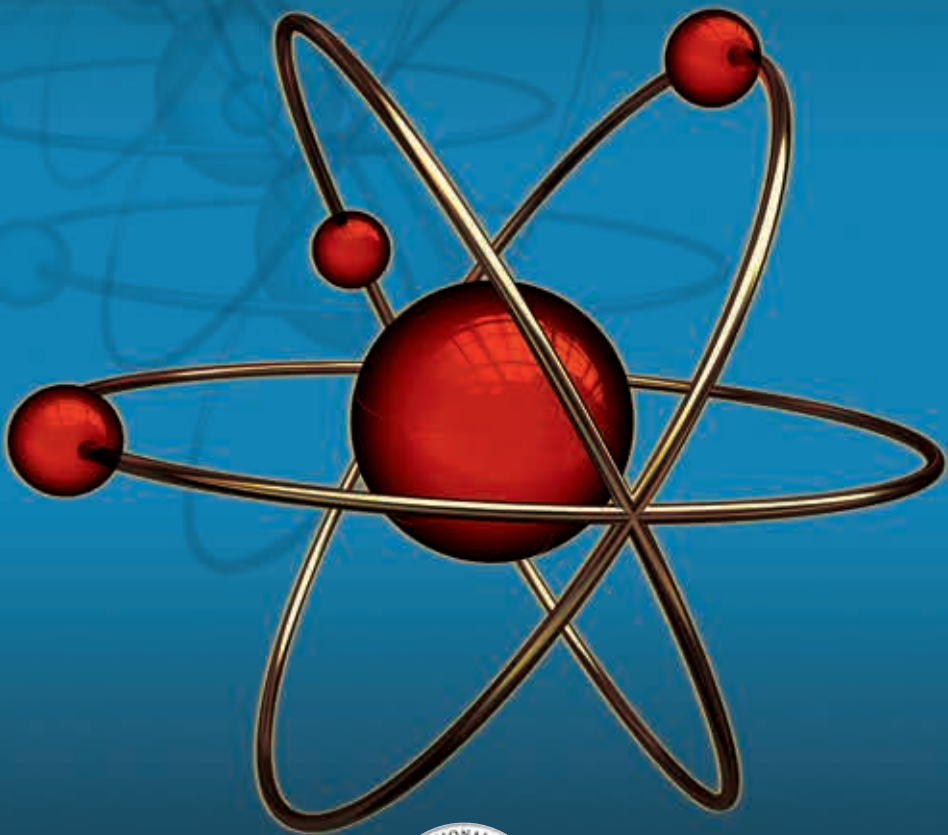


Elementos moleculares de la función encefálica

Dr. Armando Mansilla Olivares



Elementos moleculares de la función encefálica

Dr. Armando Mansilla Olivares





© 2019 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2019 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-17670-55-9

Ref.: 4769AX182

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Dedicatoria

Independientemente de las características genéticas que se puedan heredar de los padres, el impulso inicial, el ejemplo y el amor con el que los hijos son conducidos a lo largo de los primeros años de la vida representan las herramientas fundamentales que se utilizan para esculpir el carácter, fortalecer el espíritu y orientar el pensamiento; todo ello, inmerso en un ambiente de armonía y de respeto, en el que las ideas y el actuar siguen un mismo sendero matizado por la libertad de acción y la más genuina intención de servicio. Un ambiente de esta naturaleza fue precisamente con el que mis padres impulsaron el devenir de mis hermanos y el mío propio, de tal forma que, partiendo del contexto que acabo de describir, me siento con la necesidad de expresar el enorme orgullo que tengo de pertenecer a la familia de la cual provengo. No obstante, me hace falta la palabra fácil y precisa que se desborde en la manifestación adecuada para agradecer lo que he recibido a través de las enseñanzas y el ejemplo de mis padres y mis hermanos, así como el impulso incontenible con el que mi esposa Magaly y mis hijas Daniela y Natalia me han sostenido para la integración de una obra con la que pretendo acuñar lo mejor de mi conocimiento y dejar una huella indeleble sobre lo que considero que debe formar parte del bagaje mediante el cual el estudioso del sistema nervioso puede inducir nuevas operaciones mentales que generen pensamientos y rutas de análisis diferentes, en el infinito campo de la neurociencia.



Dr. Armando Mansilla Olivares
Presidente
Academia Nacional de Medicina
Octubre de 2018

Currículum

En 1971 cursa la carrera de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y, posteriormente, estudia la especialidad de Medicina Interna en el Centro Médico Nacional (CMN) la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). De 1981 a 1986 obtiene los grados de Maestría y Doctorado en Neurociencia por la Universidad de Birmingham en el Reino Unido, y de 1986 a 1987 realiza una estancia en el Saint Barnabas Medical Center en New Jersey, EE.UU. Siete años más tarde regresa a la Ciudad de México y se hace cargo de la Terapia Posquirúrgica de Cirugía Cardiorrática, así como de la dirección de maestrías y doctorados en el CMN la Raza del IMSS.

A finales de 1989 ocupa la jefatura de división de Enseñanza e Investigación en el Hospital de Cardiología del CMN SXXI del IMSS, donde imparte los cursos de posgrado de Bioquímica y Farmacología Cardiovascular; los diplomados de Neuroanatomía, Neurobioquímica y Neurofisiopatología; los cursos de Bioestadística y Diseño Experimental; y participa como profesor en la maestría en Física Médica de la UNAM. En el año 2000 funda la Unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología del CMN SXXI y, con ello, el primer laboratorio de Neurociencia. Ingresa en la Academia Nacional de Medicina (ANM) en el año 2004, y del 2007 al 2008 es nombrado secretario adjunto por el presidente de la Academia, Doctor Emilio García Procel; los siguientes dos años es designado secretario general de la Academia. Del año 2010 al 2014 ocupa el cargo de director general de los Institutos Nacionales de Salud, desde donde inicia e impulsa el Congreso de Residentes de los Institutos y Hospitales de Alta Especialidad, así como los congresos interbibliotecarios.

Ha publicado cinco obras médicas, todas relacionadas con la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad; así como una serie de trabajos de investigación en las áreas de reología, metabolismo e isquemia cerebral y miocárdica, en la redistribución inversa y en los síndromes de reperfusión. Su campo de investigación está dirigido al estudio de los receptores celulares con relación a la transducción de la señal, así como a los mecanismos neurobioquímicos de la visión y de la memoria. Una de sus principales aportaciones es su propuesta sobre la intervención del Ca^{++} y la participación de la autofosforilación en los procesos de facilitación y potenciación a corto y largo plazo. Fue presidente de la ANM durante los años 2017 y 2018.

Dr. Armando Mansilla Olivares
Presidente
Academia Nacional de Medicina
Octubre de 2018

Agradecimiento

Mi entera gratitud al señor doctor Don Víctor Gabriel Hernández Chávez, anatómopatólogo miembro de la Unidad Médica de Alta Especialidad en Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, quien sin menoscabo de su tiempo me orientó y me proporcionó las fotografías en alta resolución con las que ilustró el tejido encefálico del capítulo número uno de esta obra. Le reitero mi reconocimiento a su intelecto, pensamiento científico y talento sin límites.

Dr. Armando Mansilla Olivares
Presidente
Academia Nacional de Medicina
Octubre de 2018

Índice

Prólogo.....	XIII
--------------	------

Capítulo 1

Las células del sistema nervioso.....	1
<i>La neurona</i>	1
<i>Células del sistema glial</i>	13
<i>Bibliografía</i>	20

Capítulo 2

Sistema reológico cerebral y fluido periencefálico.....	23
<i>Dinámica del sistema coloidal</i>	23
<i>Barrera hematoencefálica</i>	27
<i>Fluido periencefálico</i>	32
<i>Bibliografía</i>	39

Capítulo 3

Nutrición neuronal y metabolismo cerebral.....	43
<i>Bioenergética neuronal</i>	43
<i>Vías metabólicas en los astrocitos</i>	49
<i>Metabolismo neuronal</i>	52
<i>Dinámica lipídica</i>	54
<i>Los lípidos como substrato bioenergético</i>	62
<i>Síntesis de colesterol, de fosfolípidos y de cerebrósidos</i>	64
<i>Bibliografía</i>	68

Capítulo 4

Neuroinmunología I. Conceptos generales.....	73
<i>Características generales de la estructura antigénica</i>	73
<i>El complejo antígeno-anticuerpo</i>	77
<i>Reconocimiento del epítipo</i>	78
<i>Células del sistema inmunitario en el sistema nervioso central</i>	80
<i>Moléculas efectoras del sistema inmunitario en el sistema nervioso central</i>	83
<i>Respuesta proteica de la fase aguda</i>	90
<i>Bibliografía</i>	91

Capítulo 5

Neuroinmunología II. Inmunidad humoral y celular.....	95
<i>Inmunoglobulinas</i>	95
<i>Diversidad de la respuesta inmunitaria</i>	99
<i>Moléculas clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad</i>	106
<i>Receptor de las células B</i>	111
<i>Receptor de las células T</i>	120
<i>Bibliografía</i>	123

Capítulo 6

Neuroinmunología III. Moléculas de adhesión.....	127
<i>Sistema del complemento</i>	127
<i>Moléculas de adhesión</i>	139
<i>Moléculas de adhesión de las células neuronales</i>	144
<i>Bibliografía</i>	145

Capítulo 7

Transcripción neuronal.....	149
<i>Nucleoproteínas</i>	149
<i>Organización neuronal del ADN</i>	157
<i>Organización neuronal del ARN</i>	159
<i>Síntesis proteica</i>	160
<i>Bibliografía</i>	163

Capítulo 8

Receptores celulares y comunicación intraneuronal.....	167
<i>Área de reconocimiento</i>	168
<i>Proteína reguladora</i>	171
<i>Complejo catalítico</i>	174
<i>Bibliografía</i>	184

Capítulo 9

Comunicación interneuronal.....	189
<i>Comunicación electrotónica</i>	190
<i>Comunicación química</i>	192
<i>El control de la actividad sináptica</i>	195
<i>Participación dendrítica</i>	201
<i>Bibliografía</i>	202

Capítulo 10

Neurotransmisores.....	207
<i>Aminas biosintéticas</i>	209

<i>Neurotransmisores peptídicos</i>	213
<i>Neurotransmisores atípicos</i>	221
<i>Bibliografía</i>	225
Capítulo 11	
Túbulos, ductos o canales iónicos.....	229
<i>Dinámica predominante entre el ion y el túbulo</i>	230
<i>Túbulos iónicos dependientes de voltaje</i>	235
<i>Túbulos iónicos dependientes de receptores</i>	238
<i>Bibliografía</i>	246
Capítulo 12	
Potencial de membrana y neuroconducción.....	249
<i>Propiedad electrotónica</i>	249
<i>Potencial de membrana</i>	256
<i>Potencial de acción</i>	261
<i>Bibliografía</i>	264
Capítulo 13	
Recepción, conducción y percepción de la señal.....	269
<i>El proceso de recepción</i>	269
<i>Transmisión neuronal</i>	272
<i>Mecanismos de interacción entre la estructura receptora y la corteza cerebral</i>	278
<i>Percepción cerebral</i>	282
<i>Percepción de la forma y la figura</i>	285
<i>Percepción del movimiento</i>	285
<i>Percepción de la profundidad</i>	286
<i>Percepción del color</i>	288
<i>Bibliografía</i>	289
Capítulo 14	
Evaluación, comparación e inferencia.....	293
<i>Aprendizaje y memoria</i>	293
<i>Depresión homosináptica y facilitación heterosináptica</i>	295
<i>Nucleótidos cíclicos, proteínas reguladoras y memoria</i>	301
<i>Calmodulina, receptores glutamatérgicos y sistema de la proteincinasa G</i>	309
<i>Bibliografía</i>	318

Prólogo

La investigación actual en neurociencias tiene dos grandes vertientes que la hacen materia protagonista en la legendaria historia de la creatividad humana. Nuestros tiempos señalan que es muy factible que en los próximos años entendamos mejor el funcionamiento de la materia más sofisticada de la naturaleza, el cerebro, y más aún el cerebro humano, enigma ancestral y cuna de las más sorprendentes habilidades, la conciencia, la memoria, la creatividad, el pensamiento, la personalidad. Las herramientas con que cuenta ahora la ciencia para cumplir este propósito son impresionantes, desde la ciencia genómica y molecular hasta la neuroimagen funcional, que con la ayuda de sofisticados algoritmos computacionales presentan por primera vez un cúmulo de posibilidades para el análisis complejo de la compleja función cerebral. A esta meta contribuye la obra, extensa y al mismo tiempo sintética, del Dr. Armando Mansilla, distinguido académico con amplia experiencia y contribuciones a las ciencias neurológicas. En consonancia con la intrincada y aún enigmática función cerebral, la obra del Dr. Mansilla, aun pareciendo extensa, es clara y concisa, y constituye una visión experta, bien documentada y clara del que posiblemente sea el tema más relevante de la ciencia actual: entender cómo funciona el cerebro, particularmente el cerebro humano.

Este libro debe ser materia de revisión, de consulta y aun de curiosidad para todo aquel estudioso que se asome a las ciencias del cerebro; sus tablas y explicaciones son originales y comprensibles, mérito de la obra de Mansilla, que aborda temas complicados y los simplifica sin trivializarlos, verdadera cualidad de un buen escolar en el empeño de difundir el conocimiento a un amplio grupo de lectores.

El Dr. Mansilla elaboró esta espléndida y a todas luces valiosa obra al mismo tiempo que actuaba como vicepresidente y luego presidente de la Academia Nacional de Medicina de México, circunstancia que pone de relieve primero su versatilidad intelectual y después su capacidad, reconocida por la máxima instancia de la medicina académica. El texto elaborado por Armando Mansilla es un bienvenido advenimiento que aporta en forma magistral conocimiento valioso en la frontera del conocimiento de las ciencias del cerebro. Como toda buena obra de difusión científica, el libro se puede leer secuencialmente o en capítulos opcionales sin menoscabo de la claridad y comprensión.

Julio Sotelo

Capítulo 1

Las células del sistema nervioso

El sistema nervioso central (SNC), de acuerdo con su origen embrionario, está formado por células de origen neuroectodérmico y células de origen mesenquimatoso, como puede apreciarse en el cuadro 1. Las células de origen neuroectodérmico, en cambio, forman dos grandes grupos a su vez, las neuronas y las células gliales, tal y como se describe en el cuadro 2. De hecho, hasta hace algunos años las neuronas se consideraban como el elemento fundamental y exclusivo del que partía la función del cerebro y sus estructuras periféricas, ya que en ellas se genera el potencial de acción, cuya organización y descodificación permite que se lleve a cabo la recepción y percepción del medio entorno y habitualmente se genere como resultado una respuesta motora. Sin embargo, recientemente se le ha dado una gran importancia al estudio de las células gliales, tanto por su participación en la función inmunológica, de sostén, aislamiento, nutrición, crecimiento, desarrollo y diferenciación, como por la influencia que ejercen sobre la comunicación sináptica y la organización del potencial propagado.

Solo en cuanto a proporción, las células del sistema glial por sí mismas cobran una gran importancia. De hecho, basta exclusivamente con considerar que el SNC, sin tomar en consideración al sistema nervioso periférico (SNP), está constituido por 19,000 a 24,000 millones de neuronas, mientras que las células del sistema glial pueden llegar a duplicar esa cifra en los seres humanos o alcanzar hasta 50 veces esta proporción en algunos mamíferos. Pero a pesar de todos estos hechos y circunstancias, no cabe la menor duda de que la neurona es una célula extraordinaria, a cuyo estudio innumerables científicos han dedicado por completo sus vidas. Se trata de la célula del sistema nervioso sobre la cual recae la base de los procesos de recepción, percepción, memoria, evaluación, comparación, inferencia, pensamiento, evocación y, por ende, es el punto de partida del desarrollo de actividades motoras que, siendo o no creativas, son la manifestación de los mecanismos de acción que, en forma conjunta y perfectamente ordenada y distribuida, ejecutan las neuronas.

La neurona

Es la unidad funcional del SNC, la estructura con la que el organismo recibe los distintos estímulos provenientes tanto del exterior como del interior, el medio a través del cual se transmiten las señales de información o respuesta, el elemento fundamental con el que se percibe y conjuga nuestro entorno, la célula cuya función esculpe el pensamiento y la respuesta sin la cual la vida de relación no tendría cabida.

La estructura de esta célula consta por un lado de: a) un cuerpo o pericarion (*peri*, alrededor, y *karion*, nuez o núcleo), que contiene al núcleo, y b) extensiones citoplasmáticas que pueden corresponder al complejo dendrítico (*dendron*, árbol) o al axón, el cual, siendo invariablemente único, puede o no ramificarse en prolongaciones denominadas colaterales (Fig. 1). Aunque existen diversos tipos de neuronas de acuerdo a la función

Cuadro 1. Las células del sistema nervioso central de acuerdo a su origen embrionario pueden clasificarse en: I) células de origen neuroectodérmico, y II) células de origen mesenquimatoso.

Células del SNC de acuerdo a su origen embrionario	
I. Origen neuroectodérmico	II. Origen mesenquimatoso
Neuronas	Componentes celulares de las meninges
Astrocitos	Componentes celulares de los vasos sanguíneos
Oligodendrocitos	Componentes celulares del tejido adiposo
Ependimocitos	Microglía

Cuadro 2. Las células de neuroglía se clasifica en: I) macroglía, cuyo origen es neuroectodérmico y se diferencian en astrogλία, glía radiada, glía periférica, células ependimales y oligodendroglía, y II) microglía, que son células de origen mesodérmico que dan lugar al sistema fagocítico mononuclear en el SNC.

Neuroglía
I. Macroglía
Astrogλία Astrocitos protoplasmáticos Astrocitos fibrosos
Glía radiada Glía de Müller Glía de Bergmann
Glía periférica Células de Schwann Células telogliales
Células ependimales Tanacitos Células ependimogliales
Oligodendroglía Fascicular Satélite
II. Microglía

que desempeñan dentro del sistema nervioso, esta estirpe celular comparte características esenciales que las vuelven completamente diferentes al resto de las células del organismo, por ejemplo: a) las neuronas, además de tener polaridad de acuerdo con sus características estructurales, son capaces de despolarizarse y de transmitir el estímulo eléctrico del extremo dendrítico a la porción terminal del axón o pie neuronal, en donde mediante la función de síntesis, almacenamiento y secreción transforman el estímulo eléctrico en una señal química mediante la liberación de un neurotransmisor; b) la comunicación entre una neurona y otra es una característica esencial que no se presenta en otro tejido del organismo, ya que este fenómeno se lleva a cabo por medio de una serie de contactos sinápticos que, además de permitir la transformación de una señal química en una señal eléctrica o bien metabólica, regula las características del estímulo mediante procesos de retardo o

aceleración en la conducción, discierne sobre las características del impulso eléctrico y/o químico y redistribuye la señal dirigiéndola hacia diferentes grupos neuronales; c) las neuronas se agrupan en circuitos o redes neuronales, muchas veces reverberantes, que les permiten, además de procesar el estímulo, almacenarlo durante distintos periodos de tiempo para reutilizarlos posteriormente, de acuerdo a los requerimientos o exigencias del medio en el que se encuentran inmersas; d) ejercen además la función de síntesis de diversas sustancias, tanto de naturaleza proteica como no proteica, aminoácidos, neurotransmisores, hormonas, parahormonas y una gran variedad de factores de tipo tanto estimulador como inhibitorio, mediante los cuales regulan la función de su propio entorno; e) no solo son capaces de capturar las características del medio ambiente que les rodea mediante las funciones visual, táctil, olfatoria, auditiva y gustativa, sino que mediante receptores específicos detectan la posición y estado de las diferentes estructuras que conforman el organismo, determinan la magnitud del tono vascular, cuantifican la concentración de múltiples sustancias en distintos espacios como el intravascular y el intersticial coordinando con toda esta información, la respuesta de naturaleza motora con la que se mantiene el equilibrio y estabilidad del organismo en su conjunto, y f) son el asiento en el que reside la percepción y el punto de partida de la conceptualización de la información recientemente capturada, la cual al ser examinada, evaluada y comparada con la previamente almacenada en el pasado reciente y tardío genera en muchas ocasiones una respuesta de tipo motora y en otras exclusivamente sensitiva, permitiendo en esta forma establecer contacto con el entorno.

La polaridad de las neuronas depende del número de prolongaciones dendríticas y no de las características estructurales del axón, de tal forma que las neuronas monopolares presentan como única prolongación el axón, mientras que las neuronas bipolares tienen en uno de sus extremos al aparato dendrítico y por el otro el axón, generando la conducción ortodrómica, en la que el estímulo se desplaza del extremo dendrítico al pie neuronal que se encuentra en la porción distal y terminal del axón (Fig. 2). Finalmente, las neuronas multipolares contienen más de dos prolongaciones dendríticas, las que vierten el estímulo en un solo axón con o sin colaterales (Fig. 3). Sin embargo, no obstante lo anterior y fundamentalmente por sus características morfológicas, se han descrito más de 50 diferentes clases de neuronas, lo que desde luego es el resultado de una expresión fenotípica distinta entre

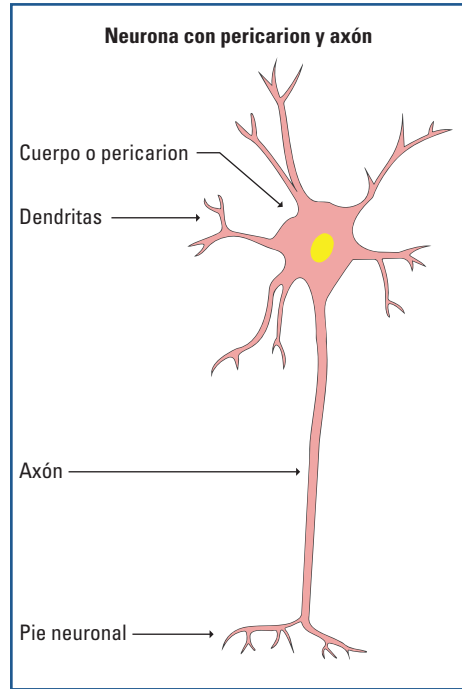


Figura 1. La neurona consta de un cuerpo o pericarion y de extensiones citoplasmáticas que conforman por un lado las dendritas y por el otro el axón, el cual invariablemente es único y puede o no ramificarse formando prolongaciones denominadas colaterales.

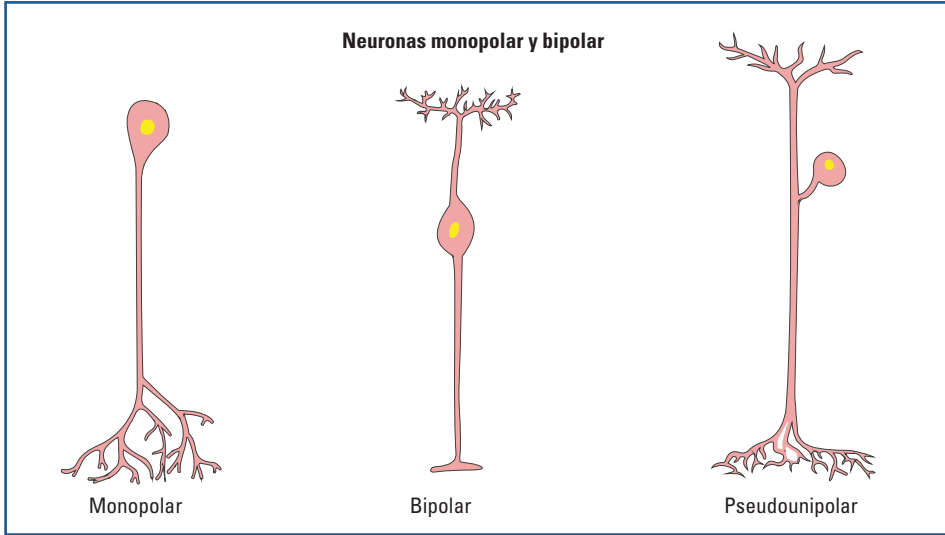


Figura 2. Las neuronas monopolares o unipolares están formadas por un solo axón, mientras que las bipolares tienen en uno de sus extremos al aparato dendrítico y por el otro al axón. Finalmente, las neuronas pseudounipolares presentan un pericarion que se conecta a un axón en T, lo que permite la conexión entre el árbol dendrítico y el pie neuronal.

unas y otras, pero que implica también el desarrollo de sistemas moleculares que difieren entre sí, de tal forma que cada neurona es lo que su estructura molecular expresa sobre su superficie. La neurona, entonces, cuenta en lo general con: a) un cuerpo o pericarion; b) extensiones citoplasmáticas que abarcan tanto al árbol dendrítico como al axón, y c) un sistema de transporte axonal que le permite trasladar las estructuras intracelulares de un sitio a otro.

Pericarion

Corresponde al cuerpo de la neurona y habitualmente se encuentra formando parte de la sustancia gris. Puede ser redondo, piramidal, oval, globular o aplanado y contiene al núcleo y a los organelos con los que la célula funciona. Presenta, además, un retículo endoplasmático rugoso rico en ribosomas, los que en ocasiones por su distribución son descritos como sustancia de Nissl. Su estructura descansa y se mantiene gracias a un complejo citoesqueleto de haces de neurofilamentos y microtúbulos que se extienden desde el citoplasma y a todo lo largo

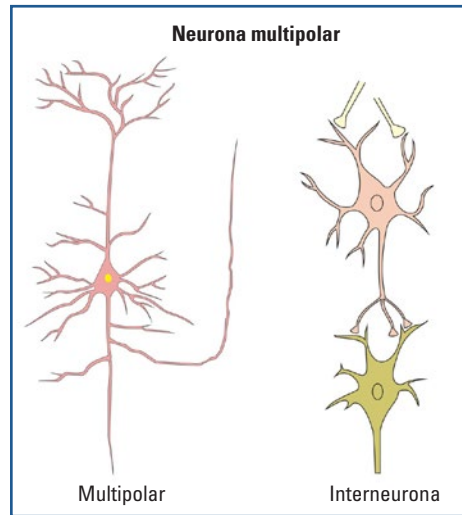


Figura 3. Las neuronas multipolares contienen más de dos prolongaciones dendríticas, que vierten el estímulo en un solo axón con o sin colaterales.

del axón, hasta el pie neuronal. Su membrana protoplasmática o plasmalema está formada por una bicapa lipídica asimétrica que le confiere las características de una barrera hidrofóbica impermeable a muchas sustancias diluidas en agua. El citoplasma contenido por el plasmalema está constituido por: a) una fase acuosa que corresponde al citosol, del que parte el citoesqueleto que contiene casi exclusivamente a las proteínas relacionadas con la transducción de la señal, y b) la fase citoplasmática de los organelos membranosos. A continuación se describirán el citoesqueleto y los organelos membranosos.

EL CITOESQUELETO

Es el responsable de las características morfológicas de la neurona, está formado por microfilamentos de actina, neurofilamentos o filamentos intermedios y microtúbulos, los cuales son dinámicos tanto desde el punto de vista del equilibrio que mantienen entre su propia construcción y destrucción, como desde el punto de vista de la relación que establecen entre ellos mismos y con las distintas estructuras, compartimientos o dominios que forman parte de la neurona. De su función depende no solo el aspecto que la neurona proporciona a la observación directa, sino que intervienen en forma determinante en los mecanismos de plasticidad dentro del SNC.

