- [1] Además de sinapsis químicas, que son las más frecuentes en el SNC de vertebrados, también existen las sinapsis eléctricas. En las sinapsis se produce un acoplamiento eléctrico entre las dos neuronas por medio de proteínas de unión, permitiendo así únicamente el paso de iones. Se trata pues de la forma más sencilla y rápida de transmitir una señal de una neurona a otra, pero su principal desventaja es que no permiten un ajuste y control tan estricto como en el caso de las sinapsis químicas.
- [2] Los receptores son los componentes de una célula que tienen la capacidad de identificar y unir una sustancia, hormona o neurotransmisor. Las moléculas que activan a un determinado receptor, ya sean sus neurotransmisores habituales o compuestos exógenos, se conocen como agonistas. Por el contrario, aquellas moléculas que se unen a un receptor pero no desencadenan ninguna respuesta se conocen como antagonistas. No obstante, algunos antagonistas que pueden ejercer un efecto inverso (“inverse agonist action”).
- [3] La microscopía electrónica, en combinación con técnicas de inmunohistoquímica, ofrecen la resolución más elevada posible en el estudio de la localización celular y subcelular de los receptores de neurotransmisores. Existen tres métodos distintos para el estudio preciso de dichas moléculas: método de la inmunoperoxidasa previa a la inclusión, método del oro previo a la inclusión y método del oro posterior a la inclusión. Los métodos del oro presentan la resolución espacial más elevada al utilizar marcadores particulados que no difunden (ver Figuras 6, 7 y 9).

Bibliografía

- Alberts, B, Bray, D, Lewis J, Raff, M, Roberts, K & Watson, JD (2002). *Biología molecular de la célula*. Ediciones Omega, S.A. Barcelona.
- Dalezios, Y, Luján, R, Shigemoto, R, Roberts, JDB & Somogyi, P (2002). Enrichment of mGluR7a in the presynaptic active zones of GABAergic and non-GABAergic terminals on interneurons in the rat somatosensory cortex. *Cereb. Cortex*, 12:961-974.

- López-Bendito G, Shigemoto R, Kulik A, Paulsen O, Fairén A & Luján R (2002). Expression and distribution of metabotropic GABA receptor subtypes GABA_BR1 and GABA_BR2 during rat neocortical development. *Eur. J. Neurosci.*, 15:1766-1778.
- Luján R, Nusser Z, Roberts JDB, Shigemoto R & Somogyi P (1996). Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.*, 8:1488-1500.
- Luján, R, Roberts, JDB, Shigemoto, R & Somogyi, P (1997). Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1 α , mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. *J. Chem. Neurochem.*, 13:219-241.
- Nusser, Z, Luján, R, Laube, G, Roberts, JDB, Molnar, E & Somogyi, P (1998). Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron*, 21: 545-559.
- Sieghart, W & Sperk, G (2002). Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes. *Curr Top Med Chem* 2: 795-816.
- Takumi, Y, Matsubara, A, Rinvik, E & Ottersen OP (1999). The arrangement of glutamate receptors in excitatory synapses. *Ann N Y Acad Sci* 868: 474-482.

Glosario

Apoplejía: Enfermedad caracterizada por la reiteración de episodios convulsivos, como producto de una lesión estructural a nivel cerebral o a veces sin comprobarse afectación previa.

Epilepsia: Insuficiencia del aporte sanguíneo a uno o varios tejidos. Sus manifestaciones dependen del tejido comprometido, siendo los más frecuentes la isquemia cardíaca, capaz de producir infartos, isquemia cerebral, productora de accidentes cerebrovasculares, etc.

Isquemia: Suspensión súbita de la acción cerebral por derrame sanguíneo.

Sitios WWW de interés

Estructura y función de los receptores de glutamato

<http://www.bris.ac.uk/Depts/Synaptic/info/glutamate.html>

La estructura de las sinapsis

<http://synapses.mcg.edu/>

Rafael Luján es Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Granada. Actualmente es Profesor Titular de la Facultad de Medicina en Albacete por la Universidad de Castilla-La Mancha. El interés principal del autor es la organización molecular de las sinapsis centrales, y lleva varios años dedicado al estudio de la localización de receptores de neurotransmisores, mediante el empleo de técnicas de microscopía electrónica e inmunohistoquímica.