Los microfilamentos

Forman parte del cono de crecimiento, de las terminales presinápticas y de las espinas dendríticas. Representan la porción más delgada del citoesqueleto, tienen de hecho un diámetro de 4 a 6 nm y una longitud de 400 a 800 nm, y están constituidos por miosina, β y γ -actina, tropomiosina y espectrina. Se ha demostrado que la profilina y/o la timosina- β_4 o β_{10} , que están unidas por monómeros de actina, son las proteínas que contribuyen a incrementar la incorporación de monómeros de actina al microfilamento, cuya estructura contiene polímeros polares de monómeros globulares de actina, que se agrupan formando una doble hélice con monofosfato de adenosina (ADP) o trifosfato de adenosina (ATP) en sus extremos (Fig. 4A). En oposición a este proceso, se encuentra la descomposición del microfilamento al disociarse la actina de la profilina o de la timosina mediante la intervención del 4,5-difosfatidilinositol. El equilibrio entre estos dos mecanismos contribuye a estabilizar la dinámica no solo de las espinas dendríticas sino del mismo cono de crecimiento axonal. Existen algunas proteínas de membrana como la ezrin-radixin-moesina, que se asocian directamente con la porción de actina del microtúbulo, mientras que otras lo hacen en forma indirecta por medio de proteínas intermedias como la espectrina-fodrina, las distrofinas y la gelsolina, que al formar enlaces cruzados con el microtúbulo y con distintos canales iónicos y receptores, los organizan y distribuyen a lo largo de la membrana celular, de acuerdo a las necesidades metabólicas y funcionales de la neurona.

Las proteínas tipo 2 asociadas a los microtúbulos (MAP-2) también contribuyen a establecer una interrelación y un cierto grado de estabilidad entre estos y los microfilamentos, cuya estructura se relaciona con la sinapsina-I, lo que les permite mantener la integridad de las vesículas presinápticas que almacenan los neurotransmisores antes de ser liberados al espacio intersináptico. Además, la distribución de los distintos organelos

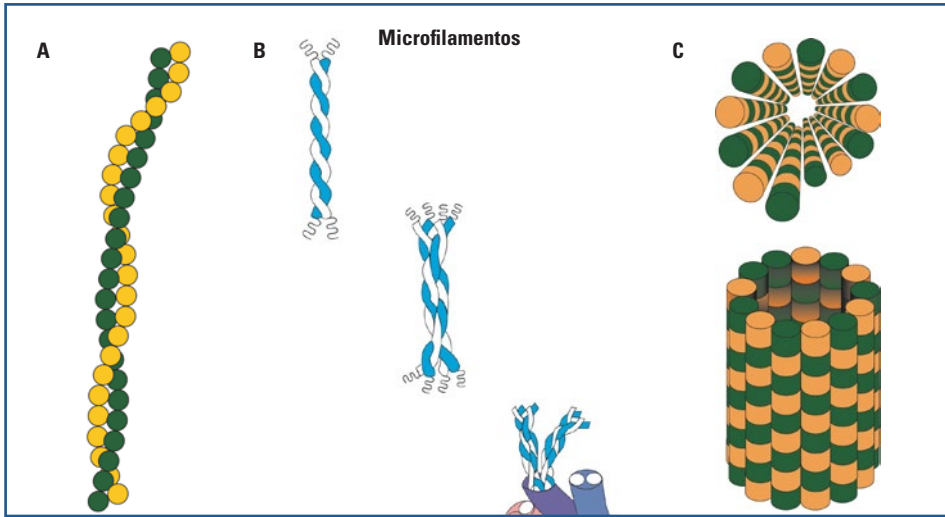


Figura 4. A: Los microfilamentos representan la porción más delgada del citoesqueleto y están constituidos por miosina, actina, tropomiosina y espectrina. Forman parte del cono de crecimiento, de las terminales presinápticas y de las espinas dendríticas. **B:** Los neurofilamentos están constituidos por unidades monoméricas que se asocian entre sí trenzándose para formar estructuras diméricas que al entrelazarse con otro dímero forman un complejo tetramérico conocido como protofibras. Cuando dos protofibras se entrelazan forman una protofibras que al trenzarse en forma elíptica con otra protofibras forma un neurofilamento. **C:** Los microtúbulos son estructuras polares con un extremo positivo o terminal de crecimiento rápido y otro negativo o terminal de crecimiento lento. Cada microtúbulo contiene 13 protofilamentos que se distribuyen en forma helicoidal de izquierda a derecha hasta formar un cilindro con un diámetro externo de 25 a 28 nm. Forman parte de la estructura del citoesqueleto e intervienen en los mecanismos de transporte intracelular de distintos neurotransmisores.

intracelulares parece depender también de la organización de los microfilamentos, los que se colocan dentro del axón en forma paralela con su polo positivo orientado hacia el pie neuronal y el negativo hacia el soma, dejando que los organelos se distribuyan y desplacen de manera regular dentro del axón; mientras que en las dendritas, los microfilamentos se asocian en forma mixta independientemente de su polaridad, lo que provoca un cierto equilibrio entre la concentración de unos y otros.

Los neurofilamentos o filamentos intermedios

Los neurofilamentos o filamentos intermedios, en cambio, son de 3 a 10 veces más abundantes que los microtúbulos, considerando que tienen un diámetro de 10 nm y una longitud de 50 nm. Están constituidos por proteínas de la familia de las citoqueratinas, como la proteína ácida fibrilar de la glía, la laminina, la desmina, la queratina y la vimentina. Los neurofilamentos forman fibras que se entretajan y tuercen una sobre la otra en el sentido de las manecillas del reloj, produciendo asas que incrementan su grosor (Fig. 4B). De tal manera que cada unidad monomérica se asocia con otra unidad, trenzándose entre sí para formar una estructura dimérica, la que, al entrelazarse con otro dímero, forma un

complejo tetramérico al que se denomina protofilamento. Cuando dos protofilamentos se entrelazan constituyen una protofibra, la que al trenzarse en forma elíptica con dos protofibras más producen un neurofilamento.

Los filamentos intermedios pueden ser de cinco tipos diferentes: los tipos I y II tienen como componente principal a la queratina, por lo que no forman parte del SNC. Los tipo III son de 45 y 60 kDa y contienen vimentina, desmina, periferina y proteína ácida fibrilar y, curiosamente, son los únicos que no contribuyen a sostener los brazos o extensiones de los neurofilamentos, ya que su estructura es suave y contiene dominios en forma de bastón que pueden formar homopolímeros o ensamblarse con otros neurofilamentos tipo III. Los tipo IV constituyen tripletes cuyas subunidades, de acuerdo con su peso molecular, permiten clasificar a los neurofilamentos en: a) neurofilamentos de bajo peso molecular (NFL) de 60 a 70 kDa; b) neurofilamentos de mediano peso molecular (NFM) de 130 a 170 kDa, y c) neurofilamentos de alto peso molecular (NFH) de 180 a 200 kDa. Los NFM y los NFH presentan dominios carboxiterminales (C-terminales) que pueden ser fosforilados por distintas proteincinasas a lo largo del tiempo. Los tripletes de neurofilamentos tipo IV también pueden estar constituidos por α -internexina, proteína que conserva características similares a las de los NFL. Durante las etapas tempranas del desarrollo, los neurofilamentos tipo IV contienen una proteína denominada nestina, de >250 kDa, que forma la subunidad más grande de todos los neurofilamentos, por lo que en ocasiones estos se han descrito como neurofilamentos tipo VI. Finalmente, los neurofilamentos tipo V se caracterizan por contener lamininas nucleares, que son estructuras proteicas mucho más complejas que el resto de las subunidades; se caracterizan, de hecho, por presentar uno o más dominios polipeptídicos diferentes, por lo que se piensa que su función puede ser muy variada.

Los microtúbulos

Los microtúbulos, además de representar uno de los elementos estructurales de importancia indiscutible en cuanto a la composición del citoesqueleto y la definición de la morfología de la célula que los contiene, intervienen en los mecanismos de transporte intracelular de muy diversas sustancias, desde el lugar de su síntesis en el aparato de Golgi hasta el sitio de su liberación en el pie neuronal (Fig. 4C). De la misma forma, dado que se proyectan en distintas direcciones y a distancias considerables, contribuyen también a mantener la estabilidad de las extensiones citoplasmáticas de la neurona. Son tan abundantes dentro del SNC, que las proteínas que los conforman representan aproximadamente el 10% de las proteínas del encéfalo. Se trata de estructuras polares con un extremo positivo o terminal de crecimiento rápido y otro negativo o terminal de crecimiento lento. Cada microtúbulo contiene 13 protofilamentos de 0.1 μ m de longitud y 5 nm de ancho, que se distribuyen en forma helicoidal de izquierda a derecha a todo lo largo de un perímetro de 360°, hasta formar un cilindro con un diámetro externo de 25 a 28 nm. Cada protofilamento está constituido a su vez por subunidades pericirculares y alternas de tubulina, globulina dimérica de 50,000 d conformada por los monómeros α y β ; esta globulina se codifica por lo menos en seis genes que producen más de 20 isoformas diferentes. La tubulina puede sufrir en general, tres modificaciones postranslacionales: a) tirosinación y destirosinación; b) acetilación y desacetilación, y c) fosforilación.

Los isotipos de α -tubulina están formados por residuos Glu-Tir en el extremo C-terminal, conformando a la Tir-tubulina; sin embargo, cuando el residuo de Tir es hidrolizado por una hexopeptidasa, da lugar a una Glu-tubulina, que se desprende del microtúbulo para ser reciclada mediante una reacción de reducción por una tirosinligasa, que la transforma nuevamente en una Tir-tubulina; al parecer, durante el envejecimiento predomina paulatina y progresivamente la Glu-tubulina. Por otro lado, a pesar de que se ha demostrado que la α -tubulina es desacetilada, aunque a continuación rápidamente reacetilada durante el proceso de desensamblaje de los microtúbulos y que la acetilación no altera la estabilidad de estos, se considera a la α -tubulina acetilada como la forma estable. Las reacciones de fosforilación, en cambio, se relacionan con la β -tubulina y al parecer es durante el crecimiento y construcción del microtúbulo cuando estas se llevan a cabo, aunque se desconoce el tipo de proteincinasa que está directamente involucrada en el proceso. Es un hecho, además, que a la α -tubulina se le une el trifosfato de guanosina (GTP) en su extremo positivo durante la polimerización y crecimiento del microtúbulo. Simultáneamente, al inicio de la polimerización otras moléculas de GTP son hidrolizadas a difosfato de guanosina (GDP), el que al final de la formación del microtúbulo cubre el extremo positivo de la tubulina recientemente integrada, deteniendo por un lado la polimerización y agregado de más dímeros y promoviendo por el otro la despolimerización de estos, a menos de que a la estructura ya formada se le unan las MAP, orientando su polimerización y crecimiento. Las MAP en general, constituyen dos grandes grupos:

- Proteínas tau, que se pueden encontrar unidas a la tubulina con pesos moleculares de 60, 75 y 100 kDa. Al parecer, la diversidad estructural con la que estas proteínas se sintetizan dentro de la neurona depende fundamentalmente de la combinación de las uniones a las que da lugar una molécula simple de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y de la fosforilación postranslacional que sufre en distintos sitios de su estructura. Se ha demostrado que su unión a los microtúbulos contribuye a regular los mecanismos de ensamble y desensamblaje de estos; sin embargo, de la misma manera se ha demostrado que un grupo de proteínas tau cuando son fosforiladas pasan a ser el principal componente de las redes neurofibrilares que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer.
- MAP de más de 300 kDa. Sus características estructurales les permiten formar brazos que protruyen de los microtúbulos, contribuyendo a su organización y estructuración. Existen cinco diferentes tipos de MAP de más de 300 kDa (MAP-1a, b, c, 2a y b) de las que las MAP-1 se encuentran habitualmente en el citoplasma y las MAP-2 se localizan en las dendritas.

LOS ORGANELOS MEMBRANOSOS

Los organelos membranosos, por otro lado, se encargan en general del metabolismo de las proteínas. Se trata específicamente de estructuras como los polisomas, el retículo endoplasmático rugoso, el aparato de Golgi y los lisosomas, los cuales solo se encuentran contenidos en el citoplasma del soma, pero no en el del axón, mientras que el resto de los organelos distribuidos en el pericarion van disminuyendo en cuanto a su concentración a medida que se alejan de él. El citoplasma axonal, en cambio, contiene mitocondrias, retículo endoplasmático liso, membranas precursoras de las vesículas sinápticas, vesículas sinápticas e intermediarios endocíticos envueltos en vesículas migratorias.

El retículo endoplasmático rugoso forma una invaginación en el plasmalema creando una envoltura nuclear que rodea al ácido desoxirribonucleico (ADN) del núcleo y lo aísla en conjunto con las proteínas nucleares. La superficie de esta envoltura esférica se comunica con el resto del retículo endoplasmático rugoso mediante los poros nucleares que, en realidad, son túbulos o canales hidrofílicos que permiten que las proteínas y el ARN sean intercambiados entre el citoplasma neuronal y el citoplasma nuclear, proporcionándole continuidad al citosol en toda su extensión. El producto de los procesos biosintéticos que se llevan a cabo dentro del retículo endoplasmático rugoso es transportado al complejo de Golgi, en donde se empaqueta en vesículas secretorias que se fusionan posteriormente con el plasmalema, en donde, mediante los mecanismos de la vía exocítica, son liberados al exterior de la neurona. De la misma manera, a lo largo de la membrana celular externa se forman invaginaciones esféricas que constituyen el aparato vacuolar, cuya pared interna se corresponde con la cara externa de la membrana celular. Estas estructuras vacuolares se desplazan rápidamente mediante la intervención del citoesqueleto, que se ocupa de concentrarlas en la periferia de la célula en forma de endosomas primarios, que posteriormente se fusionan con lisosomas que promueven la degradación del sustrato por la vía endocítica.

El retículo endoplasmático rugoso se continúa con el liso, pero con una menor proporción de polisomas. Su función primordial estriba en la de proporcionar el almacén intracelular más importante de Ca^{++} mediante la intervención del fosfatidil-inositol y de sistemas enzimáticos tanto de proteincinasas como de fosfatasas, capaces de mantener el equilibrio dinámico que requiere la neurona a lo largo de la vida. Las mitocondrias, en cambio, que se encuentran no solo en el citoplasma axonal sino también en el somático, se encargan de obtener a partir de cadenas de pares de carbono, protones que generan mediante la fosforilación oxidativa, para la obtención final de ATP, bióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), proporcionando el sustrato bioenergético necesario para que la célula mantenga su función.

Extensiones citoplasmáticas

Las dendritas son extensiones que nacen del soma neuronal, creando la misma sensación que dejan cuando se alejan de su origen las ramas de un árbol que, al ramificarse, van disminuyendo paulatinamente su diámetro. Su plasmalema les permite contener al citoplasma y a los organelos que se acumulan en su base, mientras que su estructura tridimensional depende fundamentalmente del citoesqueleto que las sostiene. De su superficie brotan una serie de protuberancias denominadas gémulas o espinas dendríticas, cuya actividad es prioritaria en la integración de la función sináptica. Estos brotes se clasifican fundamentalmente de acuerdo con su morfología más que a su función y en general se acepta que cuando su terminación es roma, su actividad es inhibitoria; mientras que cuando su terminación es en punta, su actividad es predominantemente de naturaleza excitatoria. De hecho, son las espinas dendríticas las que se encargan de capturar y recibir los diversos estímulos micro o macroambientales, transformándolos en una señal eléctrica o química que se envía posteriormente al pie neuronal a través del cono axónico o bien al núcleo celular mediante vías de señalización bioquímico-metabotrópicas, dependiendo del tipo de estímulo del que se trate. Por otro lado, la base de la espina dendrítica se encarga de detectar la presencia de iones de Ca^{++} y ante una señal específica facilita su influjo. Resulta

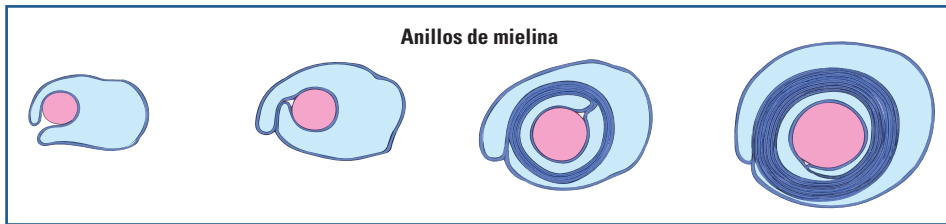


Figura 5. La célula de Schwann en los nervios periféricos elonga su membrana desde el cono axónico y al colapsar sus paredes forma una doble membrana que se fusiona con la del axón, por lo que al girar a su alrededor forma anillos periaxiales.

evidente entonces considerar que la mayor parte de receptores y una buena proporción de canales o túbulos iónicos se encuentran distribuidos a todo lo largo del árbol dendrítico.

El axón, por otro lado, es único y tiene su origen en el denominado cono neuronal o cono axónico. Se localiza en la base del pericarion y su longitud varía de acuerdo con la distancia que tenga que recorrer para alcanzar a la estructura que recibirá su señal, ya sea de la periferia al centro, cuando transmite una señal de naturaleza sensitiva, o bien del centro a la periferia, cuando la señal es de naturaleza motora. Su diámetro también varía de célula a célula, de acuerdo a la función con la que la neurona correspondiente se encuentre involucrada, ya sea que se requiera de elevadas velocidades de conducción, para lo que se utilizan axones de mayor diámetro, o bien que los estímulos generados circulen a una baja velocidad de conducción para su descodificación, utilizando en este caso axones mucho más delgados; considerando en general que el axón que parte de una neurona difícilmente varía su diámetro a lo largo del recorrido que realiza, antes de alcanzar a la estructura blanco. Si bien esta extensión es única para cada neurona, de su estructura pueden partir prolongaciones o ramos colaterales, que se desprenden generalmente en ángulos de 90°, cuya dirección y distribución son muy variadas. Los axones, tanto dentro como fuera del SNC, están cubiertos por mielina, pero los axones de los nervios periféricos están envueltos además por una vaina de neurilema.

El oligodendrocito, al igual que las células de Schwann en los nervios periféricos, elonga inicialmente su membrana citoplasmática desde el cono axónico y posteriormente al colapsar sus paredes expulsa al citoplasma y a los organelos hacia el otro extremo de la célula, permitiendo el contacto y adherencia por su cara interna de las paredes que forman la porción elongada (Fig. 5). Este fenómeno crea una especie de lecho o invaginación de doble capa que se fusiona con la membrana citoplasmática del axón, permitiendo que estas células giren a su alrededor, formando capas dobles de membrana citoplasmática o anillos periaxiales con cada giro y prolongación de su membrana. Considerando que la membrana citoplasmática está constituida por una bicapa proteica unida por una capa lipídica intermedia, en los cortes transversales la doble capa de mielina presenta líneas densas mayores de coloración más oscura y líneas intraperiódicas menos oscuras entre cada dos líneas densas mayores. Esto provoca que cada anillo, al permitir el contacto de la capa proteica de la cara interna de la membrana citoplasmática de un lado con la del otro, incremente su volumen produciendo una línea gruesa mayor; mientras que el contacto estrecho y apretado de la capa proteica de la cara externa de un anillo de doble membrana con la capa proteica de la cara externa del siguiente anillo, provoca su adelgazamiento y fusión al comprimirse entre sí, produciendo una línea intraperiódica. Ahora bien, dado que la elongación de la membrana citoplasmática que parte tanto del oligodendrocito

como de la célula de Schwann forma lechos de una determinada longitud y posteriormente envolturas constituidas por varios anillos que rodean al axón, van quedando espacios no mielinizados entre lecho y lecho, a los que se les denomina nodos de Ranvier; mientras que los lechos conformados por varios anillos se conocen como espacios internodales. En el caso de los nervios amielínicos, el número de anillos que les rodean es mucho menor o bien estos no existen. Por otro lado, en los nervios periféricos los axones se organizan en haces que se unen mediante colágena, constituyendo una estructura denominada endoneurio. Cada haz de axones agrupado por el endoneurio se separa de otros haces mediante una nueva capa de colágena a la que se le denomina perineurio. Finalmente, los haces de axones rodeados por el perineurio se agrupan conformando un nervio periférico al quedar incrustados en otra capa de colágena denominada epineurio.

Sistema de transporte axonal

Se trata del mecanismo que utiliza la neurona para transportar a las distintas estructuras intracelulares desde el sitio donde son sintetizadas y ensambladas hasta el lugar donde van a ejercer su función. Este sistema no es específico para cada sustancia o estructura intracelular, sino que depende de uno o varios contenedores que a manera de medio de desplazamiento le permiten guardar, envolver o empaquetar a los componentes que la célula en un momento dado necesita cambiar de lugar. De tal forma que una proteína no se transporta como polipéptidos en forma fraccionada, sino dentro de una vesícula de transporte o unida a otros complejos moleculares, como es el caso de las proteínas asociadas de membrana que viajan unidas a los organelos intracelulares o bien los microtúbulos que son transportados como tales. Además, este mecanismo es también utilizado por la neurona para: a) obtener del microambiente en el cual se encuentra inmersa los substratos necesarios para su nutrición, mantenimiento y función; b) secretar una serie de sustancias que sintetiza y que le permiten ejercer con ello su influencia a nivel local o a distancia, y c) excretar las sustancias que son producto de su catabolismo.

Las porciones de membrana citoplásmica que forman parte de las vesículas de transporte contienen proteínas de recubrimiento que, ante el estímulo específico de reconocimiento de la sustancia o estructura que ser transportada, desencadenan un fenómeno de evaginación, con la consecuente producción de una yema o brote germinal que envuelve al substrato que será desplazado de un sitio a otro. De entre las proteínas de recubrimiento mejor estudiadas se encuentran la proteína clatrina y las denominadas proteínas COP-I y COP-II, que intervienen en el transporte de sustancias dentro del complejo de Golgi o entre el complejo de Golgi y el plasmalema, o bien entre el plasmalema y el retículo endoplasmático rugoso, o entre este y el complejo de Golgi. Después de promover el desplazamiento de una determinada sustancia y mediante la intervención de receptores para otra serie de proteínas, como es el caso de las proteínas de anclaje del factor soluble sensible a la N-etilmaleimida, las vesículas de transporte se abren liberando a la sustancia desplazada. De tal forma que mediante este fenómeno endocítico no solo se obtienen los substratos necesarios para el metabolismo neuronal, sino que se puede regular con ello la concentración de las diferentes estructuras que afloran sobre la superficie celular, como es el caso de receptores, moléculas de adhesión y moléculas de reconocimiento. La proteína clatrina, por ejemplo, que está directamente relacionada con los mecanismos de afinidad y selectividad sobre la superficie celular, se ha considerado como la sustancia que promueve

la endocitosis mediada por receptores. De hecho, las vesículas de transporte cuya proteína de recubrimiento es la proteína clatrina se separan de su cubierta una vez que han capturado la estructura que ser transportada y se fusionan con los endosomas o vacuolas lisosómicas, permitiendo que las sustancias que van a ser recicladas sobre la superficie celular se separen de las proteínas que han sido asignadas a otros organelos intracelulares.

Existen también vesículas de transporte que obtienen y desplazan el material proteico que ha sido sintetizado en el retículo endoplasmático rugoso, hasta la porción cis del complejo de Golgi, donde depositan su contenido en la cisterna inicial, y de allí a otra serie de cisternas hasta alcanzar el lado trans. En cada una de estas cisternas la estructura transportada va sufriendo distintas reacciones enzimáticas, como procesos de oxidación y reducción, fosforilación, sulfatación, acetilación, etc. Una vez que el material ha alcanzado la última cisterna del lado trans, su estructura es colocada en otra yema o vesícula germinal que lo transportará hasta su destino final, ya sea el de su secreción o excreción en la superficie del plasmalema o bien el de su incorporación a la célula.

El flujo axonal de los componentes neuronales puede llevarse a cabo en el mismo sentido con el que se propaga la despolarización, es decir en dirección anterógrada u ortodrómica del soma al pie neuronal o bien de manera retrógrada o antidrómica del pie neuronal hacia el soma. De la misma manera, este flujo también puede clasificarse de acuerdo con el tipo de estructuras que transporta o bien de acuerdo con la velocidad con la que se lleva a cabo el proceso. En general, el flujo axoplásmico lento se encarga de la movilización de los elementos que conforman el citoesqueleto, mientras que el flujo rápido se hace cargo del desplazamiento de las vesículas en uno u otro sentido.

El flujo axoplásmico lento se lleva a cabo a una velocidad aproximada de 0.2 a 2.5 mm por día y en general es este el flujo mediante el que la neurona moviliza a dos grandes grupos de estructuras: a) los microtúbulos, los neurofilamentos y los microfilamentos, y b) una mezcla de estructuras polipeptídicas del citoesqueleto, como la actina, las subunidades α y β de la tubulina, la misma proteína clatrina y una serie de proteínas y enzimas de naturaleza hidrosoluble. Al parecer, se ha demostrado que durante su desplazamiento y antes de alcanzar su destino final se lleva a cabo un cierto grado de actividad metabólica en los microtúbulos y en los neurofilamentos. Entre tanto, el flujo axoplásmico rápido se lleva a cabo a velocidades que alcanzan los 400 mm por día, transportando a los organelos en ambos sentidos, tanto en anterógrado como retrógrado. Mediante este mecanismo se transportan en sentido anterógrado los neurotransmisores, los neuropéptidos y las enzimas ligadas a las membranas; mientras que en sentido retrógrado se desplazan los materiales que son capturados en el exterior de la neurona, como nutrientes, factores de crecimiento y partículas virales que invaden el SNC desde su periferia.

Este sistema de transporte axoplásmico tiene como substrato bioenergético el ATP y utiliza por un lado a los microtúbulos como estructuras direccionales y por el otro a proteínas de reconocimiento, de adhesión y contráctiles que le permiten seleccionar, capturar y desplazar, respectivamente, a las estructuras que ser transportadas. Los tres sistemas mecánico-químicos que se han relacionado con el flujo axoplásmico son las cinesinas, las dineínas y las miosinas. Todas ellas requieren de ATP para su función, mientras que la trifosfatasa de adenosina (ATPasa) al unirse al microtúbulo provoca pérdida de la interacción entre la miosina y los microfilamentos, así como entre las dineínas y los microtúbulos.

Las cinesinas y las proteínas asociadas a las cinesinas son estructuras que se presentan en la naturaleza en forma de bastón de aproximadamente 80 nm de longitud. Se trata de

heterotetrámeros constituidos por dos cadenas pesadas de 115-130 kDa y dos ligeras de 67-70 kDa que se distribuyen en forma paralela y helicoidal. De cada una de las cadenas pesadas brota una cabeza globular que contiene el dominio para la ATPasa, mediante la cual se inhibe el desplazamiento. En ausencia de ATPasa la estructura actúa mecánicamente al unirse a los microtúbulos, ya que se polimeriza y se enrolla entre sí y con las cadenas ligeras, provocando el desplazamiento de la estructura a la que se encuentra adherida hacia el polo positivo del microtúbulo, es decir, hacia el pie neuronal. Las cadenas ligeras, en cambio, además de formar parte del tallo configuran el extremo C-terminal de la cinesina, sitio donde se localiza el dominio de interacción con el organelo.

Las dineínas, por otro lado, son las proteínas asociadas a los microtúbulos y corresponden básicamente por la MAP-1c. Su estructura contiene dos cadenas pesadas y un número variable de cadenas ligeras, por lo que existen más de 15 diferentes dineínas, que llegan a tener una longitud hasta de 40 nm y una masa de 1.6×10^6 Da. Participan en la mecánica del flujo axoplásmico anterógrado lento y en el retrógrado rápido, ya que interactúan con los organelos unidos a las membranas, así como con algunas estructuras del citoesqueleto.

Con relación a las miosinas no musculares, por otro lado, se han descrito 11 diferentes tipos, de las que la I, la II y la V han sido las más estudiadas por diferentes razones. La miosina I está constituida por una sola cadena ligera que posee un dominio de ATPasa activado por actina, lo que le permite interactuar con la superficie de diferentes membranas y generar con ello movimiento; de hecho, se la ha encontrado en las células ciliadas de la cóclea y del vestíbulo, cuya participación en los procesos de mecanotransducción es fundamental. La miosina II, en cambio, está formada por dímeros de cadenas pesadas que al interactuar con el dímero de otra miosina II constituyen un filamento bipolar que interviene también en los procesos de flujo axoplásmico. La miosina V se ha relacionado con la aparición de crisis convulsivas en el ratón y las miosinas VI y VII con la presencia de sordera y ceguera en los seres humanos.

Células del sistema glial

Al carecer de tejido conectivo, la masa encefálica es una de las estructuras más blandas del organismo. De hecho, el tejido conectivo se encuentra distribuido fundamentalmente en las paredes de los vasos sanguíneos de mediano y de gran calibre, que son los que le aportan los elementos esenciales para su nutrición, así como en la membrana basal de la red capilar. Por otro lado, la consistencia del encéfalo también depende de la abundante red de astrocitos y sus expansiones o prolongaciones que se irradian entre capilares y neuronas, incrementando la densidad y turgencia del tallo cerebral.

Rudolph Virchow propuso en 1859 la palabra neuroglía para integrar el concepto relacionado con un supuesto tejido inactivo que permitía mantener la estabilidad estructural del conjunto de neuronas que conforman al SNC, manteniéndolas adheridas unas a otras y proporcionando como resultado las características anatómicas que lo identifican. El término glía proviene de la palabra griega que significa pegar y se utiliza para denominar al tejido que rodea a las redes neuronales, a pesar de que esta característica no es exclusiva de las células que la forman, sino que la comparten estructuras de muy diversa estirpe. La adhesión depende fundamentalmente de la expresión de una serie de complejos químicos que se denominan moléculas de adhesión, que además de proporcionar firmeza a las uniones intercelulares, contribuyen a integrar los procesos de comunicación celular e intercelular. Las características morfológicas, funcionales y metabólicas que poseen las estructuras que

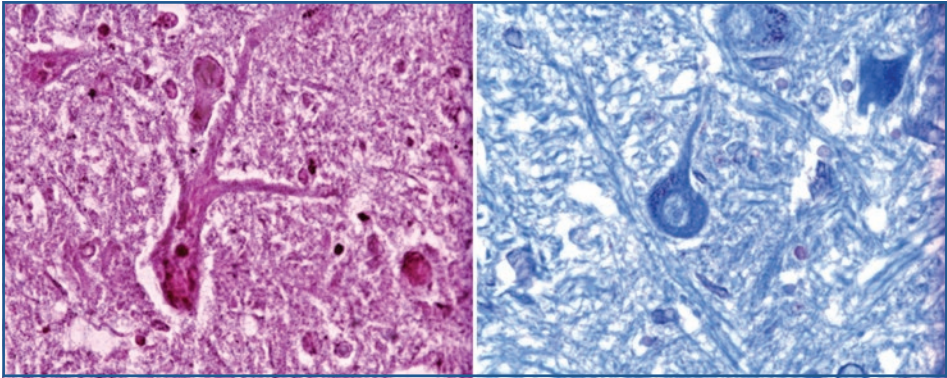


Figura 6. Los astrocitos son elongados y bipolares, con dos o más extensiones que terminan en la superficie de la membrana de otras células o en las paredes de los vasos sanguíneos. Sus extensiones cubren la pared externa de los capilares, envuelven a las sinapsis y a los nodos de Ranvier, establecen contacto con los somas de distintas células y separan a la oligodendroglía de las mismas neuronas.

forman parte del sistema glial permiten diferenciarlas radicalmente de la neurona. Se trata de células que, si bien presentan un potencial de membrana y pueden dar lugar a fenómenos de conducción electrotónica, no son capaces de generar por sí mismas un potencial propagado y mucho menos de organizarlo y transmitirlo; precisamente por este motivo, a pesar de presentar extensiones protoplasmáticas, no se organizan o comunican entre sí o con otras células o neuronas mediante sinapsis químicas. Por otro lado, en comparación con las neuronas, las células gliales pueden reproducirse aún después de su diferenciación. Este tejido ocupa una extensión de 15 a 20 nm entre las neuronas separándolas de los vasos sanguíneos, por lo que contribuyen en esta forma y mediante su función a la integración de la barrera hematoencefálica. La neuroglía en general se clasifica en (Cuadro 2): a) macroglía, que son células de origen neuroectodérmico que se diferencian en astrogλία, glía radiada, glía periférica, células ependimales y oligodendroglía, y b) microglía, cuyo punto de partida es mesodérmico y es el origen del sistema fagocítico mononuclear dentro del SNC.

Macroglía

ASTROGLÍA

Se trata de una sólida y extensa red que proviene de las células radiadas de la glía, envolviendo desde la profundidad hasta su superficie al SNC y que además de formar parte de su citoarquitectura, representa el molde dentro del cual se consolida la migración neuronal durante el desarrollo embriológico. Una vez que la estructura anatómica del sistema nervioso se ha integrado, las células radiadas que formaban el molde se retraen, permitiendo el desarrollo posterior de redes neuronales cuya integración estará sujeta a un sinfín de estímulos acordes con las necesidades metabólicas y funcionales que cada organismo requiere. La forma de los astrocitos es elongada y habitualmente bipolar, con dos o más extensiones que se desplazan entre el tejido neuronal y terminan en la superficie de la membrana de otras células o en las paredes de los vasos sanguíneos (Fig. 6). Sus extensiones

protoplasmáticas forman la substancia o matriz en la que se incrustan los elementos celulares que constituyen el tallo cerebral. De tal manera que al difundirse cubren la pared externa de los capilares, envuelven a las sinapsis y a los nodos de Ranvier, establecen contacto con los somas de distintas células y separan a la oligodendroglía de las mismas neuronas. Se trata en general de células que semejan la forma de estrellas de 9 a 10 mm de diámetro, de cuyo cuerpo parten numerosas y delgadas extensiones protoplasmáticas que se ramifican, dando lugar a una serie de dilataciones denominadas varicosidades. Estas ramificaciones son tan extensas que pueden llegar a alcanzar un área hasta de 40 a 50 mm de diámetro, lo que les permite entrar en contacto, por un lado, con las paredes de los vasos sanguíneos o la superficie de la membrana pial del cerebro y la médula espinal, y por el otro, con las neuronas que rodean. Por sus características estructurales los astrocitos pueden ser de tipo fibrilar o protoplasmático. Los astrocitos fibrilares se localizan fundamentalmente en la substancia blanca, su citoplasma contiene un gran número de filamentos gliales, largos y rectos, y curiosamente sus extensiones citoplasmáticas, que son radiales, no se ramifican. Los astrocitos protoplasmáticos, en cambio, se encuentran fundamentalmente en la substancia gris y aunque sus filamentos gliales son escasos, estos se ramifican y forman una especie de matorrales en el soma; mientras que sus extensiones citoplasmáticas además de ser más delgadas se ramifican y llegan a conformar un verdadero velo. Si bien los astrocitos se unen entre sí constituyendo una amplia red que funciona prácticamente como un sincicio, sus uniones no son de naturaleza sináptica, sino que establecen contactos tanto de tipo gap como desmosómicos.

Para su estudio, los astrocitos se pueden teñir mediante el método de sublimado con cloruro de oro de Cajal, que los revela como estrellas oscuras sobre un fondo amarillento. Este método solo permite la tinción de los cuerpos densos, así como de los filamentos finos que los conforman. Los filamentos cruzan de una prolongación a otra, atravesando el soma y rodeando la estructura nuclear en distintas direcciones, lo que le proporciona cierta rigidez a la célula y a sus uniones con los vasos sanguíneos o con las neuronas. Al examen mediante el microscopio electrónico, sus núcleos son voluminosos y presentan indentaciones en sus bordes provocadas por el paso, el contacto y la presión que ejercen los filamentos finos sobre la membrana nuclear; mientras que su citoplasma es claro, ya que contiene un retículo endoplasmático poco desarrollado. Algunos astrocitos con escasos filamentos en su citoplasma han sido considerados como espongioblastos o células precursoras de los astrocitos.

GLÍA RADIADA

Se trata precisamente de la forma polar de los astrocitos, los cuales se diferencian en pilocitos, células de Bergmann y células de Müller (Fig. 7). Los astrocitos pilocíticos permanecen en su estado nativo mientras no haya gliosis; de hecho, en el encéfalo normal solo pueden observarse ocasionalmente en el hipotálamo y en la glándula pineal, pero cuando sobrevienen lesiones como el craneofaringioma o el hemangioblastoma se activan y forman filamentos hialinos de naturaleza eosinofílica que se enroscan sobre su propio eje, lo que les confiere el término de fibras de Rosenthal. Existen por lo menos dos tipos de células radiadas que sobreviven en el cerebro adulto: a) las células de Bergmann, que en el estrato de las células de Purkinje en el cerebelo proyectan desde sus cuerpos extensiones que atraviesan la capa molecular y llegan hasta la superficie interna de la membrana pial,

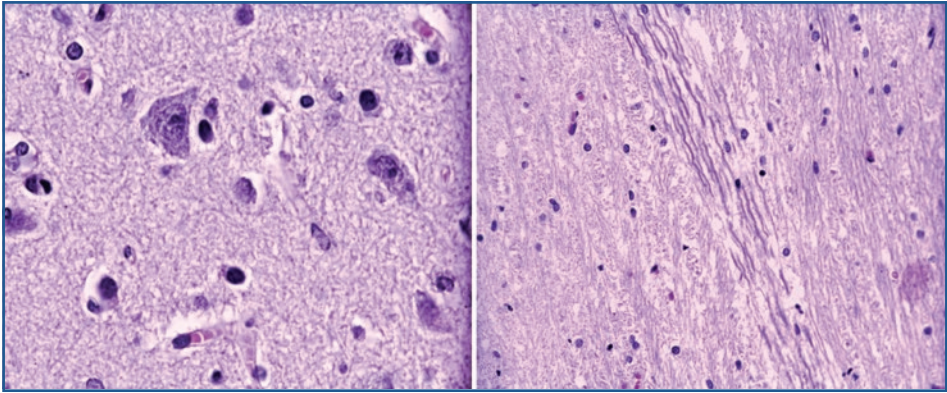


Figura 7. La glía radiada corresponde a la forma polar de los astrocitos que se diferencian en el cerebro adulto en células de Bergmann y células de Müller.

en donde forman un pie cónico terminal, y b) las células de Müller, que son elongadas y proyectan sus extensiones citoplasmáticas en la profundidad de la retina, cubriendo áreas que abarcan desde la membrana limitante interna hasta la externa.

GLÍA PERIFÉRICA

Las células de Schwann y las teleoglias corresponden a este linaje celular del sistema nervioso. Theodore von Schwann describió en 1939 por primera vez una serie de células que se encontraban incrustadas entre los haces de axones de los nervios periféricos. Actualmente se sabe que estas células derivan de la cresta neural y migran adosadas a las neuronas mielínicas y amielínicas en crecimiento, cuyos axones fuera del SNC forman parte de los nervios periféricos. Se trata de las células de Schwann que dividen en distintas secciones a los grupos de axones de las neuronas con las que migran, produciendo simultáneamente factores de crecimiento con los que estimulan su propia actividad mitótica.

Desde un punto de vista morfológico, durante las etapas más tempranas de su desarrollo presentan una enorme masa citoplasmática que se va perdiendo con el tiempo y dado que se trata de células metabólicamente muy activas, contienen un aparato de Golgi muy desarrollado, así como una gran cantidad de mitocondrias, polisomas y un abundante retículo endoplasmático rugoso (Fig. 8). Las células de Schwann se distinguen del resto del contexto celular, por un lado, por su característico revestimiento membranal y por el otro, por poseer los denominados corpúsculos esféricos de Erzhholz de 0.5-2.0 mm de diámetro,

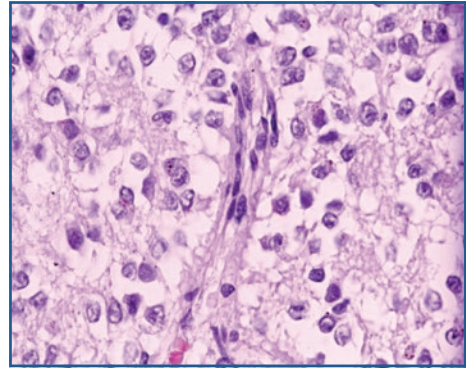


Figura 8. Las células de Schwann se distinguen por su característico revestimiento membranal, así como por poseer los denominados corpúsculos esféricos de Erzhholz y los denominados gránulos Pi de Reich que contienen fosfatasa ácida.

así como por la presencia de una serie de estructuras laminares que adoptan la forma de gránulos Pi de Reich, que contienen fosfatasa ácida y una serie de láminas ampliamente espaciadas entre sí, con un material amorfo que se vuelve más aparente cuando la célula entra en mitosis en los sitios con daño neuronal periférico. Su revestimiento membranal está constituido por laminina, fibronectina y entactina, además de heparán sulfato, colágenas tipo III, IV y V, integrinas- β 1 y 4, y proteína BM-40.

Las células de Schwann se desplazan entre y alrededor de los axones, formándoles un revestimiento con el que crecen simultáneamente. De hecho, la actividad mitótica de estas células se activa cuando entran en contacto con axones en crecimiento o durante la vida adulta, cuando hay daño axonal y pérdida de la vaina de mielina. La interrelación que existe entre las células de Schwann y las neuronas es tan estrecha que se ha llegado a considerar que los procesos de regeneración y restitución axonal dependen de la presencia de la célula de Schwann, mientras que la supervivencia y crecimiento de estas células depende a su vez del contacto que establecen con el axón. Por otro lado, al parecer las células de Schwann son capaces también, por un lado, de procesar y presentar antígenos tipo I a los linfocitos T circulantes y, por el otro, pueden expresar el receptor del complemento CR1 (CD35), otras proteínas como CD59 y una glucoproteína de entre 19 y 25 kDa que reúne a las proteínas C8 y C9 del complemento hemolítico dentro del complejo de ataque de membrana, lo que demuestra su relación funcional con los mecanismos de defensa inmunológica.

Aunque la mielinización de los nervios periféricos en los seres humanos comienza entre las semanas 12 y 18 de la gestación, desde la novena se pueden identificar ramilletes de axones rodeados de procesos membranales que al alcanzar la décima semana exponen grupos de dos a cuatro células de Schwann incluidos dentro de un revestimiento membranal común, que les permite separar a los axones en distintos grupos. En los nervios mixtos, por ejemplo, una sola célula de Schwann puede llegar a agrupar hasta 15 axones simultáneamente. El proceso de mielinización se encuentra en relación directa con el diámetro de la estructura, de tal forma que axones entre 1 y 3.2 μ m quedan en proporción 1:1 con las células de Schwann. Cuando estas se encuentran rodeando axones de tipo amielínico, dejan de producir la capa correspondiente, pero cuando se ponen en contacto nuevamente con neuronas de tipo mielínico, casi inmediatamente comienzan a producir la mielina necesaria para el recubrimiento del axón, modificando el grosor de su estructura. Las células de Schwann que se encuentran en contacto con axones de tipo amielínico se conocen también con el nombre de células de Remark y aunque se trata de la misma estructura, modifican algunas de sus características: su núcleo se vuelve elipsoide con uno o más nucléolos y pierden los gránulos Pi de Reich.

Curiosamente, dentro de la estructura de los nervios periféricos mixtos, las neuronas amielínicas son más abundantes que las mielínicas en una proporción de 3 o 4:1. Sus axones son desde luego más delgados, con diámetros entre 0.2 y 3.5 μ m, desde donde se proyectan cortas extensiones mesoaxónicas que se desprenden de la superficie neuronal, la cual queda separada de la célula de Schwann por un espacio de aproximadamente 10 a 15 nm, espacio análogo al espacio periaxonal de Klebs. Aunque son las células de Schwann las que a manera de un abrigo protegen o rodean a las neuronas amielínicas, los axones de estas neuronas generan la impresión de pasar de una célula a otra, quedando rodeados por extensiones aplanadas en forma de dedos largos que se interconectan y proyectan entre sí, impidiendo en esta forma que el axón deje de permanecer en contacto en algún momento con la célula de Schwann.

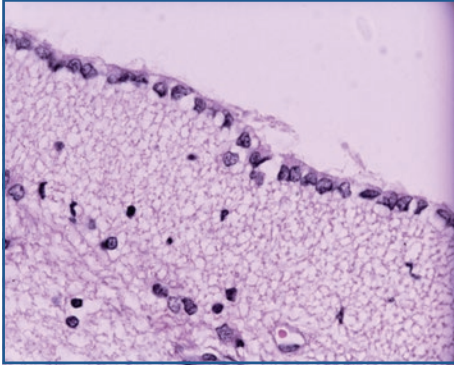


Figura 9. Las células ependimales no son excitables y forman parte del epitelio cuboidal y columnar de la membrana ependimal que provee de revestimiento al sistema ventricular del encéfalo, a la médula espinal y a los plexos coroideos. Presenta extensiones membranales y microvellosidades que se proyectan hacia la luz de las cavidades, en donde quedan inmersas en el fluido periencefálico.

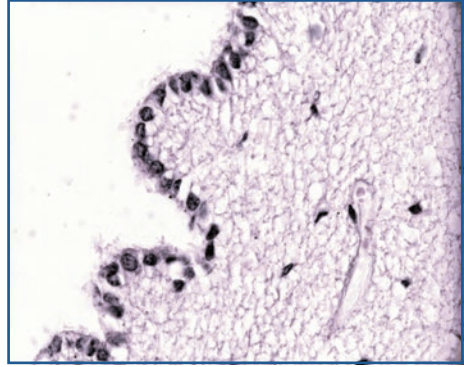


Figura 10. Los tanacitos son células alargadas que carecen de cilios. Se localizan fundamentalmente en el piso del tercer ventrículo y sus extensiones se dirigen en sentido opuesto al de las células ependimogliales, ya que establecen una estrecha interrelación física entre los componentes intraventricular, vascular y parenquimatoso en el SNC.

Finalmente, las células teleogliales se hacen cargo de proporcionar una envoltura a la superficie externa y amielínica del axón terminal en la región correspondiente a la unión neuromuscular, así como a la porción del pie neuronal que entra en contacto con las concavidades que sobre la superficie muscular ha dejado la placa neuromuscular.

CÉLULAS EPENDIMALES

Se trata también de células no excitables del SNC que forman parte del epitelio cuboidal y columnar de la membrana ependimal que provee de revestimiento al sistema ventricular del encéfalo, a la médula espinal y a los plexos coroideos (Fig. 9). Su estructura, a pesar de que puede adoptar diversas formas, presenta frecuentemente extensiones membranales que simulan pequeños dedos citoplasmáticos y microvellosidades que se proyectan hacia la luz de las cavidades, como es el caso de las células ependimogliales, cuyas extensiones permanecen inmersas en el líquido cefalorraquídeo o fluido periencefálico. Toda la serie de pliegues de la membrana ependimal son los que le permiten contener una extensa superficie celular dentro de una pequeña área anatómica, con lo que se logra un enorme intercambio de sustancias mediante los mecanismos de absorción, reabsorción, excreción y secreción.

Otro componente celular de la capa ependimal es el de los tanacitos o células alargadas carentes de cilios, localizadas fundamentalmente en el piso del tercer ventrículo (Fig. 10). Sus extensiones se dirigen en sentido opuesto al de las células ependimogliales, ya que establecen una estrecha interrelación física entre los componentes intraventricular, vascular y parenquimatoso en el SNC. Es decir, interrelacionan anatómicamente a las cavidades ventriculares con los vasos sanguíneos que las rodean y con las neuronas que ocupan el

espacio periventricular. De tal manera que funcionalmente son indispensables en la dinámica que se lleva a cabo entre las hormonas hipofisarias, el hipotálamo y el circuito vascular portahipofisario.

OLIGODENDROGLÍA

Se trata de células pequeñas pero metabólicamente muy activas, ya que intervienen también, al igual que las células de Schwann, en los mecanismos de restitución de la mielina, pero en este caso dentro del SNC (Fig. 11). La oligodendroglía se diferencia de la astrogliá fundamentalmente por su tamaño, ya que se trata de células entre 3 y 5 μm de diámetro en las que el núcleo heterocromático ocupa una gran porción del volumen total de la célula. Contienen un aparato de Golgi y un retículo endoplasmático muy bien desarrollados, pero carecen de gliofilamentos y de extensiones protoplasmáticas.

Sin embargo, presentan un complejo sistema de microtúbulos que se organiza tanto en la región perinuclear como en las extensiones citoplasmáticas. Estas células forman parte tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris.

En cuanto a la sustancia blanca, las células de oligodendroglía adoptan una distribución fascicular, mientras que en la sustancia gris los oligodendrocitos se organizan en grupos de 2-3 células de núcleos oscuros, que al adherirse a las neuronas dan la impresión de satélites de los que parten movimientos pulsátiles y rítmicos cuya función se desconoce. La mielina que rodea a los axones de las neuronas que se encuentran dentro del SNC se caracteriza por estar formada por una sola hoja citoplasmática proveniente de algún oligodendrocito, con la que envuelve estrechamente al axón en la región internodal, por lo que en los espacios que forman los nodos de Ranvier se puede llevar a cabo el intercambio iónico con el que la membrana neuronal se despolariza a partir de cada frente de onda de conducción electrotónica que alcanza sus fronteras. Actualmente se acepta que las neuronas y sus prolongaciones se encuentran rodeadas por las células neurogliales en toda su extensión, excepto en las regiones en las que se lleva a cabo el contacto sináptico. Es decir, las células neurogliales encapsulan a las neuronas en forma individual y las separan unas de otras, dentro de los espacios que les confiere la extensa red de células gliales.

Microglía

Son células muy pequeñas y oscuras de núcleo elongado, oscuro y rodeado por poco citoplasma. Se encuentran distribuidas de manera difusa y uniforme tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca, en la cual llegan a representar hasta el 5%

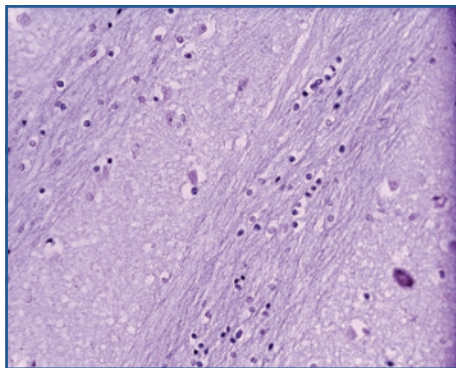


Figura 11. Los oligodendrocitos son células pequeñas pero metabólicamente muy activas, ya que participan en los mecanismos de restitución de la mielina dentro del SNC. Se diferencia de la astrogliá por ser de menor tamaño que los astrocitos y por contener un núcleo heterocromático que ocupa una gran porción del volumen total de la célula, considerando que carecen de gliofilamentos y de extensiones protoplasmáticas.

de todas las células gliales que la conforman. Sus prolongaciones son cortas y retorcidas, adoptan diferentes formas y tanto estas como el soma se encuentran cubiertos por pequeñas extensiones membranales cuyos extremos más que romos son de terminación aguda, lo que les imprime el aspecto de espinas. Su origen parte de cuatro diferentes estirpes: a) monocitos de la médula ósea, b) células gliales mesodérmicas, c) células neuroepidérmicas y d) pericitos provenientes de los capilares. Las células de la microglía más difundidas corresponden a los monocitos que infiltran el SNC durante las primeras etapas del desarrollo cerebral, tiempo durante el cual adquieren una forma ameboide para transformarse posteriormente en células de microglía ramificadas que persisten durante el resto de la vida adulta. Como es evidente, se trata de una estirpe proveniente del sistema inmunitario, lo que les confiere características fenotípicas similares a las de los macrófagos en la sangre periférica, de tal manera que una de sus principales funciones es la de fagocitar los detritus resultado de la destrucción tisular dentro del SNC. Sin embargo, secretan además citocinas y factores de crecimiento que promueven tanto la gliogénesis como la angiogénesis. Esta estirpe celular será nuevamente abordada en los capítulos correspondientes a neuroinmunología.

Bibliografía

1. Agulhon C, Petravic J, McMullen AB, Sweger EJ, Minton SK, Taves SR, et al. What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology? *Neuron*. 2008;59:932-46.
2. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FM. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci*. 2007;10:1538-43.
3. Awasaki T, Ito K. Engulfing action of glial cells is required for programmed axon pruning during *Drosophila* metamorphosis. *Curr Biol*. 2004;14:668-77.
4. Baas PW. Microtubule transport in the axon. *Internat Rev Cyt*. 2002;212:41-62.
5. Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron*. 2008;60:430-40.
6. Benítez LB, De la Rosa IA, Mansilla AO. Dendritic spine pathology in infants with severe protein-calorie malnutrition. *Pediatrics*. 1999;104:1-6.
7. Bhattachary A, Brackenbury R, Ratner N. Axons arrest the migration of Schwann cell precursors. *Development*. 1994;120:1411-20.
8. Black MM. Microtubule transport and assembly cooperate to generate the microtubule array in growing axons. *Brain Res*. 1994;102:61-77.
9. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:57-69.
10. Bridgman PC, Dave S, Asnes CF, Tullio AN, Adelstein RS. Myosin IIB is required for growth cone motility. *J Neurosci*. 2001;21:6159-69.
11. Bridgman PC, Elkin LL. Axonal myosins. *J Neurocyt*. 2000;29:831-41.
12. Broadie K. Axon pruning: an active role for glial cells. *Curr Biol*. 2004;14:R302-4.
13. Brown J, Bridgman PC. Retrograde flow is increased in growth cones from myosin IIB knockout mice. *J Cell Sci*. 2003;116:1087-94.
14. Brown J, Bridgman PC. The role of myosin II in axonal outgrowth. *J Histochem Cytochem*. 2003;51:421-8.
15. Brown ME, Bridgman PC. Myosin function in nervous and sensory systems. *J Neurobiol*. 2003;58:118-30.
16. Buchet D, van Evercooren AB. In search of human oligodendroglia for myelin repair. *Neurosci Lett*. 2009;456:112-9.
17. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol*. 2000;165:1-8.
18. Colman DR, Doyle JP, D'Urso D, Kitagawa K, Pedraza L, Yoshida M, et al. Speculations on myelin sheath evolution. En: Jessen KR, Richardson WD, editores. *Glial Cell Development*. Oxford: Bios Scientific Publishers; 1996. pp. 85-100.
19. Cullheim S, Thams S. The microglial networks of the brain and their role in neuronal network plasticity after lesion. *Brain Res Rev*. 2007;55:89-96.
20. Dose AC, Burnside B. A class III myosin expressed in the retina is a potential candidate for Bardet-Biedl syndrome. *Genomics*. 2002;79:621-4.
21. Dubois-Dalcq M, Williams A, Stadelmann Ch, Stankoff B, Zalc B, Lubetzki C. From fish to man: understanding endogenous remyelination in central nervous system demyelinating diseases. *Brain*. 2008;131:1686-700.
22. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neurosci*. 2009;158:1021-9.
23. Eshed Y, Feinberg K, Carey DJ, Peles E. Secreted gliomedin is a perinodal matrix component of peripheral nerves. *J Cell Biol*. 2007;177:551-62.
24. Ewber Ch, Zochodne D. The nerve regenerative microenvironment: early behavior and partnership of axons and Schwann cells. *Exp Neurol*. 2009;5:37-45.
25. Farin A, Liu ChY, Elder JB, Langmoen IA, Apuzzo MJ. The biological restoration of central nervous system architecture and function: Part 1-Foundations and historical landmarks in contemporary stem cell biology. *Neurosurg*. 2009;64(1):15-39.

26. Farin A, Liu ChY, Langmoen IA, Apuzzo MIJ. The biological restoration of central nervous system architecture and function: Part 2-Emergence of the realization of adult neurogenesis. *Neurosurg.* 2009;64(4):581-601.
27. Fortun J, Hill CE, Bartlett BM. Combinational strategies with Schwann cell transplantation to improve repair of the injured spinal cord. *Neurosci Lett.* 2009;456:124-32.
28. Fuller GN, Burger PC. Central Nervous System. En: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists.* 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers; 1997. pp. 243-82.
29. Goldman EG. Astrocyte ontogenesis and classification. En: Schipper MH, editor. *Astrocytes in brain aging and neurodegeneration.* Austin, Tx: Landes RG; 1998. pp. 1-14.
30. Garman RH. Histology of the central nervous system. *Toxicologic Pathology.* 2011;39:22-35.
31. Görlich D, Mattaj JW. Nucleocytoplasmic transport. *Science.* 1996;271:1513-8.
32. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci.* 2007;10:1387-94.
33. Hatten ME. New directions in neuronal migration. *Sci.* 2002;297:1660-3.
34. Hirokawa N. The mechanism of fast and slow transport in neurons: identification and characterization of the new kinesin superfamily motors. *Curr Op Neurobiol.* 1997;7:605-14.
35. Hodge T, Cope MJTV. A myosin family tree. *J Cell Sci.* 2000;113:3353-4.
36. Hsieh ST, Crawford TO, Griffith JW. Neurofilament distribution and organization in the myelinated axons of the peripheral nervous system. *Brain Res.* 1994;642:316-26.
37. Kimelberg KH, Aschner M. Functions of Astrocytes. En: Schipper MH, editor. *Astrocytes in brain aging and neurodegeneration.* Austin, Tx: Landes RG; 1998. pp. 15-40.
38. Kirchhausen T. Clathrin adaptors really adapt. *Cell.* 2002;109:413-6.
39. Koehler RC, Gebremedhin D, Harder DR. Role of astrocytes in cerebrovascular region. *J Appl Physiol.* 2006;100:307-17.
40. Koehler RC, Roman RJ, Harder DR. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends Neurosci.* 2008;32(3):160-9.
41. Langford GM, Myosin V, a versatile control for short range vesicle transport. *Traffic.* 2002;3:859-65.
42. Ledesma MD, Dotti CG. Membrane and cytoskeleton dynamics during axonal elongation and stabilization. *Internat Rev Cyt.* 2003;227:183-219.
43. Levison SW, Druckman SK, Young GM, Basu A. Neural stem cells in the subventricular zone are a source of astrocytes and oligodendrocytes, but not microglia. *Develop Neurosci.* 2003;25(2-4):184-96.
44. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
45. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
46. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Zhao Q. Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg.* 1994;10:345-54.
47. Luo L. Actin cytoskeleton regulation in neuronal morphogenesis and structural plasticity. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2002;18:601-35.
48. Menn B, Garcia-Verdugo JM, Yachine C, Gonzalez-Perez O, Rowitch D, Alvarez-Buylla A. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci.* 2006;26:7907-18.
49. Nakanishi H, Wu Z. Microglia-aging: roles of microglial lysosome- and mitochondria-derived reactive oxygen species in brain aging. *Behav Brain Res.* 2009;201:1-7.
50. Neumann H, Kotter MR, Franklin RJM. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain.* 2009;132:288-95.
51. Neupert W. Protein import into mitochondria. *Annu Rev Biochem.* 1997;66:863-917.
52. Newan EA. Inward-rectifying potassium channels in retina glial (Müller) cells. *J Neurosci.* 1993;13:3333-45.
53. Ortiz-Hidalgo C, Weller RO. Peripheral Nervous System. En: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists.* 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers; 1997. pp. 283-311.
54. Perri VH. Microglia in the development and mature central nervous system. En: Jessen KR, Richardson WD, editores. *Glial cell development: Basic principles and clinical relevance.* Oxford: Bios; 1996. pp. 123-40.
55. Pollard SM, Conti L. Investigating radial glia in vitro. *Prog Neurobiol.* 2007;83:53-67.
56. Raghuanathan A, Wani K, Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Fouladi M, Gilbertson R, et al. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. *Brain Pathology.* 2013;23:584-94.
57. Ransohoff RM. Microgliosis: the questions shape the answers. *Nat Neurosci.* 2007;10:1507-9.
58. Richards TA, Cavalier-Smith T. Myosin domain evolution and the primary divergence of eukaryotes. *Nature.* 2005;436:1113-8.
59. Rogers SL, Gelfand VI. Membrane trafficking, organelle transport, and the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12:57-62.
60. Santos MS, Li H, Voglmaier SM. Synaptic vesicle protein trafficking at the glutamate synapse. *Neurosci.* 2009;158:189-203.
61. Saura J. Microglial cells in astroglial cultures: a cautionary note. *J Neuroinfil.* 2007;4:1-26.
62. Schekman R, Orci L. Coat proteins and vesicle budding. *Science.* 1996;271:1526-33.
63. Schmidt JT, Morgan P, Dowell N, Leu B. Myosin light chain phosphorylation and growth cone motility. *J Neurobiol.* 2002;52:175-88.
64. Schnapp. BJ. Trafficking of signaling modules by kinesin motors. *J Cell Sci.* 2003;116:2125-35.
65. Schumacher M, Guennon R, Stein DG, De Nicola EF. Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair. *Pharmacol Ther.* 2007;116:77-106.
66. Shantaveerappa TR, Bourne GH. The perineurial epithelium, nature and significance. *Nature.* 1963;199:577-9.
67. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience.* 2004;129:877-96.
68. Smith FD, Scott JD. Signaling complexes: junctions on the intracellular information super highway. *Curr Biol.* 2002;12:R32-40.
69. Suter DM, Espindola FS, Lin C-H, Forscher P, Mooseker MS. Localization of unconventional myosins V and VI in neuronal growth cones. *J Neurobiol.* 2000;42:370-82.
70. Takei K, Mundigl O, Daniell L, De Camilli P. The synaptic vesicle cycle: a single vesicle budding step involving clathrin and dynamin. *J Cell Biol.* 1996;133:1237-50.

71. Taveggia C, Thaker P, Petrylak A, Caporaso GL, Toews A, Falls DL, et al. Type III neuregulin-1 promotes oligodendrocyte myelination. *Glia*. 2008;56:284-93.
72. Vale RD, Fletterick RJ. Design plan of kinesin motors. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1997;13:745-77.
73. Verhey KJ, Rapoport TA. Kinesin carries the signal. *Trends Biochem Sci*. 2001;26:545-50.
74. Voas MG, Lyons DA, Naylor SG, Arana N, Rasband MN, Talbot WS. Alphaspectrin is essential for assembly of the nodes of Ranvier in myelinated axons. *Curr Biol*. 2007;17:562-8.
75. Wang DD, Bordey A. The astrocyte odyssey. *Prog Neurobiol*. 2008;86:342-67.
76. Woehlke G, Schliwa M. Walking on two heads: the many talents of kinesin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1:50-8.
77. Xu Z, Dong DL, Cleveland DW. Neuronal intermediate filaments: new progress on an old subject. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4:655-61.
78. Yildiz A, Selvin PR. Kinesin: walking, crawling or sliding along? *Trends Cell Biol*. 2005;15:112-20.
79. Zhao C, Zawadzka M, Roulois AJ, Bruce CC, Franklin RJ. Promoting remyelination in multiple sclerosis by endogenous adult neural stem/precursor cells: defining cellular targets. *J Neurol Sci*. 2008;265:12-6.
80. Zujovic V, Bachelin C, Baron-van Evercooren A. Remyelination of the central nervous system: a valuable contribution from the periphery. *Neuroscientist*. 2007;13:383-91.

Capítulo 2

Sistema reológico cerebral y fluido periencefálico

Los 100,000 km de longitud y 6,300 m² que abarca la superficie total de la red capilar de un ser humano de unos 50 kg de peso son indispensables para mantener, mediante una adecuada perfusión, el equilibrio entre el aporte de sustratos bioenergéticos y el transporte de productos de degradación, en el sitio que ocupan las células que conforman los distintos órganos y tejidos. Ante estas circunstancias, la interrupción parcial o total de la perfusión repercute sobre la función y supervivencia de las células irrigadas por esa red capilar.

Además de la integridad estructural de la pared vascular que forma parte de la microcirculación, el organismo requiere para mantener su función de la participación de un tejido hemático sano, inmerso en un sistema coloidal acorde y compatible con la función hidráulica del aparato cardiovascular. La diversidad en cuanto a la función y actividad metabólica de las distintas células es la que, por un lado, determina la magnitud del riego sanguíneo que cada tejido recibe y, por el otro, define el mecanismo biológico que la célula utiliza para la extracción y transformación, mediante vías metabólicas específicas, de los sustratos que la microcirculación pone a su disposición. Es precisamente por este motivo que cada tejido, aunque en ocasiones el mismo tejido pero en diferente localización y de acuerdo con el microambiente celular que le rodea, responde con mecanismos propios y característicos de adaptabilidad, ofreciendo diferencias en cuanto a la magnitud de su resistencia a la disminución o suspensión en el aporte del sustrato bioenergético específico.

A lo largo de este capítulo se abordarán las características fisicoquímicas del sistema coloidal que conforma el tejido hemático y se describirán los obstáculos que tiene que sortear la circulación para proporcionar los elementos necesarios que la neurona requiere para mantener su función. Se fundamentará, además, la importancia del fluido periencefálico en la actividad del sistema nervioso central (SNC).

Dinámica del sistema coloidal

El tejido hemático es una verdadera suspensión concentrada de distintas estirpes celulares que fluyen en un humor químico acuoso, contenido en un sistema de tubos largos y estrechos, que se encuentran recubiertos por una delgada capa de células endoteliales con carga electronegativa y núcleos que protruyen hacia la luz del tubo. De hecho, se trata de un verdadero sistema coloidal que el organismo requiere para llevar a cabo todas sus funciones e interacciones biológicas, desde su actividad enzimática, hasta los procesos de transferencia pasiva o especializada.

Cuando un sólido entra en contacto con una solución electrolítica, adquiere una carga de superficie como resultado de la ionización de las moléculas que lo conforman o por la adsorción de los iones que le rodean. De tal forma que la carga de superficie, al oponerse a la carga del líquido, forma una doble barrera o interfase en la que el movimiento del contenido al desplazar una de las cargas produce un potencial de flujo o corriente. Como

resultado, se forma una interfase eléctrica o potencial Z entre la superficie densa con carga inmóvil y la capa de líquido en contacto virtual con la superficie del objeto sólido. Este potencial es equivalente a la diferencia de carga entre el líquido y el plano de deslizamiento o área virtual que facilita el movimiento relativo de la fase líquida o fase continua. En la microcirculación, el potencial de superficie corresponde al de las células endoteliales y el potencial de flujo, al del torrente circulatorio. Cuando el flujo sanguíneo laminar pasa por las bifurcaciones vasculares, entran en contacto durante periodos muy cortos las células que conforman el continente y aquellas que constituyen el contenido, repeliéndose entre sí al interactuar las cargas electronegativas de ambas superficies.

Koyama demostró que la velocidad longitudinal del flujo de la sangre, el plasma y el suero medida por separado en capilares recubiertos de fibrina disminuía considerablemente en el caso de la sangre y el plasma, pero no cuando se trataba del suero. Ossof y Charm, al medir la viscosidad aparente de la sangre y de suspensiones eritrocíticas al desplazarse dentro de tubos con carga de superficie y en tubos neutros de 270 μm de diámetro, encontraron que la viscosidad disminuía hasta en un 27% cuando circulaba en los tubos electronegativos en comparación con los neutros o los electropositivos. De tal forma que los capilares con carga electronegativa, al presentar menor resistencia al flujo, disminuyen la viscosidad aparente de la sangre hasta en un 4% respecto al control. Este fenómeno depende de la repulsión electrostática que se presenta entre la superficie de fibrina que recubre la pared interna del capilar y aquella que rodea la membrana del eritrocito, por lo que cuando se incrementa la repulsión electrostática se incrementa también el grosor de la capa de plasma que circunda a los componentes celulares del tejido hemático, disminuyendo la viscosidad aparente del fluido en cuestión; en cambio, cuando el grosor de la capa de plasma disminuye, facilita la atracción electrostática entre los elementos formes de la sangre y la superficie de fibrina que recubre al capilar, incrementando la viscosidad aparente. Con base en lo anterior, se acepta que el grosor de la capa de plasma que rodea a los elementos formes de la sangre y la magnitud de la repulsión electrostática son inversamente proporcionales a la viscosidad del tejido hemático.

Los eritrocitos dentro de un vaso capilar circulan separadamente en forma axial rodeados de pequeñas cantidades de plasma, produciendo un delgado flujo en flecha en donde el diámetro del capilar, que es más pequeño que el del eritrocito, deforma a las células rojas plegándolas por su centro (Fig. 1). Los capilares, al estar constituidos por una capa de células endoteliales cuya membrana es eléctricamente negativa, al igual que la membrana

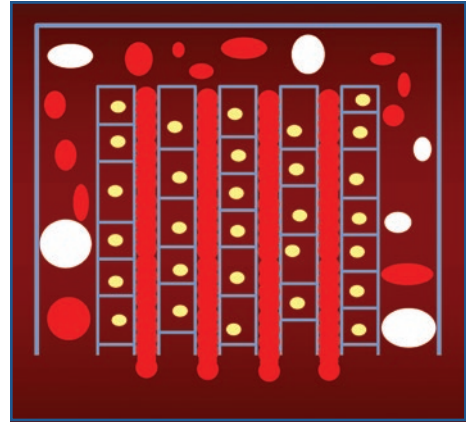


Figura 1. La red capilar del sistema nervioso central, al presentar un diámetro interno de unas 4 μm , obliga por un lado al eritrocito a plegarse sobre sí mismo gracias al exceso de membrana que caracteriza a su estructura y por otro lado desvía el flujo de leucocitos hacia vasos sanguíneos con diámetro superior al capilar, dado que su volumen es muy superior al del eritrocito y sus características reológicas le confieren una mayor capacidad de adherencia, evitando con ello la obstrucción del flujo.

del eritrocito, facilitan el fenómeno de repulsión electrostática que favorece el desplazamiento celular dentro de la microcirculación. El fibrinógeno, en cambio, al producir puentes intercelulares entre las membranas de los eritrocitos, además de incrementar la velocidad de sedimentación globular, adhiere a los eritrocitos entre sí y con otras células del tejido hemático, por lo que ejerce una influencia directa sobre la viscosidad sanguínea. En la enfermedad vascular cerebral, por ejemplo, en la que se ha demostrado que el rápido incremento en la viscosidad de la sangre y en las concentraciones de fibrinógeno disminuye la capacidad de migración del eritrocito por los capilares, se aplican técnicas de hemodilución con el objeto de mejorar el desplazamiento celular dentro del capilar y con ello facilitar el aporte de oxígeno y nutrientes al área involucrada.

Dado que el interior de los eritrocitos está constituido por un fluido Newtoniano viscoso, esta parte de la célula no contribuye a establecer las propiedades elásticas de la estructura, las que son exclusivamente dependientes de las características de la membrana citoplasmática, cuyo comportamiento equivale al de una hoja viscoelástica de dureza y área de superficie constantes. La doble capa lipídica que conforma su membrana es muy resistente al cambio, por lo que se puede fracturar si es forzada a incrementar su área más allá de una pequeña proporción. Por otro lado, la viscosidad de la membrana del eritrocito se asemeja a la capa de un fluido viscoso cortado en su propio plano, aunque si se estudia con relación a su capacidad para plegarse, su rigidez se incrementa a medida que la célula es doblada. De hecho, ante tensiones elevadas su curvatura puede sufrir cambios mucho más bruscos y si la tensión es lo suficientemente poderosa se puede llegar a vencer la rigidez de doblado, fracturando la estructura. En cambio, el componente elástico de una masa de eritrocitos se comporta diferente ante diferentes niveles de estiramiento: disminuye cuando el hematocrito disminuye y puede llegar a desaparecer cuando el hematocrito se encuentra entre el 30 y el 35%, lo que significa que la elasticidad de un conjunto de eritrocitos está en relación directa a su concentración.

El leucocito es también una estructura viscoelástica cuyas propiedades, en contraste con las del eritrocito, son el resultado de la integridad fisicoquímica de su protoplasma celular y no consecuencia de las características de su membrana protoplasmática en forma aislada, la cual habitualmente es corrugada, proporcionándole un exceso de área de superficie que puede soportar mucho más el estiramiento. Su citoplasma, en cambio, es más rígido que el contenido líquido del eritrocito, por lo que los leucocitos en general son definitivamente más duros. Su viscosidad depende de la combinación de las propiedades de su membrana, de su citoplasma y de su núcleo. De tal manera que el leucocito es considerado como una esfera viscosa que responde a los cambios bruscos de estiramiento mediante pequeñas deformaciones elásticas inmediatas. El estiramiento sostenido de esta célula produce un incremento en la deformación después de varios segundos o minutos, pero posteriormente su forma se restablece paulatinamente por sí misma, hasta adquirir la apariencia de una esfera. En un medio de entre los 290 y los 310 mOsm, su diámetro es de aproximadamente 10 μm , con un volumen en general dos o tres veces superior al de los eritrocitos, medida que si se compara con el diámetro de los capilares permite concluir que la magnitud de la célula es una variable de importancia, capaz de oponer resistencia a su paso por el capilar. Es por esta razón que, en condiciones de estabilidad, los granulocitos son lanzados en forma preferencial por canales de la microcirculación con un flujo superior, provocando una distribución no uniforme en las bifurcaciones vasculares. De lo contrario, los leucocitos impondrían al capilar una gran resistencia a su paso por la microcirculación.

El leucocito presenta también una cierta tendencia a adherirse al endotelio vascular y esto es importante, ya que cuando el organismo se enfrenta a un proceso inflamatorio, el incremento de su capacidad de adherencia es lo que le permite desplazarse mediante un mecanismo de diapédesis desde el endotelio de la vénula poscapilar hasta el espacio extravascular, interviniendo en esta forma en la resolución del proceso patológico que el tejido circundante está enfrentando. Este fenómeno se expresa mediante las variables de fuerza de deslizamiento S y la de movimiento M . De tal manera que la fuerza M es la que provoca la rotación del leucocito, mientras que la fuerza S desplaza a la célula fuera del endotelio. Si el leucocito permanece estacionado en la zona, significa que existe un equilibrio entre la fuerza de adhesión y la de tensión normal en la región de contacto entre el endotelio y la membrana del leucocito. Estas dos fuerzas dependen de variables tales como la carga iónica en un momento dado, la expresión de moléculas de adhesión, las fuerzas de van der Wäals, la liberación de sustancias quimiotácticas producto de la reacción antígeno-anticuerpo durante los procesos inflamatorios, la presencia o ausencia de opsoninas, etc. De hecho, durante los estados de insuficiencia arterial aguda, por ejemplo, algunos capilares no son perfundidos y desaparece el movimiento de los leucocitos, mientras que en otros el flujo no desaparece. La luz de los capilares sin perfusión no se colapsa por completo y puede contener algunas plaquetas dispersas y un promedio de 1 a 2 granulocitos atrapados entre las proyecciones nucleares de las células endoteliales, lo que permite que una gran área de su superficie entre en contacto con el endotelio vascular. Si en estas circunstancias se mejora la presión intravascular, los leucocitos son gradualmente expulsados del capilar, restableciéndose el flujo de eritrocitos; de lo contrario, el capilar permanecerá obstruido, por lo que las células que van llegando a la zona son desviadas por vasos colaterales a capilares vecinos, dejando a los granulocitos atrapados y adheridos a la superficie endotelial, en donde adoptan la forma de cilindros que obstruyen en su totalidad a esa región específica de la microcirculación. La fuerza de adhesión o tensión (σ) que la pared vascular ejerce sobre un leucocito se mantiene en relación con el gradiente de presiones que existe entre ambos extremos del vaso y la extensión de la superficie total del leucocito que entra en contacto con el endotelio capilar:

$$(P_A - P_V) \left(\frac{\pi}{4} \right) (d^2) = \sigma \pi d L$$

Si consideramos que el producto del gradiente de presiones entre el capilar arterial y el venoso ($P_A - P_V$) por el cuadrado del diámetro de la célula que entra en contacto con el endotelio del vaso obstruido (d^2) que multiplica a π entre 4 equivale al producto de s que multiplica a π por (d) por la longitud (L) del endotelio en contacto con la célula que obstruye el capilar, tendremos que:

$$P_A - P_V = \frac{(\sigma) (\pi) (d) (L) (4)}{(\pi) (d) (d)}$$

Por lo que:

$$P_A - P_V = \frac{(\sigma L 4)}{(d)}$$

De tal forma que:

$$\sigma = \frac{(P_A - P_V) (d)}{(L) (4)}$$

Ante estas circunstancias, aunque el flujo sea muy bajo, si es de cero y no hay adhesión endotelial, a pesar de que el gradiente de presiones sea de cero o cercano a él, no hay posibilidad de que la obstrucción sea permanente.

Este coloide, además de contener las diferentes estirpes celulares del tejido hemático con características viscoelásticas muy específicas, transporta en dilución como un suspendido diferentes sustancias nutritivas y también, pero en solución verdadera, oxígeno y electrolitos que aportará a las distintas células del organismo por medio de la red capilar y mediante su interacción con el endotelio y la pared vascular en su totalidad. Resulta evidente, entonces, que no solo se requiere de la integridad del sistema coloidal y de la red vascular, sino de un complejo juego mecánico y bioquímico, para poder mantener la nutrición del SNC.

Barrera hematoencefálica

La microcirculación abarca en general arteriolas con lámina elástica, capilares con pared conformada por pericitos y vénulas de paredes gruesas sin fibras elásticas. Las arteriolas terminales típicas tienen una pared cuyo grosor varía entre 1 y 3.5 μm , un diámetro externo de 17 a 26 μm y un diámetro interno de 7.5 a 12 μm . Las células endoteliales que la componen se hacen rodear por dos capas de músculo liso y una membrana basal que envuelve también a la elastina, sustancia en la que se incrustan los componentes celulares del endotelio. Tanto las células endoteliales como las del músculo liso presentan proyecciones citoplasmáticas que entran en contacto unas con otras a través de la lámina elástica, que es una capa de colágena discontinua que se localiza entre las células endoteliales y las fibras musculares. Las uniones de las células endoteliales de los capilares cerebrales son íntimas, produciendo una hoja continua de células que aíslan por completo a la sangre del fluido extracelular del encéfalo, impidiendo la difusión de ciertas moléculas. No obstante lo anterior, existen algunas regiones del encéfalo en las que el endotelio de los capilares presenta fenestraciones que permiten el intercambio de ciertas sustancias, de acuerdo con sus características fisicoquímicas. A estas regiones se las denomina órganos circunventriculares, como es el caso de: a) el área postrema en el cuarto ventrículo, la que al detectar el contenido de determinadas sustancias en el plasma como la apomorfina, desencadena el reflejo del vómito; b) la pared anterior del tercer ventrículo, la que posee la capacidad de analizar el contenido de líquidos y electrolitos, regulando el balance de agua, la sed y la temperatura corporal, y c) la eminencia media del hipotálamo, la neurohipófisis y la glándula pineal, cuyas funciones son de extraordinaria importancia para sostener el equilibrio de la economía humana. Por otro lado, la resistencia eléctrica de los vasos sanguíneos cerebrales, que es muy elevada probablemente por el tipo de unión que caracteriza a las células endoteliales que los constituyen, también representa una verdadera barrera para el libre movimiento de iones y moléculas. De hecho, los capilares cerebrales están contenidos dentro de una membrana basal que corresponde aproximadamente al 25% del grosor de la capa de células endoteliales, permitiendo que mantengan su integridad ante los cambios repentinos de osmolaridad o de presión hidrostática (PH), que desencadena ante distintas eventualidades el sistema cardiovascular.

La arteriola, al abandonar el espacio subaracnoideo y penetrar el parénquima cerebral, lo hace mediante una verdadera vaina meníngea constituida por una capa de piamadre y otra de aracnoides, que se van desvaneciendo a medida que surge paulatinamente el capilar

arteriolar cuyo diámetro externo llega a medir entre 2 y 3 μm , por lo que la elastina ocupa una situación periférica y el músculo liso es reemplazado por pericitos, células más delgadas y con escaso número de mitocondrias, pero con capacidad de entrelazarse con las células endoteliales a través de orificios localizados en la membrana basal. Cuando el capilar arterial se convierte paulatinamente en venoso, la membrana basal se vuelve menos homogénea hasta transformarse en laminillas, por lo que las células endoteliales van siendo menos electrodensas; y aunque el diámetro externo se mantiene, el interno se incrementa hasta alcanzar de 4 a 6 μm , por lo que los pericitos y el material que los recubre se convierten en la estructura más importante de la pared. La parte terminal de este capilar se conecta con la vénula poscapilar, cuyo diámetro externo es de 12 a 35 μm y el interno de 8 a 26 μm , con una pared de 3.5 a 5 μm de grosor, dado que sufre un incremento de aproximadamente un 80% en el total de células que constituyen su pared.

La barrera hematoencefálica no solo depende de las características anatómicas de los capilares que la conforman, sino de factores fisicoquímicos como el estado de ionización y el pK del medio, las características de liposolubilidad y la capacidad de las distintas moléculas para unirse a proteínas, la polaridad y liofilidad de la sustancia en el medio coloidal, la presión atmosférica y la temperatura de los diferentes espacios, las características del medio de dispersión y la disponibilidad de los sistemas de transferencia simple o especializada.

Con base en los conceptos previos, resulta evidente que no basta con mantener una adecuada irrigación o perfusión tisular para nutrir al SNC, se requiere también de mecanismos especializados que permitan el desplazamiento del oxígeno, electrolitos y nutrientes de la luz del capilar al intersticio a través de su pared y posteriormente a la célula, por lo que se vuelve imperativa la interacción de fuerzas que controlen tanto los fenómenos de filtración como de difusión. La neurona, célula extremadamente delicada en cuanto a consumo bioenergético y con función altamente especializada, se encuentra inmersa en un microambiente que requiere para su supervivencia de una presión arterial media mínima de 95 mmHg, una presión parcial de O_2 de 80 mmHg y una presión parcial de CO_2 de 40 mmHg; características con las que se logra mantener un flujo sanguíneo de 0.5 ml/min/g de tejido cerebral y un índice de consumo de O_2 de 0.05 ml/min/g de tejido.

A pesar de que estrictamente no es del todo adecuado utilizar las leyes de Laplace, Poiseuille ni Ohm para explicar las propiedades de tubos elásticos con contenido de características reológicas distintas a las del agua, como es el caso de la circulación sistémica, hasta ahora resulta inevitable el mencionarlas, dado que no se cuenta con una ley integral que pueda explicar los conceptos relacionados con la resistencia al flujo. Tomando en consideración que el radio de los vasos sanguíneos es infinito, la presión de distensión (PD) que se aplica sobre un objeto tubular hueco es directamente proporcional a la presión de resistencia (PR) e inversamente proporcional al radio (r) del objeto: $PD = PR/r$, por lo que $r = PR/PD$. Esto significa que al incrementarse la PD, se incrementa la tensión de la pared, disminuyendo el radio del tubo, lo que se traduce en última instancia en un aumento de su resistencia al flujo. De la misma forma, la velocidad del flujo líquido en un sistema de tubos largos y estrechos depende del gradiente de presiones que existe entre el inicio y el final del sistema, de su relación directa con el área de sección transversal total ($\pi \times r^4$) y de su relación inversa con el producto de la viscosidad (h) por 8 por la longitud (l) del tubo:

$$F = (P_1 - P_2) \left(\frac{1}{\eta} \right) \left(\frac{\pi}{8} \right) \left(\frac{r^4}{L} \right)$$

Si la ley de Ohm, que señala que la corriente eléctrica (CE) es igual a la fuerza electromotriz (FE) sobre la resistencia (R): $CE = FE/R$, y la aplicamos al flujo en un sistema de tubos, obtendremos que el desplazamiento del contenido líquido (F) depende directamente de la presión (P) y varía en forma inversa con relación a la R: $F = P/R$, por lo que $R = P/F$. Si en estas circunstancias se logra incrementar el flujo sin alterar la distensión de la pared, disminuirá consecuentemente la resistencia. Ahora bien, si aceptamos que la presión es directamente proporcional al producto de la viscosidad por 8 por la longitud del tubo, y que el flujo es proporcional al área de sección transversal total del tubo ($p \times r^4$), tendremos entonces que:

$$R = \frac{\eta \ 8 \ L}{\pi \ r^4}$$

De tal forma que el radio de un capilar ofrece mayor resistencia al flujo que un vaso de mayor volumen.

Las fuerzas que tienden a llevar el contenido líquido del sistema coloidal que se encuentra dentro de la luz capilar hacia el intersticio son: la PH intracapilar, la presión negativa que ejerce el tejido intersticial y la presión coloidosmótica del líquido intersticial; mientras que la fuerza que tiende a regresar este líquido al espacio intracapilar corresponde a la presión oncótica (P_O) del líquido contenido en su luz. La única fuerza que se opone a la filtración, en cambio, es precisamente la resistencia al flujo que condiciona tanto el área transversal como el grosor de la pared capilar. Se considera entonces que la presión de perfusión (P_{PER}) de un capilar depende de la magnitud de su PH, la que en condiciones normales es de 60 mmHg, menos la suma de su P_O que equivale a 30 mmHg y la de la presión de oposición (P_{OP}) de la pared capilar a la distensión provocada por el flujo, que equivale a 5 mmHg:

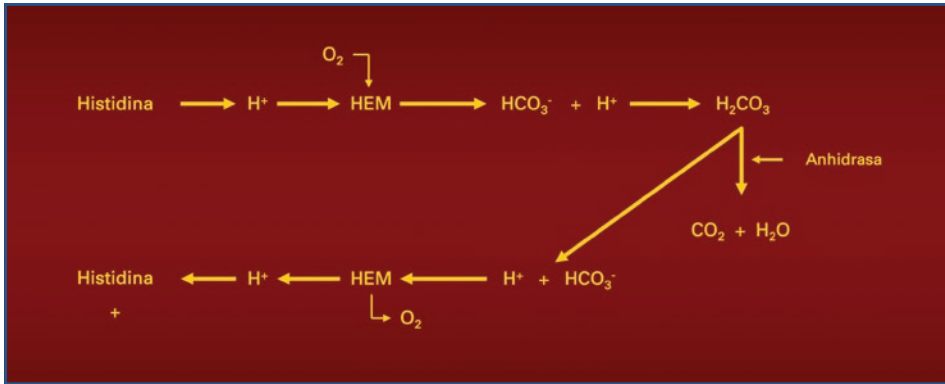
$$P_{PER} = (PH) - (P_O + P_{OP})$$

Ante estas circunstancias, la presión de perfusión en el capilar sería de aproximadamente 25 mmHg. Si la PH disminuye, como sucede en los casos de deshidratación o si la P_{OP} vascular se incrementa, como evidentemente resulta ante el proceso de aterosclerosis, la presión de perfusión tisular dentro de la red capilar desciende, comprometiendo la función neuronal y del SNC en general.

Debemos considerar, además, que el flujo de líquido no es en una sola dirección, sino que una parte del filtrado regresa nuevamente a la luz capilar de acuerdo al equilibrio de Starling, que señala que el líquido que abandona la circulación por los capilares iguala a la cantidad del líquido que regresa a ella por resorción en el sistema venoso, con una inclinación de aproximadamente 5 mmHg en favor de las fuerzas que tienden a que el líquido abandone la luz del tubo capilar. En realidad, el intercambio neto de fluidos (I_F) se calcula mediante la ecuación del principio de Starling modificado:

$$I_F = \alpha_p \ A \ ([P_C - P_{INT}] - \sigma_d [O_C - O_{INT}])$$

En donde el gradiente de PH (diferencia de presiones entre la luz capilar [P_C] y el intersticio [P_{INT}]) se resta del producto del coeficiente de reflexión osmótica (σ_d) por el gradiente de P_O (diferencia de presiones entre la luz capilar [O_C] y el intersticio [O_{INT}]), para multiplicarlo finalmente por el producto del coeficiente de filtración (α_p) por el total del área específica en la que se lleva el intercambio (A). Esto significa, en términos generales, que un incremento en el α_p , como sucede en el síndrome inflamatorio sistémico



Cuadro 1. El efecto Böhrr permite que las áreas del tejido cerebral cuyo pH es ácido capturen el oxígeno de los vasos sanguíneos arteriales contrarrestando el medio ácido y cedan el CO₂ que se ha producido, transportándolo como ácido carbónico hasta el tejido pulmonar en donde es liberado al medio ambiente, gracias al pH alcalino que prevalece en este tejido. HEM: núcleo prostético porfirínico conformado por cuatro anillos pirrólicos con un centro de Fe⁺⁺.

o un incremento en el área en la cual se lleva a cabo, como sucede en el estado de *shock* hiperdinámico, o bien una disminución en el sd por disrupción de la barrera endotelial durante la isquemia focal, provoca un incremento en el paso de fluido de la luz capilar al intersticio, alterando las características del sistema coloidal del tejido hemático. De la misma forma, el intercambio de solutos o fase dispersa del sistema coloidal (I_s) se lleva a cabo fundamentalmente mediante fenómenos de convección, aunque la difusión también interviene. El intercambio de las proteínas del plasma, por ejemplo, se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$I_s = (P_s A) \Delta C + I_F [1 - \sigma_F] C_M$$

Esta ecuación no representa más que la suma de los productos del índice de permeabilidad capilar en un momento dado (grado de permeabilidad capilar a los solutos [PS] por el área de difusión [A]) por la diferencia de concentración de los solutos a través de la pared (DC), más el IF por la media de la concentración de solutos que han intercambiado los canales iónicos de membrana (CM) por la diferencia del coeficiente de reflexión del arrastre por solvente (sF) menos uno. De tal manera que cuando el tamaño de las moléculas que forman parte del sistema coloidal de la sangre se incrementa, la permeabilidad capilar a los solutos disminuye, pero el coeficiente de reflexión del arrastre por solvente aumenta, como sucede en los estados de hiperviscosidad.

La difusión del O₂ en la microcirculación, en cambio, no solo depende de su presión parcial sino del efecto Böhrr (Cuadro 1). La estructura cuaternaria de la hemoglobina (Hb) consta de una parte proteica denominada globina, formada por cuatro cadenas de aminoácidos: dos α, cada una de 141 residuos de aminoácidos y dos β de 146 aminoácidos cada una, y por un núcleo prostético porfirínico conformado por cuatro anillos pirrólicos con un centro de Fe⁺⁺, denominado grupo HEM, el cual se une a los residuos de histidina de las cadenas de aminoácidos de la globina. Cuando la Hb saturada llega a un capilar que irriga una parte de tejido del SNC ávido por O₂, en donde el pH del medio es ácido y

la presión parcial de CO_2 es alta, su estructura cuaternaria se vuelve inestable, liberando el O_2 transportado a cambio de atrapar CO_2 , lo que incrementa la presión parcial de O_2 libre dentro del capilar. Ante estas circunstancias, el pH de la Hb desaturada se vuelve un poco más alcalino o menos ácido, por lo que deja que los residuos de histidina capturen los hidrogeniones $[\text{H}]^+$ que provienen del ácido carbónico (H_2CO_3) del medio, formando bicarbonato (HCO_3) que tiende a estabilizar el pH (Fig. 2). Posteriormente la Hb desaturada e inestable, al llegar a un capilar relacionado anatómicamente con una parte de tejido alveolar, en donde el pH es alcalino dentro de un ambiente con una elevada presión parcial de O_2 , como es de esperar en la microcirculación pulmonar, libera CO_2 e inicia su saturación con O_2 . En este sitio se estabiliza comportándose como una sustancia ácida que tiende a ceder al HCO_3 del medio los $[\text{H}]^+$ que la histidina había capturado con anterioridad, formando H_2CO_3 , el que de acuerdo con el pH local activa un sistema de anhidrasas que lo desdobla en CO_2 y H_2O . La Hb, entonces, a medida que incrementa su saturación se vuelve más estable, no cede tan fácilmente el O_2 y tiende a ser un poco más ácida que la Hb desaturada (Fig. 1).

De acuerdo con la ley de Henry, la concentración de O_2 (C_{O_2}) es proporcional a su presión parcial (P_{O_2}) multiplicada por la constante de proporcionalidad (α), que equivale a la solubilidad del O_2 en el medio:

$$\text{C}_{\text{O}_2} = (\alpha) (\text{P}_{\text{O}_2})$$

Por lo que:

$$\alpha = \frac{\text{C}_{\text{O}_2}}{\text{P}_{\text{O}_2}}$$

Lo que demuestra que ante una P_{O_2} constante, la concentración de O_2 aumenta a medida que se incrementa su solubilidad. La relación que existe entre la cantidad de O_2 transportada (T_{O_2}) durante un determinado intervalo de tiempo (t) a través de un tejido (T_{O_2}/t), es igual al área (A) de tejido a través de la cual difundirá el O_2 por su cociente de difusibilidad (D), que multiplica a la constante de proporcionalidad (α) por la diferencia de presiones parciales de O_2 que existe entre dos diferentes áreas del tejido ($\Delta\text{P}_{\text{O}_2}$), dividida entre la distancia que las separa (Δl):

$$\frac{\text{T}_{\text{O}_2}}{t} = (A) (D) (\alpha) \left(\frac{\Delta\text{P}_{\text{O}_2}}{\Delta l} \right)$$

En esta forma, si la conductibilidad del O_2 ($D \times \alpha$) se mantiene, el gradiente espacial de O_2 ($\Delta\text{P}_{\text{O}_2}/\Delta l$) depende directamente de su P_{O_2} . Esto implica que si el consumo de O_2 por parte del extremo distal del tejido se incrementa, el gradiente entre el capilar que está perfundiendo y el tejido que lo está consumiendo también se incrementa. Se considera entonces que la distribución tisular del O_2 es proporcional al aporte que le proporciona el capilar. De tal manera que el suplemento de O_2 con el que el capilar contribuye es equivalente al consumo de O_2 (V_{O_2}), por lo que la diferencia que existe entre el contenido arterial y venoso de O_2 ($\text{C}_a - \text{C}_v$) multiplicado por el flujo sanguíneo (F), es directamente proporcional al consumo tisular de O_2 :

$$\text{V}_{\text{O}_2} = (\text{C}_A - \text{C}_V) (F)$$

A pesar de la precisión matemática de estas fórmulas, curiosamente y gracias al efecto Böhr, aun cuando los tejidos sean sometidos a bajas P_{O_2} , se mantiene satisfactoriamente el aporte necesario que requiere la célula para su función.

Fluido periencefálico

Se trata de la materia en estado líquido en la que se encuentra inmerso el SNC y cuya composición y características viscoelásticas son indispensables en la dinámica de su estabilidad funcional. Al tener una densidad ligeramente menor a la del tejido encefálico y rodearlo por completo dentro de una cavidad rígida y herméticamente cerrada, lo provee de la humedad necesaria para mantener un adecuado equilibrio iónico entre los espacios intra y extraneuronal, le proporciona el medio de difusión para distintas sustancias como inmunoglobulinas y enzimas, representa un excelente medio de transporte para las células activadas de microglía y, desde un punto de vista hidráulico, lo protege al disipar la energía provocada por los movimientos bruscos del cuerpo y los traumatismos que pueden en un momento dado sufrir el cráneo o la columna vertebral, evitando que la masa encefálica se desplace bruscamente o choque contra la superficie ósea que lo envuelve.

Las membranas que lo contienen son las meninges, que provienen de tejido mesodérmico, conformado por: a) la duramadre o capa externa, que se relaciona con la pared ósea por un espacio denominado epidural; b) la aracnoides o membrana intermedia, que se separa de la duramadre por un espacio denominado subdural, y c) la piamadre, que se encuentra en contacto con la superficie externa del encéfalo y que queda separada de la aracnoides por el espacio subaracnoideo. El fluido periencefálico o líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra contenido entre la aracnoides y la piamadre que cubren las paredes de los ventrículos cerebrales.

La duramadre es una membrana fibrosa, dura y resistente, pero de ninguna manera rígida. Está conformada por dos capas celulares, una externa que se adhiere al periostio de la cara interna del cráneo, por lo que el espacio epidural es prácticamente virtual; y otra interna, que se encuentra unida a la capa externa excepto en aquellas regiones en donde el sistema venoso forma los senos duros. La duramadre presenta una inflexión falciforme denominada *falce* cerebral, que al penetrar la fisura longitudinal del cerebro lo separa en dos hemisferios. Su borde superior es convexo y se inserta a nivel de la *cresta galli*, asciende por la línea media de la escama del frontal, continúa por la sutura interparietal y posteriormente por la cresta occipital interna para terminar en la protuberancia occipital interna. Su borde inferior, en cambio, es cóncavo y se relaciona con el cuerpo calloso.

La tienda del cerebelo o tentorio, por otro lado, es semilunar y adopta la forma de techo de dos aguas. Su cara superior se inclina hacia abajo de la línea sagital de cada lado para recibir en la línea media a la falce cerebral, por lo que se relaciona con el hemisferio cerebral de cada lado. Su cara inferior también recibe a la falce cerebral, pero en este caso se relaciona con el hemisferio cerebelar correspondiente. Su borde posterior, que es convexo, parte de la protuberancia occipital interna, continúa por los labios del surco del seno transversal y sigue por el borde superior de la parte petrosa del temporal. Su borde anterior, en cambio, es cóncavo y limita con el *clivus* a la incisura tentorial.

Finalmente, la *falce* cerebelar u hoz del cerebro es una lámina sagital cuya base se fija en la cara inferior del tentorio, su borde posterior termina en la cresta occipital interna y su borde anterior, que es libre y cóncavo, se relaciona con el vermis inferior del cerebelo, así como con el hemisferio cerebelar correspondiente. De tal forma que el tentorio junto con la *falce* cerebelar separan a la parte ventral de los hemisferios cerebrales de la parte dorsal del cerebelo, dividiendo la cavidad craneana en una parte supratentorial que abarca a la fosa craneal anterior y media, y en una parte infratentorial que corresponde a la fosa

posterior. La duramadre atraviesa el agujero occipital rodeando a la médula espinal, a la que finalmente le forma un saco que termina a nivel de la segunda vértebra sacra.

La unión trabeculada entre la aracnoides y la piamadre constituye las leptomeninges, las cuales siguen el mismo trayecto que la duramadre hacia la médula espinal, ya que la aracnoides permanece en contacto por un lado con la cara interna de la duramadre y por el otro, con la cara externa de la piamadre. El espacio subaracnoideo que contiene al fluido periencefálico, varía sus dimensiones en distintas áreas del SNC, formando dilataciones como la cisterna interpeduncular a nivel de la cara anterior del mesencéfalo, la cisterna magna a nivel de la cara posteroinferior del cerebelo y la dilatación subaracnoidea lumbo-sacra, que abarca desde la segunda vértebra lumbar hasta la segunda sacra, de donde parte el *filum terminalis*. Dentro del espacio subaracnoideo se distribuye también la red arterial antes de penetrar la masa encefálica. Los plexos coroideos que emergen de los pliegues de las leptomeninges y penetran el espacio que conforman los ventrículos cerebrales, así como los mismos ventrículos cerebrales, están cubiertos por una capa simple de epitelio cuboidal o columnar de la membrana endodimal, cuyas extensiones membranales y microvellosidades se proyectan por un lado hacia la luz de la cavidad, en donde quedan inmersas en el fluido periencefálico, y por el otro su extremo opuesto se relaciona con las uniones íntimas de las células del endotelio vascular capilar cerebral. Los plexos coroideos presentan, además, inervación perivascular autonómica, tanto simpática como parasimpática, y representan el sitio primario de producción del fluido periencefálico. Por debajo de la capa de células endodimales que recubre los ventrículos cerebrales se encuentra la región subependimal constituida por fibras y células del sistema glial. En este sitio se lleva a cabo un intercambio hidroelectrolítico constante entre el fluido ventricular y el contenido extracelular subependimal, por medio de mecanismos de exocitosis y pinocitosis.

Los ventrículos laterales, que se localizan uno en cada hemisferio, presentan una parte anterior o cuerno anterior que se extiende hasta el lóbulo frontal, un cuerpo y un atrio o trígono que se relaciona con el lóbulo parietal, una extensión posterior o cuerno posterior que se profundiza en el lóbulo occipital y un cuerno inferior cuyas paredes están constituidas por el lóbulo temporal (Fig. 2). El foramen de Monro permite la comunicación entre los ventrículos laterales y entre estos y el tercer ventrículo, mientras que el acueducto de Silvio es la vía por la que fluye el líquido hacia el cuarto ventrículo. Por otro lado, el espacio subaracnoideo se comunica con el cuarto ventrículo a través de un par de recesos laterales o agujeros, el de Luschka y el de Magendie, mientras que la médula espinal lo hace a través del conducto del epéndimo, el que en realidad no es permeable en toda su extensión. Existe además comunicación entre el espacio subaracnoideo y la *scala timpani* a través del conducto coclear, de tal forma que los cambios de presión que se presentan en el contenido encefálico repercuten directamente sobre la cóclea. La dinámica que distintos factores físicos le imprimen al fluido periencefálico le permite circular de los ventrículos laterales al tercero y posteriormente al cuarto ventrículo, y de ahí al espacio subaracnoideo, de donde sigue dos caminos diferentes: a) uno hacia el tentorio y el sistema venoso intracraneal, específicamente en dirección del seno sagital superior, y b) otro hacia el foramen magno hasta alcanzar el espacio subaracnoideo de la médula espinal, en donde es nuevamente filtrado hacia el complejo venoso de las leptomeninges. Al parecer, existe también una tercera vía de circulación del fluido periencefálico, al fluir de los ventrículos cerebrales a las cisternas y posteriormente al espacio subaracnoideo, sitio en el que es absorbido por las vellosidades aracnoideas, que lo transportan a la sangre

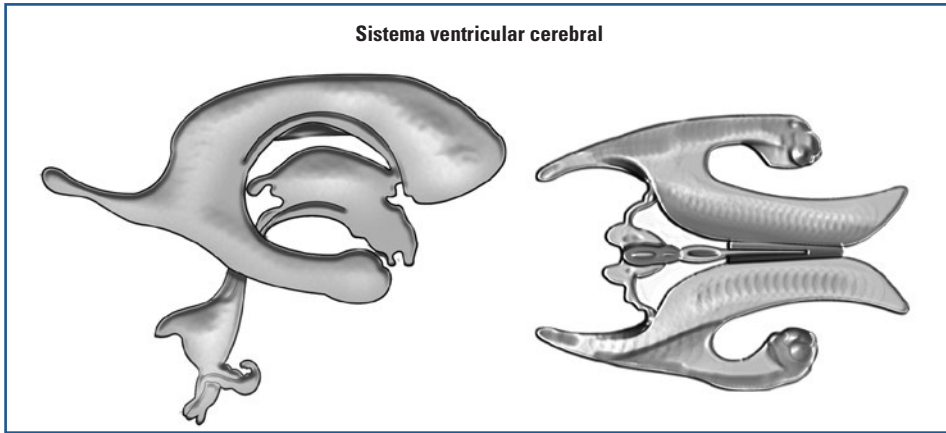


Figura 2. Los ventrículos cerebrales son los espacios que durante el desarrollo embriológico han quedado escavados en la profundidad de la masa encefálica. Dos de estas cavidades son los ventrículos laterales que se localizan en la profundidad de cada hemisferio cerebral, un tercer ventrículo que escava la estructura mesencefálica y un cuarto ventrículo cuyo piso está formado por la mitad superior de la cara posterior del bulbo raquídeo.

a través de los denominados espacios de Virchow-Robin (VRS, Virchow-Robin space). Los VRS rodean a las arteriolas en el sitio donde penetran del espacio subaracnoideo a la masa encefálica y a las vénulas, en el sitio en el que abandonan el tejido cerebral hacia el espacio subaracnoideo. La pared de este espacio está formada por una capa de células endoteliales, por otra de células pliales y finalmente por una de células gliales separadas por sus respectivas membranas basales. De hecho, la membrana basal de la capa de células gliales se continúa con la adventicia de la arteriola o la vénula, ocluyendo aparentemente el VRS, mientras que la capa de células pliales de este espacio se une con la capa de células pliales de la superficie encefálica, formando una especie de túnel que se va fenestrando paulatinamente más y más hasta desaparecer, permitiendo mecanismos de difusión simple y facilitada entre la arteriola terminal y la vénula (Fig. 3).

El volumen total de fluido periencefálico es de aproximadamente 90 a 150 ml, de los que el 16.5% se encuentra en el sistema ventricular y el resto en el espacio intersticial, así como en el subaracnoideo que rodea al encéfalo y a la médula espinal. La producción de LCR es de 0.35 a 0.40 ml/min, es decir, entre 504 y 576 ml por día, renovándose aproximadamente 140 ml cada 5 a 7 h, considerando que su máxima capacidad de absorción es de 1.3 ml/min; esto implica que debe de existir y mantenerse un equilibrio muy preciso entre su producción y reabsorción. El 70% del volumen total de LCR se produce en los plexos coroideos y el resto proviene de la actividad metabólica del parénquima cerebral y médula espinal. Una pequeña proporción del fluido periencefálico proviene de los capilares que forman parte de los plexos coroideos, pero no de los capilares corticales, así como del epitelio endotelial, ya que este último recibe la influencia de neuropéptidos y diversos factores de crecimiento, fundamentalmente durante los procesos de dilatación ventricular.

Con base en estos conceptos, se acepta que la mayor parte de este fluido es el resultado de un proceso de ultrafiltración del plasma sanguíneo en los capilares cerebrales; sin

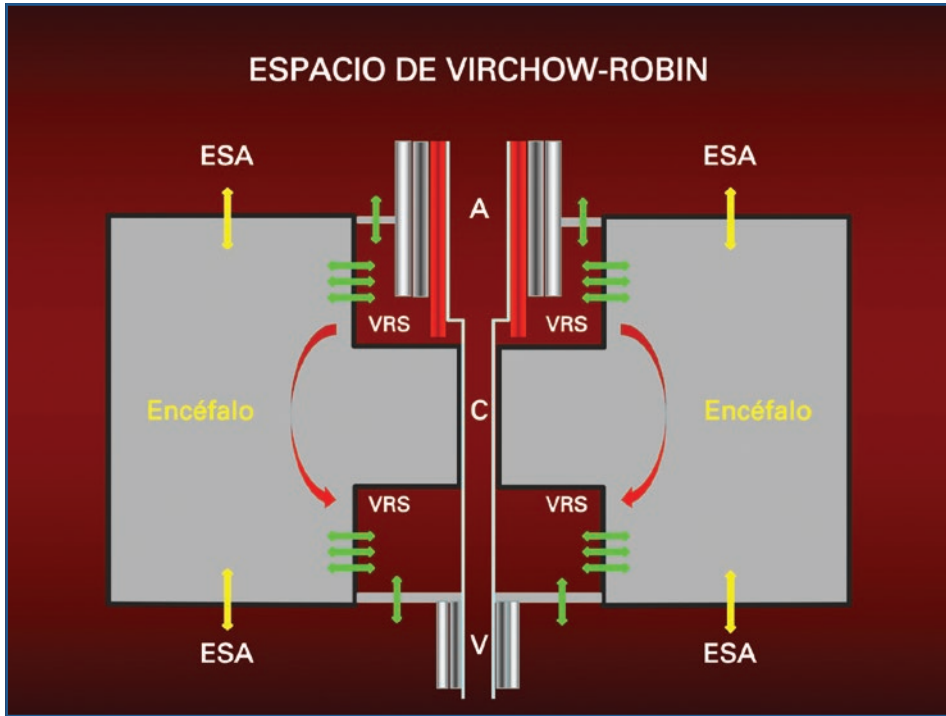


Figura 3. Los espacios de Virchow-Robins (VRS) rodean a las arteriolas (A) y a las vénulas (V) que se encuentran conectadas por sus respectivos los capilares (C), en el espacio subaracnoideo (ESA) que rodea al encéfalo. La pared del VRS está formada por células endoteliales, pliales y gliales separadas por sus respectivas membranas basales. La membrana basal de la capa de células gliales se une a la adventicia de la arteriola o la vénula, mientras que la capa de células pliales de este espacio se une con la capa de células pliales de la superficie encefálica, formando un túnel fenestrado que permite procesos de difusión simple y facilitada entre la arteriola precapilar y la vénula poscapilar.

embargo, en su producción también participan otros mecanismos biológicos, como el de la anhidrasa carbónica, que contribuye a mantener un estrecho equilibrio entre el pH y el pK del medio líquido que rodea al encéfalo, así como diversos mecanismos de transporte simple y especializado, que permiten el desplazamiento o reabsorción de distintas sustancias del medio. Su producción, entonces, se encuentra ligada fundamentalmente con el contenido de electrolitos y proteínas en el tejido hemático, más que con la PH intravascular; aunque esta no deja de ejercer también cierta influencia sobre la producción del LCR dentro del capilar arterial cerebral. De hecho, la circulación pulsátil del fluido periencefálico es el resultado tanto de la actividad ciliar de las células endoteliales como de la repercusión de los cambios que sufre la PH intracapilar con la sístole y la diástole del corazón, así como con los movimientos respiratorios. Es entonces la PH del capilar cerebral la que inicia el transporte de agua y de iones al intersticio de la pared vascular y posteriormente al epitelio de los plexos coroideos a través de las uniones íntimas, de tal forma que la inervación tanto simpática como parasimpática de estos vasos interviene también en la producción del LCR. Cuando este ultrafiltrado rico en proteínas se encuentra

en las células del epitelio coroideo, se disparan una serie de mecanismos que determinan cuál o cuáles de los componentes de dicho ultrafiltrado pasarán a formar parte del fluido periencefálico. El sodio, por ejemplo, mediante el mecanismo de transporte de la sodio/potasio-trifosfatasa de adenosina (Na^+/K^+ -ATPasa) es intercambiado por el potasio para ser incluido como componente de este medio. El cloro, en cambio, por medio de un mecanismo de transferencia simple, y el bicarbonato mediante la influencia de la anhidrasa carbónica dentro de las células del epitelio coroideo, pasan a formar parte también del LCR. Las proteínas, por otro lado, son filtradas a través de microporos o bien son secretadas al sistema ventricular mediante pinocitosis, lo que provoca un gradiente coloidosmótico que permite y facilita la transferencia pasiva del agua a través del epitelio coroideo. Como se puede observar, la producción del LCR no es simplemente el resultado de un proceso de ultrafiltración, sino que se trata de un fenómeno activo que requiere del consumo de substratos bioenergéticos, por lo que son factores determinantes el equilibrio entre las presiones coloidosmóticas, la difusión facilitada, el transporte activo, el arrastre por solvente y el mecanismo de transporte de la Na^+/K^+ -ATPasa, considerando también la participación del sistema de la anhidrasa carbónica, que da lugar a un menor contenido de bicarbonato de sodio en el fluido periencefálico en comparación con el del plasma. Esto implica, además, la intervención del metabolismo cerebral, que contribuye con la producción de hasta el 30% del LCR.

En respuesta a los gradientes de presión tanto osmótica como hidrostática, los túbulos de acuaporina (AQP) transportan bidireccionalmente agua, solutos e iones de manera muy eficiente y específica. De los 14 túbulos de AQP descritos actualmente, las AQP 1, 4 y 5 están relacionadas con la permeabilidad al agua y, en consecuencia, con la formación del fluido periencefálico; la AQP 4 está relacionada con la fisiopatología del edema cerebral; las AQP 3 y 9 son permeables al agua y a los solutos, y la AQP 8 es permeable a los iones. Resulta interesante señalar que el estado conformacional de los túbulos de AQP puede modificarse en segundos o minutos, alteando rápidamente la permeabilidad de la membrana; o bien puede alterarse por modificaciones fenotípicas que involucran la expresión del ácido ribonucleico mensajero y la síntesis proteica, como sucede con las AQP 1 y 4, que se externalizan en presencia de neoplasias cerebrales o ante daño tisular encefálico; o bien la AQP 5, que se internaliza durante la isquemia cerebral y se externaliza en presencia de lesión neuronal. Por otro lado, de la misma forma como sucede en el túbulo contorneado proximal en los riñones, los plexos coroideos en el encéfalo poseen transportadores de aniones (ácidos) orgánicos (OAT, 1-3 *organic anion transporters*) que le permiten mantener niveles endógenos estables de los ácidos úrico, homovanílico e indolacético, además de participar en la regulación de los niveles de algunos antibióticos (penicilinas y rifampicina), de uricosúricos y de fármacos como el metrotexato.

Por el contrario, su reabsorción se lleva a cabo en el complejo venoso de las vellosidades aracnoideas, en donde la PH que ejerce el LCR sobre las paredes de los vasos venosos permite que estas actúen como válvulas en un solo sentido, facilitando el transporte del líquido hacia el interior del complejo venoso, pero no el de las células sanguíneas hacia el espacio subaracnoideo. Este proceso, además de relacionarse con su propio contenido electrolítico y PO, se ve influenciado directamente por la PH que este fluido ejerce sobre la pared externa de las venas subaracnoideas. Como resultado de sus características citoarquitectónicas, las paredes elásticas de estos vasos se colapsan mucho más fácilmente que las paredes arteriolares, lo que provoca modificaciones frecuentes en su área de sección

transversal total, al sufrir ligeras modificaciones en la presión transmural. De forma que el vaso sanguíneo venoso se puede colapsar tanto por la caída de la presión intraluminal como por el incremento de la presión extravascular, o bien por ambos factores a la vez. Estas modificaciones, al alterar la geometría vascular y con ello las características de la ecuación de Bernoulli-Poisuille que se describió en líneas anteriores, condicionan cambios en el flujo, la resistencia viscosa y los fenómenos de aceleración-desaceleración. Cuando la PD sobre la pared del vaso es discretamente positiva se incrementa su área de sección transversal total, pero cuando esta PD disminuye o cuando la presión extrínseca del vaso aumenta, el área de sección transversal total disminuye, incrementando la resistencia viscosa al flujo. En realidad, la velocidad del flujo sanguíneo venoso es muy variable, aunque se considera que en posición ortostática se encuentra entre los 30 y los 50 cm/s, con un flujo aproximado de entre 600 y 700 ml/min. Esto en parte es el resultado del patrón pulsátil del sistema venoso, que depende de la duración de la sístole, de la presión arterial diferencial, del endurecimiento que sufre el tejido cerebral durante el periodo de contracción miocárdica y de los cambios en la presión intratorácica. El sistema venoso cerebral en condiciones fisiológicas puede también presentar reflujo, sobre todo cuando la presión en las venas subaracnoideas es igual o superior a los 20 +/- 5 mmHg y puede perpetuarse por factores como el incremento en la presión residual intracapilar, la transmisión de la tensión del tejido cerebral y la presión de los senos venosos. De forma que el drenaje de este fluido depende fundamentalmente de la PH diferencial entre el LCR (150 mm/H₂O) y la PH de los senos venosos (70-80 mm/H₂O) más que de otros mecanismos de transporte, por lo que la vía preferencial que se utiliza para su eliminación es a través del complejo venoso subaracnoideo de la médula espinal, en donde la presión transmural es el resultado de la influencia directa que ejerce la presión del LCR, aunque también intervienen las vellosidades subaracnoideas y, sin lugar a dudas, el sistema linfático.

El hecho de que el encéfalo se encuentre prácticamente suspendido en el fluido periencefálico permite que su peso específico, que es de unos 1,500 g, se reduzca y alcance cifras no superiores a los 50 g, disminuyendo la tracción que ejercen los movimientos de la cabeza sobre los vasos sanguíneos y las raíces nerviosas. Por otro lado, tal y como sucede con la constante general del estado gaseoso, se considera que frente a una estructura ósea intacta los volúmenes constituidos por la masa encefálica, el LCR y el tejido hemático permanecen constantes. De manera que ante un incremento en el volumen de LCR, por ejemplo, debe presentarse un decremento en los volúmenes, ya sea de la masa encefálica y/o del tejido hemático, con el objeto de mantener constantes la presión y la tensión contenidas por las paredes del cráneo y las vértebras. En condiciones fisiológicas y en posición de decúbito lateral, la presión del LCR a la altura de la dilatación subaracnoidea lumbosacra varía entre los 50 y los 200 mmH₂O (10-15 mmHg en los adultos y 3-4 mmHg en los niños), con lo que se logra la fuerza necesaria para que el fluido periencefálico se desplace a todo lo largo del espacio subaracnoideo; además, el movimiento pulsátil de la vasculatura coroidea, así como la corriente que produce el movimiento de los cilios de las células endociliares y la relativa baja presión venosa de los senos duros, contribuyen también a imprimir fuerza a la dinámica del LCR. Como se señaló previamente, la presión del fluido periencefálico puede variar de acuerdo con los movimientos espiratorios, la sístole y la diástole cardíacas, la compresión de las venas yugulares o de las arterias carótidas, los cambios de posición y otros factores agregados. Con base en los datos antes mencionados, la capacidad del contenido intracraneal para adaptarse a las modificaciones que puede

sufrir en su volumen puede medirse mediante la *compliance* cerebral, que se define como el volumen requerido para modificar la presión endocraneana. Así, las mujeres muestran una mayor *compliance* cerebral, tomando en consideración que el volumen requerido para incrementar 10 veces la presión intracraneal es de 8 ml en los neonatos, de 20 ml en infantes y de 26 ml en los adultos.

El fluido periencefálico es un líquido claro, transparente y estéril que no contiene más de 5 linfocitos por microlitro y, gracias a las características de la barrera hematoencefálica, la concentración proteica que forma parte de este sistema coloidal varía entre los 15 y los 54 mg/dl. El transporte de las proteínas hacia el LCR depende tanto de la participación de su punto isoelectrico y pK, como de los mecanismos de pinocitosis que se llevan a cabo en las células endoteliales de los capilares arteriales cerebrales. Una de sus fracciones más importantes corresponde al grupo de las inmunoglobulinas (Ig), fundamentalmente la IgG, la IgA y la IgM, que, como se abordará en el capítulo 5, se encargan del control de la inmunidad humoral en el encéfalo. Contiene de 1,000 a 3,000 células por ml, es decir, unas 150,000 a 750,000 células totales, de las que predominan monocitos y linfocitos.

La concentración de glucosa en el LCR varía entre los 50 y los 85 mg/dl y su transporte a través de la barrera hematoencefálica depende tanto de difusión simple como de difusión facilitada. Por otro lado, el Na⁺, el Cl⁻ y el Mg⁺⁺ se encuentran en mayor concentración en el LCR que en el plasma, mientras que el nivel de K⁺, Ca⁺⁺ y fosfatos, tal y como sucede con el de la glucosa, se encuentran en menor proporción en el LCR. Este fluido contiene, además, todas las hormonas peptídicas y esteroideas que produce el organismo y, al tratarse de una suspensión coloidal discretamente más ácida que la del tejido hemático, facilita el transporte hacia el espacio intraventricular de las sustancias básicas en su forma ionizada.

Como se señaló previamente en la descripción del intercambio de sustancias entre los sistemas hemorreológico y linfático con el del fluido periencefálico, intervienen en forma determinante las características del pH y del pK (Cuadro 2). De manera que en términos generales, una sustancia que se encuentra en su forma no ionizada al ser más liposoluble atraviesa con mayor facilidad la barrera hematoencefálica, es decir, el fenómeno depende de su constante de disociación o pK. De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach se considera que:

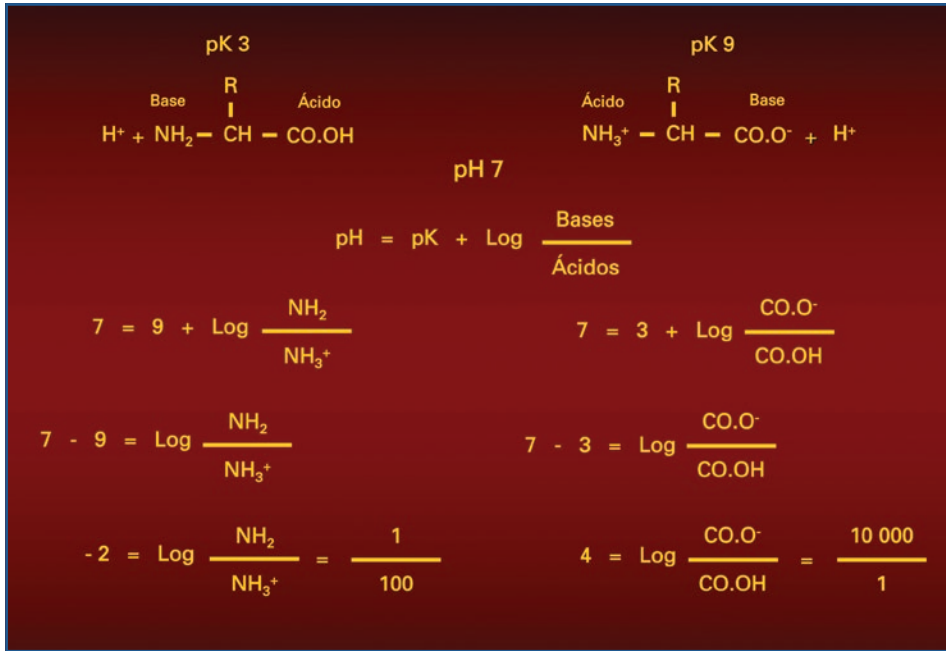
$$\text{pH} = \text{pK} + \text{Log} \frac{\text{Bases}}{\text{Ácidos}}$$

Como se puede observar en la figura 5, en la que se pone como ejemplo un aminoácido con dos diferentes pK en un medio en el que el pH es de 7, el mismo aminoácido a un pK de 3 presenta una parte carboxílica ácida y una amino básica; sin embargo, cuando este mismo aminoácido se coloca a un pK de 9 se modifica su estructura a un grupo carboxilato básico y otro amonio ácido. Cuando en el seno de una mezcla existe un 50% de elementos ionizados y un 50% de elementos no ionizados, se acepta que el pH es igual al pK y que la solución ha alcanzado su punto isoelectrico. Por lo anterior, se afirma que para las sustancias ácidas:

$$\text{pK} = \text{pH} + \text{Log} \frac{\text{No ionizado}}{\text{Ionizado}}$$

Mientras que para las sustancias básicas:

$$\text{pK} = \text{pH} + \text{Log} \frac{\text{Ionizado}}{\text{No ionizado}}$$



Cuadro 2. Como se puede observar, una sustancia de naturaleza ácida con un pK bajo se encuentra en su mayor proporción en su forma ionizada, lo que la convierte en una estructura poco difusible. Mientras que una sustancia de naturaleza básica con un pK bajo se encuentra en su mayor proporción en su forma no ionizada, lo que le permite ser muy difusible.

Por este motivo una sustancia de naturaleza ácida con un pK bajo se considera un ácido muy fuerte y, por lo tanto, muy disociable; es decir, que se encuentra en su mayor proporción en su forma ionizada, lo que la convierte en una estructura poco difusible. De la misma forma, una sustancia de naturaleza ácida también, pero con un pK alto es un ácido muy débil y, por lo tanto, poco disociable; es decir, se encuentra en su mayor proporción en su forma no ionizada, lo que la convierte en una estructura muy difusible. Mientras que una sustancia de naturaleza básica con un pK bajo se considera una base muy débil y como resultado poco disociable; es decir, se encuentra en su mayor proporción en su forma no ionizada, lo que le permite ser muy difusible. De la misma forma, una sustancia de naturaleza básica pero con un pK alto es una base muy fuerte y desde luego disociable; es decir, su mayor proporción se encuentra en forma ionizada y como resultado es poco difusible.

Bibliografía

1. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:41-53.
2. Aderweg J. Intracranial venous pressure, hydrocephalus and effects of cerebrospinal fluid shunts. *Child's Nerv Syst.* 1989;5:318-23.
3. Aluise ChD, Sowell RA, Butterfield DA. Peptides and proteins in plasma and cerebrospinal fluid as biomarkers for the prediction, diagnosis, and monitoring of therapeutic efficacy of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782:549-58.
4. Asegrisson B, Grande PC. Local vascular response to elevation of an organ above the Herat. *Acta Physiol Scand.* 1996;156:9-18.
5. Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron.* 2008;60:430-40.

6. Bateman GA, Siddique SH. Cerebrospinal fluid absorption block at the vertex in chronic hydrocephalus: obstructed arachnoid granulations or elevated venous pressure? *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:11.
7. Bateman GA, Brown KM. The measurement of CSF flow thorough the aqueduct in normal and hydrocephalic children: from where does it come, to where does it go? *Child's Nerv Syst*. 2012;28:55-63.
8. Beard H, Luck AJ, Hassiotis S, King B, Trim PJ, Snel MF, et al. Determination of the role of injection site on the efficacy of intra-CSF enzyme replacement therapy in MPS IIIA mice. *Mol Genet Metab*. 2015;115(1):33-40.
9. Beart PM, O'Shea RD. Transporters for L-glutamate: An update on their molecular pharmacology and pathological involvement. *Br J Pharmacol*. 2007;150:5-17.
10. Begley DJ, Pontikis ChC, Scarpa M. Lysosomal storage diseases and the blood-brain-barrier. *Curr Pharmaceut Design*. 2008;14:1566-80.
11. Bengoechea C, Puppo MC, Romero A, Cordobés F, Guerrero A. Linear and non-linear viscoelasticity of emulsions containing carob protein as emulsifier. *J Food Eng*. 2008;87:124-35.
12. Bertram CD. Unstable equilibrium behavior in collapsible tubes. *J Biochem*. 1986;19:61-9.
13. Bhatt HV. A method to tap liqueur cerebral spinal fluid of awake or sleeping canine brain. *Toxicol Method*. 1999;9:31-4.
14. Bienzle D, McDonnell JJ, Stanton JB. Analysis of cerebrospinal fluid from dogs and cats after 24 and 48 hours of storage. *J Am Vet Med Assoc*. 2000;216:1761-4.
15. Boado RJ, Zhang Y, Xia C, Wang Y, Pardridge WM. Genetic engineering for a lysosomal enzyme fusion protein for targeted delivery across the human blood barrier. *Biotechnol Bioeng*. 2008;99:475-84.
16. Borteri M, Bandera E, Minelli C, Latronico N. Cerebral blood flow thresholds for ischemia in traumatic brain injury. A systematic review. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3089-92.
17. Brew S. Normal galenic drainage of the deep cerebral venous system. *Child's Nerv Syst*. 2004;20:98-9.
18. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:10.
19. Burrows PE, Koenz O, Birdorff A. Venous variations of the brain and cranial vault. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13:13-26.
20. Byars JA, Jong L. Flow properties of natural rubber composites filled with defatted soy flour. *J Appl Polym Sci*. 2009;111:2049-55.
21. Chanda A, Nanda A. Anatomical study of the orbitozygomatic transsellar-transcavernous-transclinoidal approach to the basilar artery bifurcation. *J Neurosurg*. 2002;97:151-60.
22. Chapman PH, Cosman ER, Arnold MA. The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts. A telemetric study. *Neurosurgery*. 1990;26:181-6.
23. Chaynes P. Microsurgical anatomy of the great cerebral vein of Galen and its tributaries. *J Neurosurg*. 2003;99:1028-38.
24. Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB Rep*. 2008;41:345-52.
25. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. 2007;40(2):148-60.
26. Deane R, Sagare A, Zlokovic BV. The role of the cell surface LRP and soluble LRP in blood-brain barrier Abeta clearance in Alzheimer's disease. *Curr Pharmacol Design*. 2008;14:1601-5.
27. Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4:191-7.
28. Derkach SR, Krägel J, Miller R. Methods of measuring rheological properties of interfacial layers (Experimental methods of 2D rheology). *Colloid J*. 2009;71(1):1-17.
29. Derkach SR. Rheology of emulsions. *Adv Colloid Interface Sci*. 2009;151(1-2):1-23.
30. Duong TQ, Kim SG. In vivo MR measurements of regional arterial and venous blood volume fractions in intact rat brain. *Magn Reson Med*. 2000;43:393-402.
31. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man: 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neuron Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:345-53.
32. Englehardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: Anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2005;26:485-95.
33. Haines BM, Aranson IS, Berlyland L, Karpeev DA. Effective viscosity of dilute bacterial suspensions: a two dimensional model. *Phys Biol*. 2008;5:1-9.
34. Hamano K, Hayashi M, Shioda K, Fukatsu R, Mizutani S. Mechanisms of neurodegeneration in mucopolysaccharidoses II and IIIB: analyses of human brain tissue. *Acta Neuropathol*. 2008;115(5):547-59.
35. Heil M, Pedley TJ. Stokes flow in collapsible tubes: computation and experiment. *J Fluid Mech*. 1997;353:285-312.
36. Heiss WD, Graf R, Wienhard K. Relevance of experimental ischemia in cats of stroke management: a comparative reevaluation. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:73-81.
37. Herring A, Yasin H, Ambrée O, Sachser N, Paulus W, Keyvani K. Environmental enrichment counteracts Alzheimer's neurovascular dysfunction in tgCRND8 mice. *Brain Pathol*. 2008;18:32-9.
38. Ifergan I, Wosik K, Cayrol R, Kebir H, Auger C, Bernard M, et al. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: Relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2006;60:45-55.
39. Ishikawa T, Pedley TJ. The rheology of a semi-dilute suspension of swimming model micro-organisms. *J Fluid Mech*. 2007;588:399-435.
40. Kapoor KG, Katz SE, Grzybowski DM, Lubow M. Cerebrospinal fluid outflow: an evolving perspective. *Brain Res Bull*. 2008;77:327-34.
41. Koehler RC, Roman RJ, Harder DR. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends Neurosci*. 2008;32(3):160-9.
42. Kotsmar Cs, Pradines V, Alahverdijeva VS, Aksenenko EV, Fainerman VB, Kovalchuk VI, et al. Thermodynamics, absorption kinetics and rheology of mixed protein-surfactant interfacial layers. *Adv Colloid Interface Sci*. 2009;150:41-54.
43. Lee JH, Orfanou K, Driva P, Iatrou H, Hadjiichristidis N, Lohse DJ. Linear and nonlinear rheology and dendritic star polymers: experiment. *Macromol*. 2008;41:9165-78.
44. Lesueur D. The colloidal structure of bitumen: Consequences on the rheology and on the mechanisms of bitumen modification. *Adv Colloid Interface Sci*. 2009;145:42-82.
45. Loeschner W, Schwartz-Porsche D. Low levels of gamma-aminobutyric acid in cerebrospinal fluid of dogs with epilepsy. *J Neurochem*. 1986;46:1322-5.

46. Lyon CK, Scott JB, Wang CY. Flow through collapsible tubes at low Reynolds numbers. Applicability of the waterfall model. *Circ Res.* 1980;47:68-73.
47. Mokgokong R, Wang S, Taylor CJ, Barrand MA, Hladky SB. Ion transporters in brain endothelial cells that contribute to formation of brain interstitial fluid. *Eur J Physiol.* 2014;466:887-901.
48. Malkin AY. The estate of the art in the rheology of polymers: achievements and challenges. *Polymer Sci.* 2009;51(1): 106-36.
49. Mehandia V, Nott PR. The collective dynamics of self-propelled particles. *J Fluid Mech.* 2008;595:239-64.
50. Mihorat TH. Cerebrospinal fluid as a reflection of internal milieu of brain. En: Wood JH, editor. *Neurobiology of cerebrospinal fluid.* Volume 2. New York: Plenum Press; 1983.
51. Mousazadeh M, Palizban A, Salehi R. Gene delivery to brain cells with apoprotein E derived peptide conjugated to polylysine (ApoE₁-PLL). *J Drug Target.* 2007;15:226-30.
52. Muthukumar N, Palaniappan P. Tentorial venous sinuses: an anatomic study. *Neurosurgery.* 1998;42:363-71.
53. Nazer B, Hong S, Selkoe DJ. LRP promotes endocytosis and degradation, but not transcytosis, of the amyloid-beta peptide in a blood-brain barrier in vitro model. *Neurobiol Dis.* 2008;30:94-102.
54. Oreskovic D, Klarica M. Measurement of cerebrospinal fluid formation and absorption by ventriculo-cisternal perfusion: what is really measured? *Croat Med J.* 2014a;55:317-27.
55. Oreskovic D, Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS.* 2014b;11:16.
56. Owler BK, Pitham T, Wang D. Relevance to cerebrospinal fluid physiology and therapeutic potential in hydrocephalus. *Cerebrospinal fluid Res.* 2010;7:15.
57. Pascale CL, Miller MC, Chiu C, Boylan M, Caralopoulos IN, Gonzalez L, et al. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS.* 2011;8:21.
58. Piatt JH, Kellogg JX. A hazard of combining the infratentorial supracerebellar and the cerebellomedullary fissure approaches: cerebellar venous insufficiency. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33:243-8.
59. Prasad R. Immunoglobulins in certain CNS disorders: a study of CFS Ig classes G, A, M, D and E concentrations. *Am J Clin Pathol.* 1985;83:190-5.
60. Ravindranath S, Wang SQ. What are the origins of stress relaxation behavior in step shear of entangled polymer solutions? *Macromolecules.* 2007;40:8031-9.
61. Rolón-Garriso VH, Wagner MH. The damping function in rheology. *Rheol Acta.* 2009;48:245-84.
62. Sack I, Beierbach B, Wuertel J, Klatt D, Hamhaber U, Papazoglou S, et al. The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *Neuroimage.* 2009;652-7.
63. Saintillan D, Shelley MJ. Instabilities and pattern formation and mixing in active suspensions. *Phys Fluids.* 2008;20:123304.
64. Saintillan D, Shelley MJ. Instabilities and pattern formation in active particle suspensions: kinetic theory and continuum simulations. *Phys Rev Lett.* 2008;100:178103.
65. Sakka L, Chazal J. The meninges, an anatomical point of view. *Morphologie.* 2005;89:35-42.
66. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128:309-16.
67. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiological concept as bases of clinical therapy? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:351-71.
68. Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:179-88.
69. Sharma HS, Sjoquist PO, Ali SF. Drugs of abuse-induced hyperthermia, blood-brain barrier dysfunction and neurotoxicity: neuroprotective effects of a new antioxidant compound H-290/51. *Curr Pharm Des.* 2007;13(18):1903-23.
70. Spector R, Snodgrass SR, Johanson CE. A balance view of cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. *Exp Neurol.* 2015;273:57-68.
71. Spencer BJ, Verma IM. Targeted delivery of proteins across the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:7594-9.
72. Tibbling G, Link H, Oehmann S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37:385-90.
73. TUMANI H, Hartung HP, Hemmer B, Teunissen Ch, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2009;35:549-58.
74. Underhill PT, Hernández-Ortiz JP, Graham MD. Diffusion and spatial correlations in suspensions and swimming particles. *Phys Rev Lett.* 2008;100:248101.
75. Wolgemuth CW. Collective swimming and the dynamics of bacterial turbulence. *Biophys J.* 2008;95:1564-74.
76. Wood JH. Physiology, pharmacology, and dynamics of cerebrospinal fluid. En: Wood JH, editor. *Neurobiology of cerebrospinal fluid.* Volume 1. New York: Plenum Press; 1983.
77. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57:178-201.

Capítulo 3

Nutrición neuronal y metabolismo cerebral

La neurona, al igual que el resto de las células del organismo, requiere de sustratos bioenergéticos específicos a disposición inmediata y en cantidades acordes con la demanda, para mantener el equilibrio armónico y efectivo de las funciones que desempeñan todos y cada uno de sus subsistemas. Para ello cuenta con mecanismos especializados que obtienen trifosfato de adenosina (ATP) de los electrones extraídos de los átomos de hidrógeno que forman parte de fuentes bioenergéticas ricas en cadenas de carbono.

Tal y como se fundamentó en el capítulo anterior, son precisamente las propiedades reológicas de los coloides hemáticos y del fluido periencefálico las que proporcionan los elementos necesarios para que las neuronas y otras células del sistema nervioso se nutran y realicen un adecuado intercambio gaseoso, al encontrarse inmersas en un microambiente en equilibrio dinámico, tanto desde un punto de vista hidráulico como bioquímico. Sin la presencia de un adecuado sistema coloidal, funciones como las de transferencia simple o especializada no se llevarían a cabo, provocando un déficit en el aporte mínimo para la función y supervivencia de la célula, lo que produciría un verdadero caos molecular y, como resultado, la muerte de la neurona y la destrucción del tejido.

La vía anaeróbica y el ciclo de las pentosas son los procesos bioquímicos mediante los que la célula obtiene sustratos bioenergéticos a partir de cadenas de carbono que le proporcionan las hexosas, específicamente la estructura de la glucosa o bien la de la fructosa. En contraste con estos dos procesos metabólicos, el ciclo de Krebs o ciclo de las triosas, que representa la principal fuente productora de sustratos bioenergéticos de los que la neurona depende para llevar a cabo sus funciones, no utiliza como sustrato a las hexosas, sino que le son puestas a su disposición moléculas de acetil-coenzima A (acetil-CoA) que provienen por un lado del metabolismo de la glucosa en la vía anaeróbica y por el otro de la betaoxidación de los ácidos grasos, los que pueden aportar una enorme cantidad de cadenas de carbono, de las que se extraerá el hidrógeno necesario para la obtención de los electrones con los que se llevará a cabo la síntesis del ATP que requiere para su supervivencia y función.

En este capítulo se abordarán los mecanismos que utiliza la neurona para la producción de su sustrato y balance energético, con base en el proceso de fosforilación oxidativa. Se sustentarán, además, las diferentes vías de utilización de hexosas por parte del astrocito, así como el ciclo de las triosas en la neurona, y se describirá la dinámica de los lípidos dentro del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la síntesis de colesterol y la de los fosfolípidos (Fl).

Bioenergética neuronal

De la misma forma que el resto de las células del organismo obtienen la energía necesaria para el desarrollo de sus funciones, la neurona la obtiene de las cadenas de carbono que le proporciona la microcirculación mediante la intervención de los astrocitos, transformando el sustrato que le ha sido aportado en CO_2 y agua, mediante una serie de reacciones bioenergéticas dependientes de sistemas enzimáticos muy específicos y selectivos.

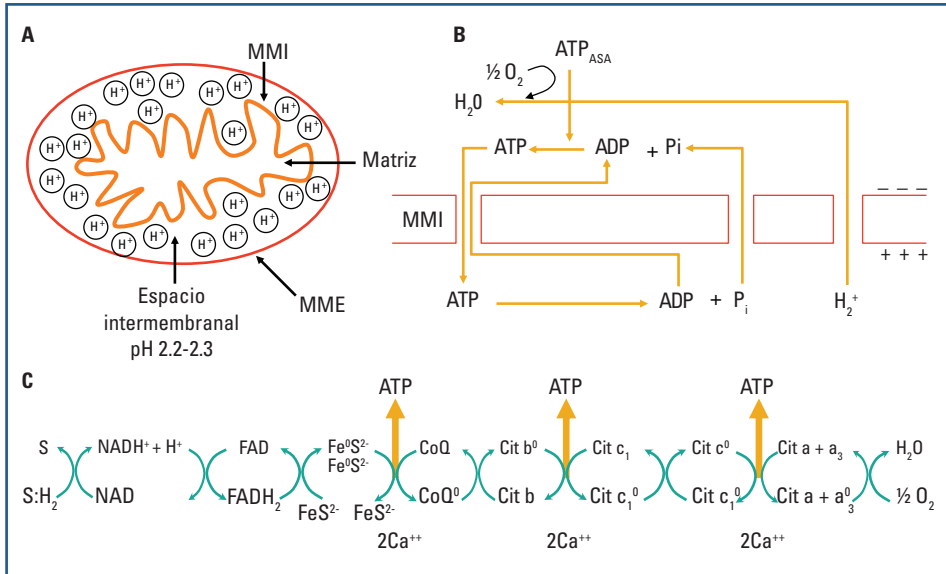


Figura 1. A: la mitocondria está constituida por una membrana mitocondrial externa (MME) y otra interna (MMI). El espacio contenido entre ambas membranas posee un pH de 2.2, debido al enorme contenido de átomos de hidrógeno que como producto de la intervención de distintas vías metabólicas han sido depositados en ese sitio. **B:** los hidrogeniones capturados por la MMI activan la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP), molécula que al abandonar a la mitocondria sirve como sustrato bioenergético para mantener la actividad de los distintos organelos que forman parte de la neurona. Finalmente, regresa a la mitocondria en forma de difosfato de adenosina (ADP) y fósforo (Pi) para ser reconstituido en ATP. **C:** como se puede observar, la fosforilación oxidativa es un proceso de naturaleza atómico-molecular que se lleva a cabo dentro de la MMI y que permite que la energía contenida en el átomo de hidrógeno se libere de manera gradual, mediante una serie de reacciones de oxidorreducción que culminan por un lado con la liberación de moléculas de ATP y por el otro, con la producción de agua.

A lo largo de este proceso, la neurona le proporciona a la mitocondria átomos con un bajo potencial de ionización, pero con un alto nivel energético, ya que sus orbitales, al no ser capaces de retener a sus propios electrones, los ceden fácilmente a átomos ávidos por aceptarlos y estabilizar con ello las cargas eléctricas que los constituyen. Este fenómeno provoca reacciones de oxidación y de reducción que culminan con la formación de ATP, molécula que se encarga de proporcionar a los distintos componentes de la neurona la energía necesaria para que se lleven a cabo todas sus funciones. El átomo que la neurona utiliza como donador de electrones es el hidrógeno, mientras que el oxígeno los captura a través de una serie de reacciones que le permiten en forma ordenada, evitar que la energía que se está produciendo se disipe o se salga fuera de control, provocando la destrucción de la misma célula y/o de sus vecinas. Esta serie de reacciones se conocen como fosforilación oxidativa, mecanismo que se encarga de que la energía contenida en el átomo de hidrógeno se libere en forma gradual a través de una serie de enlaces de oxidorreducción que culminan por un lado, con la conjugación de toda esta energía útil en moléculas de ATP y produciendo por el otro, moléculas de agua (H₂O) (Fig. 1).

Para poder llevar a cabo esta función, la mitocondria recibe un gran aporte de hidrogeniones o protones (H^+) que mantiene en el espacio intermembrana, área que se localiza entre la membrana mitocondrial externa (MME) y la interna (MMI), por lo que en ese sitio el pH es muy ácido y llega a alcanzar cifras entre 2.2 y 2.3 (Fig. 1A). De hecho, la MME es permeable a una gran cantidad de sustancias, mientras que la MMI, cuya disposición es en pliegues o crestas que rodean a la matriz mitocondrial, se caracteriza por ser más selectiva en cuanto a su permeabilidad. La matriz mitocondrial, por otro lado, es reservorio de una gran cantidad de sistemas enzimáticos, de entre los que destacan en células tan especializadas como la neurona las enzimas que intervienen en el ciclo del ácido tricarbóxico, así como las que participan en la betaoxidación de los ácidos grasos. Las membranas mitocondriales, tanto interna como externa, cuentan con un sistema de transporte de protones que les permite mantener un adecuado intercambio de Na^+ , K^+ , Ca^{++} y Mg^{++} , contribuyendo con ello en cierta forma a mantener el potencial de membrana, sobre todo el de la MME, ya que el de la MMI depende fundamentalmente del pH ácido resultado de la gran cantidad de protones que contiene el espacio intermembrana. Esto, desde luego, le confiere una carga positiva a la cara externa de la MMI y una carga negativa a su cara interna. Para el transporte de los ácidos grasos hacia la matriz mitocondrial, la neurona utiliza como transportador a la carnitina, la cual unida a su sustrato y mediante la acción de una carnitina-acil-transferasa, permite que los ácidos grasos queden a disposición de los procesos de betadescarboxilación.

De acuerdo con la teoría quimiosmótica, todas las moléculas que forman parte o que intervienen en el proceso de fosforilación oxidativa se distribuyen a todo lo largo de la MMI en forma vectorial, generando a ambos lados un gradiente de H^+ , de ATP y de sus sustratos, así como de distintas enzimas oxidorreductoras. Al parecer, el bombeo de los protones y el transporte de los electrones a través de la MMI depende por un lado del gradiente eléctrico que provocan los residuos de aminoácidos de las proteínas prototrópicas al alterar el pH de la membrana y por el otro, de la disposición vectorial que les confieren los puntos de fosforilación durante los procesos de oxidorreducción. En estas circunstancias, los protones, al ceder sus electrones dentro de la misma disposición vectorial que adquieren el flujo de oxígeno (O_2) por una línea y el de fosfato monobásico o fosfato diácido ($H_2PO_4^-$) y de difosfato de adenosina (ADP) por la otra, generen agua y ATP que quedará a disposición de las distintas estructuras de la neurona para proporcionarle el sustrato bioenergético necesario, mediante reacciones de fosforilación y desfosforilación (Fig. 1B). Por cada par de electrones que le son cedidos al O_2 , se transportan seis protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembrana. Sin embargo, si el flujo de protones es inhibido mediante el uso de oligomicina, se detienen los procesos de oxidación y producción de ATP en el espesor de la MMI; pero si además de agregar oligomicina al medio se agrega 2,4-dinitrofenol, agente que desacopla los mecanismos de oxidación de los de fosforilación pero que simultáneamente promueve el transporte de protones a través de la MMI, se produce como efecto final la activación de los procesos de oxidación pero sin la producción de ATP.

En cambio, el transporte del ADP hacia el espesor de la MMI y del ATP ya sintetizado hacia el exterior de la mitocondria está ligado a los nucleótidos de adenina que facilitan la entrada de ADP y la salida de ATP, pero no el transporte del monofosfato de adenosina (AMP). De tal forma que la inhibición del influjo de ADP mediante el uso de sustancias tóxicas de origen vegetal como el atractilósido o de antibióticos como

el ácido bongcréuico rompe no solo con los procesos de oxidación, sino con los de formación de ATP, al no existir sustrato disponible para la reacción. Mientras que el fósforo (Pi) atraviesa la membrana como H_2PO_4^- al ser intercambiado por iones hidroxilo HO^- junto con otros aniones di y tricarboxílicos, de tal manera que si se inhibe el transporte de Pi mediante la adición de N-metilmaleimida al medio, se bloquea tanto la oxidación como la formación de ATP. En cambio, cuando todo este proceso se lleva a cabo en forma íntegra, la diferencia de potencial eléctrico y el flujo de protones activan una ATP-sintetasa que transforma al ADP en ATP. El ATP, entonces, es transportado al exterior de la mitocondria, en donde por medio de una ATP-hidrolasa libera por un lado Pi y con ello, la energía que servirá como sustrato para la función de los distintos organelos, y por el otro, ADP que regresa al espesor de la MMI para ser nuevamente reciclado a ATP (Fig. 1B).

Dentro de los mecanismos de fosforilación oxidativa intervienen sistemas de piridín nucleótidos, flavín nucleótidos, ubiquinona y citocromos que interactúan, de acuerdo con su gradiente electroquímico, como vectores dirigidos de la cara interna de la MMI, en donde se encuentran en contacto con la matriz mitocondrial, hacia su cara externa, en donde se relacionan con el espacio intermembrana. Este proceso se ha estudiado en tres fases o sitios (Fig. 1C).

Sitio I

Durante esta primera fase intervienen diferentes polipéptidos, mononucleótido de flavina (FMN), dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), complejos de proteína:hierro-azufre FeS^{2-} , coenzima Q denominada también ubiquinona (CoQ), ubiquinona oxidoreductasa y diversos Fl (Fig. 1C). El proceso se inicia cuando el sustrato cede el primer grupo de protones al $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$, que en realidad captura al ion hidruro (H^-) y lo une a la nicotinamida en su carbono 4, cuya valencia es positiva, neutralizando en esta forma al complejo; mientras que un protón queda libre en el medio. Es decir, dentro de su estructura el NAD transporta un protón y dos electrones, los que junto con el protón que ha quedado libre en el medio reducen al FMN para formar FMN reducido (FMNH_2). De forma que la riboflavina del FMN captura por medio de sus dos átomos de nitrógeno a los dos electrones y a los dos protones donados por el sustrato que inició la reacción, ya que la proporción estequiométrica entre el sustrato y el FMN es de 1:1. En estas circunstancias, el FMNH_2 libera a los dos protones en el exterior de la MMI y a los dos electrones los deja en el espesor de la misma membrana para que sean transportados cada uno de ellos por un complejo FeS^{2-} en una proporción 1:1. Finalmente, en una proporción 2:1 cada uno de los complejos FeS^{2-} cede su electrón a la CoQ, que captura también un protón del medio, constituyendo el complejo QH_2 , que además de ser pequeño se caracteriza por su gran liposolubilidad. Por cada dos electrones que el $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ ha cedido al oxígeno para formar H_2O , dos iones de Ca^{++} entran a la matriz mitocondrial en cada uno de los tres puntos en los que se sintetiza ATP, dando un balance total de seis iones. El Ca^{++} entra en contra de su gradiente de concentración a través del mismo mecanismo que transporta al H_2PO_4^- ; sin embargo, a medida que este se acumula en la mitocondria, la fosforilación oxidativa se inhibe. De tal forma que el gradiente electroquímico de este complejo de oxidoreducción se dirige de la matriz mitocondrial a la cara externa de la MMI.

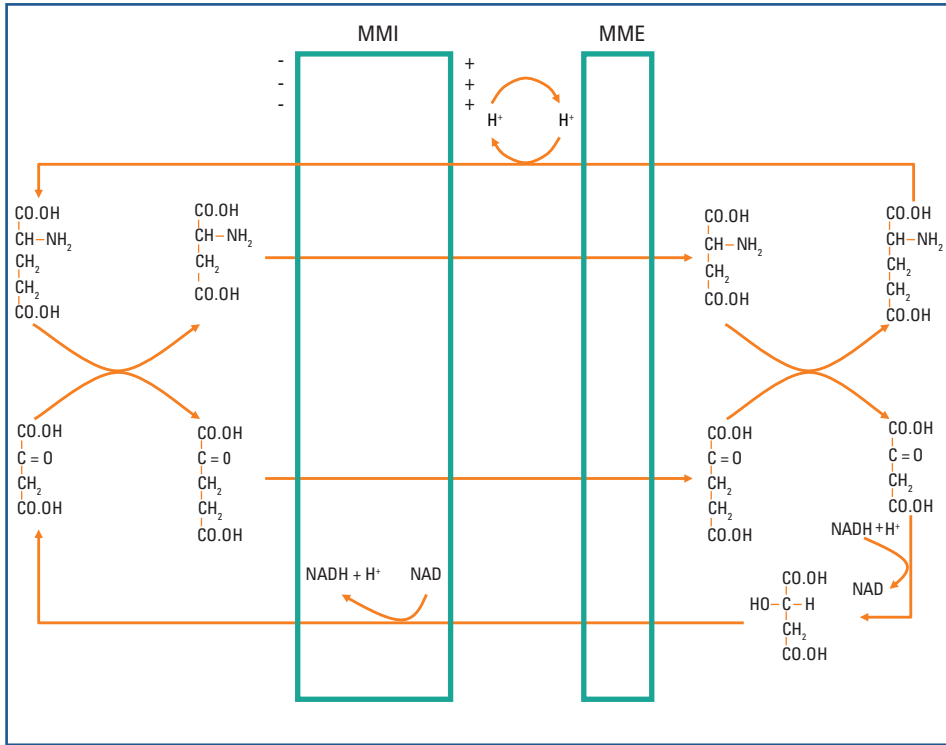


Figura 2. En la matriz mitocondrial el ácido glutámico se transforma en aspártico al ceder un carbono al ácido oxalacético transformándose en α -cetoglutarico, considerando que al abandonar la mitocondria el proceso se revierte. El ácido glutámico regresa a la matriz dejando un protón en el espacio intermembranal, mientras que el ácido oxalacético recibe dos protones con sus respectivos electrones del NADH + H^+ , transformándose en ácido málico que regresa a la membrana mitocondrial interna (MMI), en donde el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) lo transforma nuevamente en ácido oxalacético.

A pesar de que no existe un mecanismo de transporte para la introducción de NADH a la mitocondria, este no se acumula en la neurona, ya que los protones entran a la fosforilación oxidativa mediante un mecanismo que promueve la malato-deshidrogenasa (Fig. 2). Dentro de la matriz mitocondrial el ácido glutámico se transforma en aspártico al ceder un carbono al ácido oxalacético que se transforma a su vez en α -cetoglutarico. Ambos productos alcanzan la MME, la atraviesan y una vez en el espacio extramitocondrial vuelven a intercambiarse al carbono, transformándose nuevamente en ácido glutámico y oxalacético respectivamente. El ácido glutámico regresa a la matriz mitocondrial con un protón que se queda en el espacio intermembrana, mientras que el ácido oxalacético recibe dos protones con sus respectivos electrones del $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$, transformándose en ácido málico que regresa a la MMI, en donde el NAD^+ , al extraerle los protones que transporta y utilizarlos en la fosforilación oxidativa, lo convierte nuevamente en ácido oxalacético. La actividad metabólica de este sitio puede ser inhibida mediante el uso de rotenona, meperidina, antibióticos como la pteridina A y barbitúricos como el amital.

Sitio II

Se inicia en el momento en el que el FMN ha cedido sus electrones, mediante la participación del complejo FeS^{2-} , a la CoQ, formando el complejo QH_2 (Fig. 1C). La ubiquinona o CoQ es una molécula hidrofóbica que permite tanto la oxidación como la reducción de sus átomos de oxígeno, por lo que puede capturar tanto al protón como al electrón de cada uno de los dos H^+ que fueron extraídos del sustrato para cederlos, mediante una citocromo-oxidoreductasa al citocromo b. De tal forma que el centro redox o grupo HEM del citocromo b, al estar constituido por una porfirina con núcleo de hierro, puede aceptar simultáneamente a los dos átomos de hidrógeno que le cede el complejo QH_2 . De hecho, en la neurona se ha demostrado que intervienen dos diferentes citocromos b, el b_{562} y el b_{566} , de 37 y 17 kDa respectivamente, los cuales son hidrofóbicos y se localizan en la profundidad de la MMI entre las caras externa e interna. El citocromo b, a su vez, cede dos electrones al citocromo c_1 de 30 kDa, cuyo gradiente electroquímico se dirige hacia la cara externa de la MMI, en donde ya muy cercano a ella cede los dos electrones al citocromo c de 13 kDa. La antimicina y el 2,3-dimercaptopropanol son sustancias que pueden inhibir la actividad oxidoreductora de este sitio.

Sitio III

Se inicia con la reducción de los citocromos $a+a_3$, cuyo núcleo prostético contiene cobre, ion indispensable para poder llevar a cabo su función (Fig. 1C). Finalmente, este complejo de citocromos cede sus dos electrones a un átomo de oxígeno formando agua, fenómeno que puede inhibirse mediante la adición al medio de cianuro o de monóxido de carbono.

A lo largo de la MMI se encuentra el sistema enzimático encargado de la síntesis de ATP, la ATP-sintetasa (ATPasa), formando un complejo denominado Fo-Fi. Su fracción Fo es una región hidrofóbica que ancla al complejo a la cara interna de la MMI y está a su vez formado por las subunidades a, b y c de 19, 13.5 y 7.3 kDa respectivamente. Entre la fracción Fo y la Fi se intercala una bisagra formada por una proteína de 21 kDa sensible a la acción de la oligomicina y otra de 8 kDa denominada factor de acoplamiento F6, que establece el enlace con la fracción Fi, región que sostiene al complejo de ATPasa. A la fracción Fi la integran las subunidades α , β , γ , δ y ϵ , cuyo peso total aproximado es de 300 kDa. Su dominio catalítico recae sobre la subunidad β , sitio en el que se ancla la molécula de ADP-Mg por un lado y por el otro, el del H_2PO_4^- , que es la molécula que cede el átomo de fósforo en la reacción. Con base en este concepto, se acepta que el ADP-Mg se une al dominio catalítico de la enzima mediante la interacción entre su anillo de adenina y el anillo aromático de la tirosina del sitio de anclaje, lo además que permite la interacción del ADP con los grupos carboxílicos de los aminoácidos glutámico y aspártico, así como de la lisina de esta misma región, con las cargas negativas de los átomos de fósforo del ADP. Por otro lado, el H_2PO_4^- interactúa con la carga positiva del grupo guanidina de la arginina del dominio catalítico, considerando que el Mg está situado entre los grupos fosfato del ADP. Esta situación conformacional de los sustratos permite que la ATPasa integre un tercer grupo de fosfato a la molécula de ADP transformándola en ATP. Todo este proceso se repite tres veces durante la fosforilación oxidativa: la primera, cuando el complejo FeS^{2-} cede sus electrones a la CoQ dando lugar al complejo QH_2 ; la segunda en el momento en que los citocromos b_{562} y b_{566}

ceden sus electrones al citocromo c_1 , y finalmente la tercera, cuando los citocromos $a+a_3$ ceden sus electrones para unirlos a los protones correspondientes y estos a su vez, al átomo de oxígeno para formar una molécula de agua, que se depositará en la matriz mitocondrial.

Vías metabólicas en los astrocitos

Como se señaló en el primer capítulo de esta obra, los astrocitos pertenecen al sistema de macroglía y su función fundamental estriba en extraer substratos bioenergéticos del sistema reológico conformado por los capilares sanguíneos cerebrales, satisfaciendo inicialmente sus requerimientos metabólicos y posteriormente los requerimientos metabólicos de la neurona. Curiosamente los astrocitos, a diferencia de las neuronas, cuando reciben un adecuado aporte de sustrato pueden en condiciones anaeróbicas mantener su función mediante la vía glucolítica, con la salvedad de que como resultado de este proceso alteran considerablemente el pH del tejido circunvecino y el del fluido periencefálico, al incrementar la producción de lactato. Sin embargo, cuando el aporte de oxígeno es el adecuado y la concentración de protones en el medio intracelular se mantiene en equilibrio, la síntesis de ácido pirúvico es la que predomina, permitiendo finalmente la formación de acetil-CoA, sustrato que le será transferido posteriormente a la neurona, cuyas mitocondrias, por medio del ciclo metabólico de las triosas, se encargarán de la extracción de los átomos de H^+ de sus cadenas de carbono.

El encéfalo, cuya estructura con relación al peso corporal total contribuye con no más allá del 2%, consume el 25% de toda la energía que el organismo produce; aunque, de la misma manera, genera una cuarta parte de la energía corporal. De hecho, el cerebro en general con todas las estirpes celulares que lo conforman y no específicamente la neurona, sustrae aproximadamente 0.31 μmol de glucosa por gramo de tejido cerebral por minuto de un flujo sanguíneo capilar que representa el 15% del gasto cardíaco al alcanzar los 0.5 ml/g/min, magnitudes que en comparación con el resto de los tejidos del organismo son enormes. Este sustrato bioenergético de seis carbonos al ser hidrofílico puede atravesar fácilmente las membranas celulares mediante mecanismos de difusión facilitada que promueven siete diferentes transportadores designados con los términos GLUT 1 al GLUT7, cuyos pesos moleculares varían entre los 40 y los 55 kDa. Se trata de toda una familia proteica que se distingue de otras proteínas de membrana susceptibles de fosforilación en que, por un lado, poseen 12 dominios transmembranales y por el otro, sus extremos carboxi y aminoterminal se localizan en la región intracitoplasmática.

El GLUT1 se encuentra distribuido en dos formas diferentes: a) GLUT1 de 45 kDa, que se encuentra tanto en la membrana de los astrocitos como de las neuronas, y b) GLUT1 de 55 kDa, que se presenta en el endotelio de la microcirculación cerebral, en los plexos coroideos y en las células ependimales. Por otro lado, mientras que el GLUT2 a nivel hipotalámico contribuye con la regulación del apetito al proporcionar información sobre la concentración de glucosa en la microcirculación mediante los astrocitos, el GLUT3 se encuentra fundamentalmente en la membrana citoplasmática de las neuronas. De la misma forma, sobre las células del endotelio de la microvasculatura cerebral se encuentra el GLUT4, mientras que el GLUT5 contribuye fundamentalmente con el transporte de fructosa y de algunos otros sustratos en las células de microglía. El GLUT 6 corresponde a un pseudogen y el GLUT 7, en cambio, regula el flujo de glucosa a través de la membrana que forma el retículo endoplasmático.

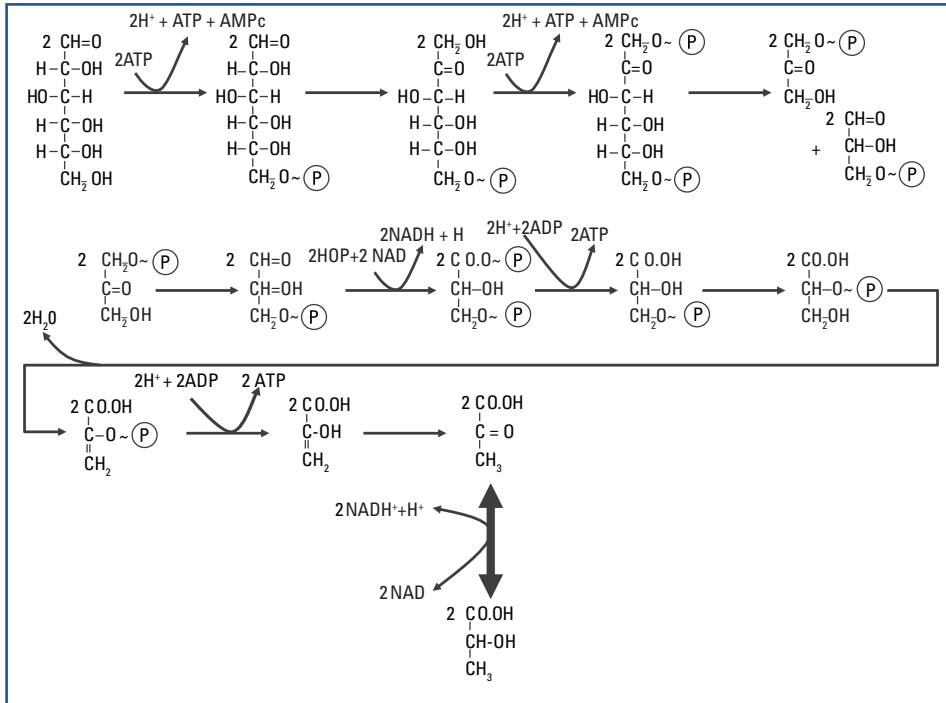


Figura 3. Una vez que la molécula de glucosa se ha fosforilado formando glucosa 6-P, ya no puede abandonar a la célula, por lo que entra en un proceso de glucólisis que la transforma inicialmente en dos triosas y finalmente en ácido pirúvico, el cual de acuerdo con el pH del medio puede o no transformarse en ácido láctico o bien en acetil-CoA, alimentando el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs.

Considerando que el ciclo de Krebs o ciclo de las triosas utiliza como sustrato exclusivo a la acetil-CoA, se acepta que el metabolismo de la glucosa solo se puede llevar a cabo por medio de la vía anaeróbica o glucolítica o vía de Meyerhof-Parnnas-Embden, o bien mediante el ciclo de las pentosas o ciclo de Warburg-Lipmann-Dickens. La glucosa, al ser capturada por los astrocitos mediante el GLUT1 de 45 kDa, aunque entra directamente a la vía glucolítica tiene como alternativa al ciclo de las pentosas. Cuando la vía preferencial se desarrolla en un microambiente en el que existe un adecuado equilibrio entre la concentración de oxígeno y la de protones en la matriz mitocondrial, el proceso se inicia en el momento en que las hexocinasas que han sido activadas por la acción de la insulina sobre su receptor, introducen una molécula de fosfato en la posición 6 de la glucosa, formando glucosa 6-fosfato (Fig. 3). En este preciso instante, la molécula pierde su capacidad para ser transportada en sentido inverso, por lo que continúa con el siguiente paso metabólico que consiste en transformar a la glucosa en una molécula de fructosa 6-fosfato mediante la intervención de una glucosa 6-fosfato isomerasa. La transformación de una aldosa en una cetosa permite que otra hexocinasa introduzca un nuevo grupo fosfato en su posición 1, formando entonces a la fructosa 1,6-difosfato, que será escindida en dos triosas mediante una aldolasa, lo que da lugar a una dihidroxiacetona-fosfato y al gliceraldehído 3-fosfato. La inestabilidad de la dihidroxiacetona-fosfato permite que una triosa fosfato isomerasa

la transforme en otra molécula de gliceraldehído 3-fosfato, por lo que la mitocondria cuenta ya con dos moléculas de este compuesto. Se presenta entonces el primer paso en el que el sistema de oxidorreducción del astrocito interviene mediante dos moléculas de NAD para extraer dos hidrogeniones de cada una de las estructuras originales. Durante esta reacción, el gliceraldehído 3-fosfato recibe en posición uno a otro átomo de fósforo, produciendo dos moléculas de ácido 1,3-difosfoglicérico, estructura muy inestable que en presencia de dos hidrogeniones y de dos moléculas de ADP, así como mediante una 3-fosfoglicéricocinasa, libera dos moléculas de ácido 3-fosfoglicérico y dos ATP que quedan a disposición del astrocito. Posteriormente, las dos moléculas de ácido 3-fosfoglicérico son inestabilizadas; primero, mediante la intervención de una 3-fosfoglicérico mutasa que produce dos moléculas de ácido 2-fosfoglicérico y posteriormente mediante la intervención de una enolasa que al deshidratar al compuesto da lugar a dos moléculas de ácido fosfoenol-pirúvico. Esta molécula inestable, al igual que el ácido 1,3-difosfoglicérico, mediante la intervención de una pirúvico cinasa y en presencia de dos hidrogeniones y de dos moléculas de ADP, libera dos ATP y dos moléculas de ácido enol-pirúvico, que por su inestabilidad en el medio se transforman a su vez en dos moléculas de ácido pirúvico. Finalmente, y de acuerdo con la concentración de hidrogeniones y por ende del pH dentro de la matriz mitocondrial, la reacción podrá inclinarse o hacia la producción de ácido láctico o hacia la de ácido pirúvico.

Cuando el aporte de O_2 y de nutrientes al medio está satisfaciendo la demanda metabólica del momento, la mitocondria se mantiene en equilibrio y el ácido pirúvico al acumularse en presencia de CoA y mediante la intervención de una descarboxilasa y de una deshidrogenasa, libera al medio además de CO_2 y de un par de hidrogeniones que serán utilizados dentro de la fosforilación oxidativa, una molécula de acetil-CoA que el astrocito transportará y cederá a la neurona para que esta, a su vez, substraiga paulatinamente sus protones de su estructura, generando el sustrato bioenergético necesario para cubrir sus requerimientos bioenergéticos.

En general, es muy difícil que el astrocito utilice el ciclo de las pentosas como fuente bioenergética. Solo en condiciones extremas en las que las demás vías metabólicas se encuentran comprometidas, como son los casos de desnutrición extrema, fiebre de aproximadamente $40^\circ C$ y las infecciones del SNC, el astrocito utiliza a la glucosa 6-P como punto de partida en la activación del ciclo metabólico de las pentosas (Fig. 4). Mediante la intervención de una glucosa 6-P deshidrogenasa se liberan dos protones que serán utilizados en la fosforilación oxidativa y se produce una molécula de 6-fosfogluco lactona a la que mediante una 6-fosfogluconolactonasa le es introducida una molécula de agua formando el ácido 6-fosfogluónico. En este momento el carbono 3 del ácido 6-fosfogluónico sufre una modificación que lo lleva a formar un grupo cetona, mediante la intervención de una deshidrogenasa que libera otros dos protones que serán capturados por la fosforilación oxidativa. El resultado es el ácido 3-ceto, 6-fosfogluónico, que a través de una descarboxilasa y la intervención de las isomerasas respectivas podrá formar tres diferentes compuestos: la ribulosa 5-fosfato, la xilulosa 5-fosfato y la ribosa 5-fosfato. Estos dos últimos compuestos en presencia de una transcetolasa forman por una lado una triosa, el gliceraldehído 3-fosfato, y por el otro constituyen el carbohidrato de cadena más larga en el organismo, la heptosa denominada sedoheptulosa 7-fosfato. Este compuesto cede, mediante una transaldolasa, un carbono al gliceraldehído 3-fosfato formando una tetrosa, la eritrosa 4-fosfato y por otro lado una hexosa, la fructosa 6-fosfato, la que mediante una

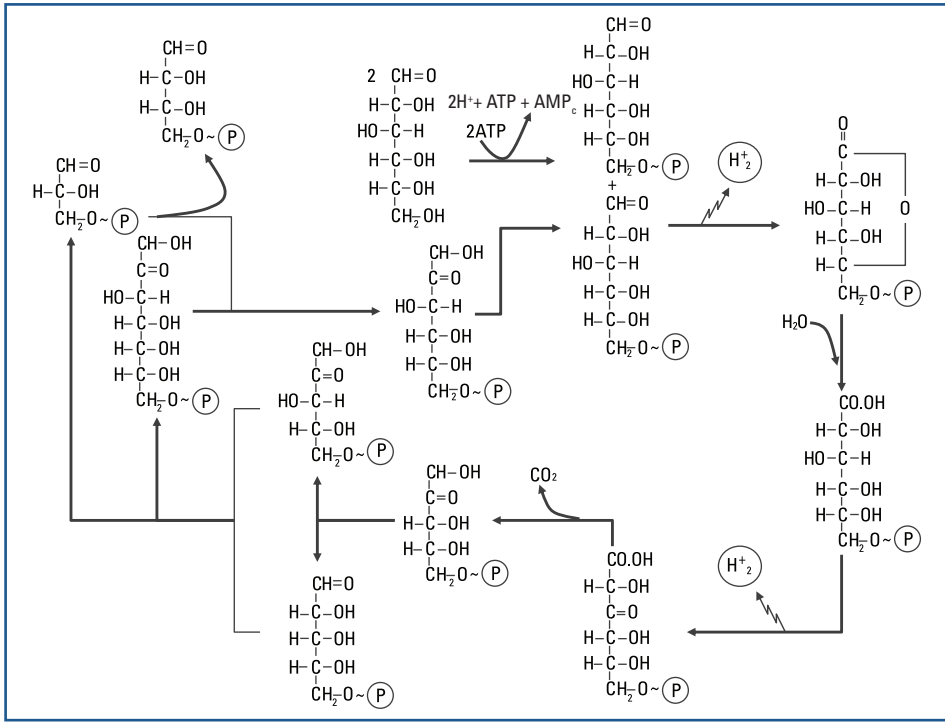


Figura 4. El ciclo de las pentosas se lleva a cabo en los leucocitos, en el eritrocito, en las células de las glándulas suprarrenales, en el hepatocito, en el tejido mamario y en las células del epitelio tubular renal. Produce como productos intermedios: ribosa 5-P, ribulosa 5-P y xilulosa 5-P. En este ciclo metabólico se forma también el monosacárido de mayor tamaño en el organismo, la pseudoheptulosa 7-P.

isomerasa cierra este ciclo metabólico al restituir la molécula de glucosa 6-fosfato. Por medio de este mecanismo el astrocito solo obtiene seis ATP, tres por cada par de protones que ha obtenido mediante deshidrogenasas específicas; de tal manera que se trata de un proceso con baja productividad bioenergética. Por otro lado, si se considera que este ciclo comienza con la fosforilación de una molécula de glucosa, se tendrá que descontar un ATP para la fosforilación y activación de la hexosa, por lo que la producción real final es de cinco ATP por cada ciclo; de tal manera que si la hexosa pudiera dar seis vueltas al ciclo de las pentosas, la producción final sería de 30 ATP.

Metabolismo neuronal

Para la neurona, en cambio, al ser tan susceptible a la anaerobiosis resulta indispensable el ciclo de las triosas, el que se convierte en este caso en la vía preferencial con la que esta célula lleva a cabo todas sus funciones. Por lo anterior, uno de los principales substratos que consume es la acetil-CoA, la que por un lado obtiene del metabolismo de los astrocitos y por el otro, de los procesos de betadescarboxilación de cadenas hasta de 18 carbonos, como la del ácido esteárico, que le puede llegar a proporcionar hasta nueve moléculas de acetil-CoA.

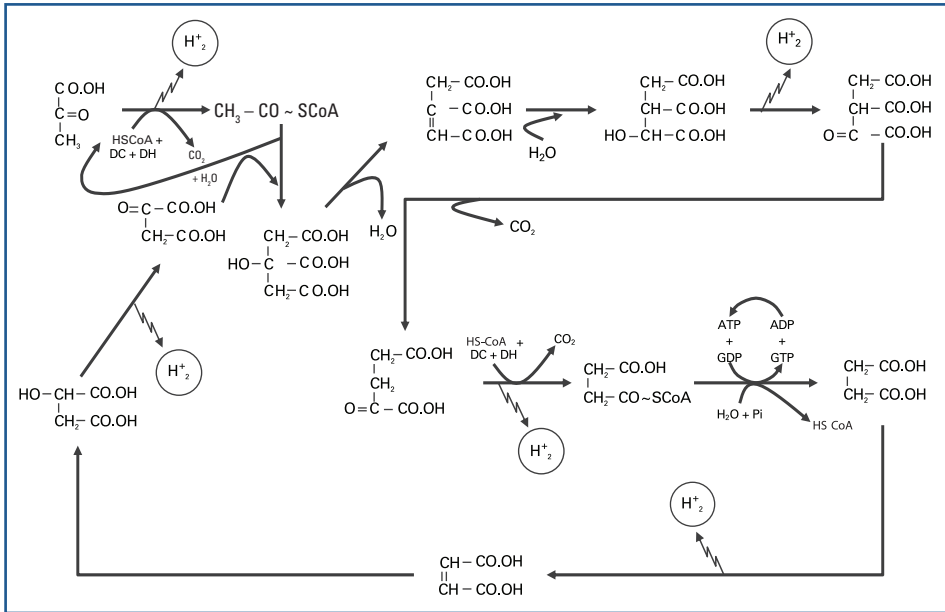


Figura 5. El ciclo de Krebs representa la principal fuente bioenergética de la neurona. Utiliza como sustrato fundamental la acetil-coenzima A (acetil-CoA), de la que libera sus protones cediéndolos posteriormente a la mitocondria, que sintetiza el trifosfato de adenosina (ATP) necesario para la función neuronal. Las principales fuentes productoras de este sustrato son la glucosa a partir de la glucólisis anaeróbica y los ácidos grasos de cadena larga, mediante el proceso de betadecarboxilación.

El ácido cítrico, con el que se inicia el ciclo de las triosas, se forma a partir de la hidratación y conjugación de la acetil-CoA con ácido oxalacético mediante la intervención de una enzima condensante, que fue previamente activada mediante el proceso de fosforilación que desencadena la interacción de la insulina con su receptor específico (Fig. 5). La aconitasa, que fue también activada mediante el mismo mecanismo, interactúa con el ácido cítrico cambiando de la posición 2 a la 3 el grupo oxhidrilo, transformándolo en ácido isocítrico. En este sitio, la molécula libera los dos primeros hidrogeniones con los que la fosforilación oxidativa iniciará la producción de ATP, transformándose en ácido oxalosuccínico que produce posteriormente, al descarboxilarse, ácido α-cetoglutarico. Con la deshidrogenación de este último compuesto y su posterior descarboxilación y conjugación con una molécula de CoA, el ciclo de las triosas cede un segundo par de hidrogeniones a la fosforilación oxidativa y continúa el proceso con una molécula de succinil-CoA.

El único evento metabólico en el que se produce una sola molécula de ATP dentro de este ciclo se lleva a cabo en la transformación de succinil-CoA en ácido succínico; y esto sucede cuando mediante la captura de un fosfato inorgánico el GDP se transforma en GTP, el que a su vez cederá el fosfato a una molécula de ADP transformándolo en ATP, que se utiliza fundamentalmente para mantener la función de la MMI. Mientras tanto, la succinil-CoA al rehidratarse libera a la CoA y a una molécula de ácido succínico sobre la que interviene una deshidrogenasa, liberando un tercer par de hidrogeniones para la

fosforilación oxidativa. Como resultado se obtiene ácido fumárico, sobre el que interviene una fumarasa que ha sido activada mediante los mecanismos de fosforilación que con antelación ha promovido la interacción de la insulina con su receptor. Al introducir una molécula de agua en el ácido fumárico, la fumarasa lo transforma en ácido málico, sobre el que una deshidrogenasa liberará el cuarto y último par de hidrogeniones que la mitocondria utilizará para sintetizar el ATP que sustenta la función neuronal. Este último proceso cierra el ciclo al transformar el ácido málico en oxalacético, sustrato mediante el cual el mecanismo se reinicia al conjugarse con otra molécula de acetyl-CoA.

Este ciclo proporciona a la mitocondria cuatro pares de protones, los que a un 100% de producción bioenergética y mediante la intervención de la TNPH + H, dará lugar a tres ATP por cada par de hidrogeniones. Es decir, la producción final será de 12 ATP por cada par de carbonos que en forma de acetyl-CoA intervienen en esta serie de reacciones. Si desde un punto de vista teórico se supone que una molécula de glucosa puede proporcionar tres pares de carbonos que el astrocito cede en forma de acetyl-CoA, entonces la producción bioenergética será de 36 ATP; pero si el sustrato bioenergético es el ácido esteárico, que puede llegar a aportar hasta nueve pares de carbonos, la producción bioenergética se elevará a 108 ATP.

Hans Krebs consideró en 1979 que los mecanismos de fosforilación y desfosforilación son los procesos sobre los que la célula sustenta su función; de tal forma que mediante los mecanismos de fosforilación la neurona activa o inactiva distintos procesos enzimáticos manifestando su función, mientras que mediante los mecanismos de desfosforilación la neurona regresa a un «cierto» estado de reposo. La fuente intracelular de la cual la neurona obtiene el fosfato necesario para desempeñar sus funciones es la arginina o ácido α -amino, δ -guanidinvaleriánico (Fig. 6). Este aminoácido proviene del metabolismo de la citrulina o ácido α -amino, δ -uridinvaleriánico, el que en presencia de ácido aspártico o ácido α -amino-tetradioico da lugar al ácido argino-succínico mediante la intervención de una transisomerasa. Posteriormente, mediante una reducción se libera ácido fumárico por un lado y por el otro arginina. Sobre el ácido fumárico interviene una fumarasa que al hidratarlo lo transforma en ácido málico y posteriormente, mediante la intervención de una reductasa, se forma ácido oxaloacético, que se transforma a su vez en ácido aspártico en presencia de una transaminasa, cerrando el ciclo metabólico de la arginina. A partir de este aminoácido y en presencia de glicina o ácido aminoacético y de otra transisomerasa, se produce por un lado ornitina o ácido α, δ -diamino-valeriánico y por el otro al ácido guanidinacético. Con la participación de la metionina o ácido α -amino, γ -metil-tiol-butírico y de una transmetilasa en presencia de ácido guanidinacético, se produce creatina al introducir el grupo metilo en el nitrógeno de la guanidina. En esta forma es como la neurona ha logrado estructurar el sustrato sobre el que deposita, con la intervención de una fosfocinasa, el fosfato necesario para su función. Cuando los requerimientos metabólicos de la neurona así lo requieren, una fosforilasa, al intervenir sobre el fosfato de creatina, libera los grupos de fosfato para su utilización y excreta creatinina, que será posteriormente depurada en el riñón.

Dinámica lipídica

Existe otra serie de sustratos bioenergéticos indispensables para el metabolismo neuronal que utilizan como medio de transporte a distintas estructuras de naturaleza proteica y como vía de desplazamiento a los sistemas reológicos del organismo, como son los tejidos

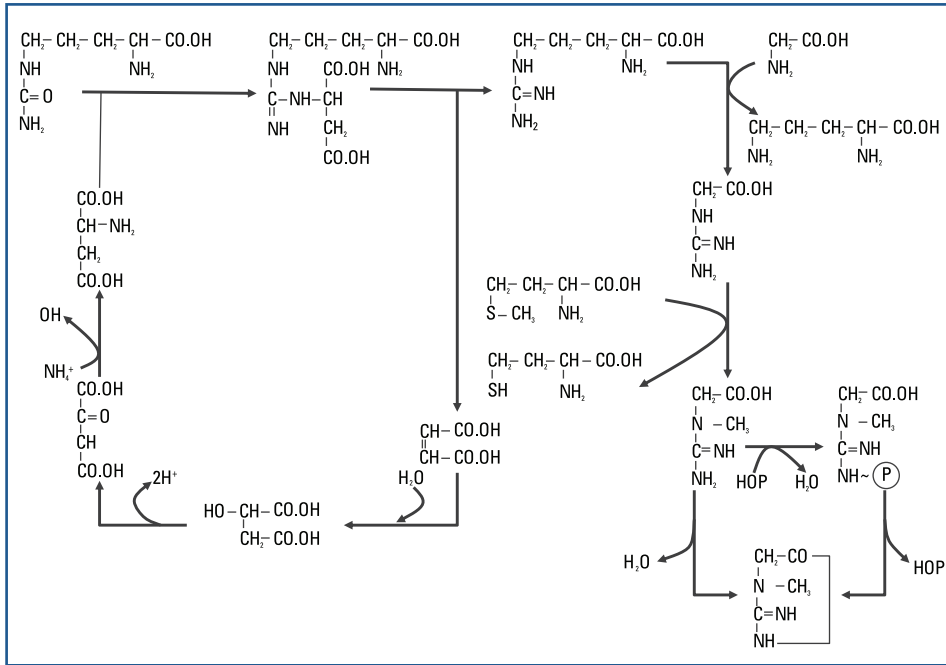


Figura 6. Mediante este ciclo metabólico se forma creatina, molécula fundamental que almacena fósforo en forma de fosfocreatina, cediéndolo posteriormente para la fosforilación y activación de los distintos sistemas enzimáticos de la neurona. La fosfocreatina al liberar el fósforo almacenado forma creatinina, que es excretada posteriormente por vía renal.

linfático y sanguíneo, alcanzando en esta forma las regiones más apartadas del SNC. Los lípidos, por ejemplo, una vez en el tracto digestivo son sometidos a una dinámica dentro de su luz y en la pared intestinal, preparándolos y confiriéndoles las propiedades necesarias para circular por los sistemas reológicos y poder abordar así a las células que los requieren. Esta dinámica consta de procesos tales como el de hidrólisis, emulsificación y migración, difusión y transporte transmembrana, desplazamiento transcelular y los fenómenos de reesterificación, organización y secreción, que se abordarán de manera más detallada a continuación.

Hidrólisis

Los triglicéridos (Tg), por ejemplo, reciben en la luz intestinal la acción de la lipasa pancreática, que es una lipasa éster-carboxílica que al hidrolizar a los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 forma un monoglicérido, cuyos extremos son ocupados por un lado por un ácido biliar primario y por el otro, por la misma lipasa pancreática unida al calcio (Fig. 7). Algunos Fl también pueden ser sometidos a hidrólisis mediante una fosfolipasa A₂, que libera al ácido graso de la posición 1 o bien que libera trimetilhidroxi-etanolamina (colina) o etanolamina (colamina) según el caso, formando un monoglicérido monofosfatado. Las moléculas de colesterol esterificado también son hidrolizadas por una colesterol esterasa que da lugar a colesterol por un lado y a un ácido graso por el otro.

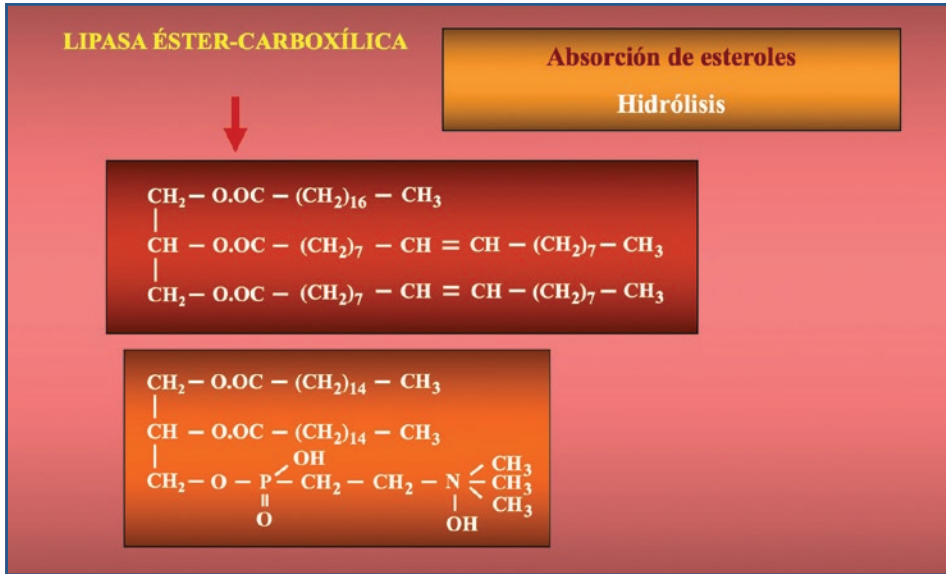


Figura 7. La lipasa éster-carboxílica hidroliza todas las uniones carboxílicas de moléculas como la del propanotriol o la de la esfingosina liberando por un lado ácidos grasos, etanolamina (colamina), trimetilhidroxi-etanolamina (colina) y ácido fosfórico y, por el otro, monoglicéridos o esfingosina.

Emulsificación y migración

En estas circunstancias, los lípidos residuales como los ácidos grasos, los monoglicéridos, los diglicéridos, los Fl y los Tg sobre los que no han intervenido las hidroxilasas, así como las moléculas derivadas del anillo del cicloperhidropentanofenantrero como el colesterol, son reorganizados en su conjunto mediante la intervención de los ácidos biliare tanto primarios como secundarios, formando pequeños liposomas o vesículas lipídicas mediante emulsificación (Fig. 8). Este fenómeno les confiere la propiedad de desplazamiento al rodearse de un medio de difusión de naturaleza proteica dentro de un sistema coloidal. Los liposomas se desplazan entonces a lo largo de la luz intestinal como un coloide protector mediante difusión simple, hasta alcanzar las vellosidades del íleon.

Difusión y transporte transmembrana

En el íleon, los liposomas difunden y se aglomeran en rededor de las vellosidades de los enterocitos, en donde al ser reconocidos por el sistema de receptores SR-B1 (*scavenger receptor B1*) son absorbidos mediante un proceso de pinocitosis (Fig. 9).

Desplazamiento transcelular

Dentro del enterocito, un transportador denominado proteína tipo 2 transportadora de esteroides (SCP-2) o la misma caveolina, permiten el desplazamiento de todo este complejo lipídico hasta el retículo endoplasmático rugoso, en donde las estructuras serán reesterificadas (Fig. 10).

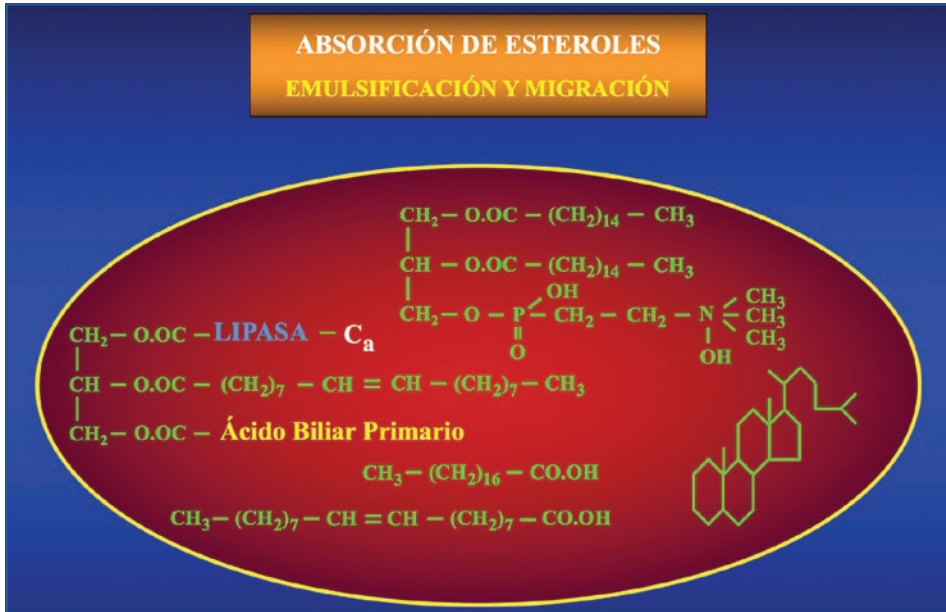


Figura 8. Los ácidos grasos liberados, las moléculas de propanotriol, de esfingosina, de etenolamina, de colina y otras, mezcladas con colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, etc., forman una mezcla que es emulsificada en pequeñas gotas de complejos lipídicos dentro del tracto digestivo a nivel del duodeno, para migrar paulatinamente hasta el íleon.

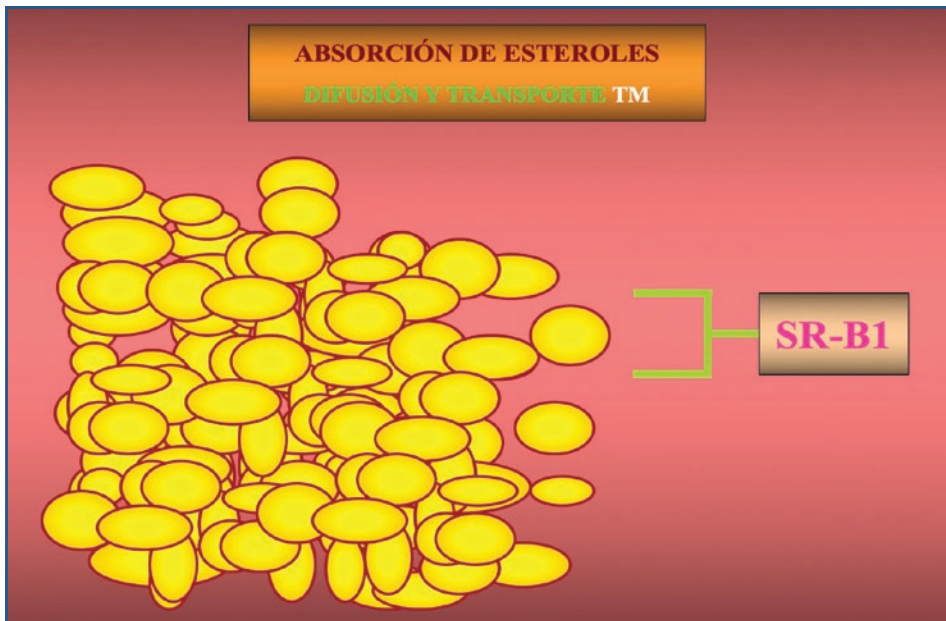


Figura 9. Al llegar al íleon, el conjunto de todos estos complejos lipídicos emulsificados, difunde hasta la superficie del epitelio intestinal, para ser capturados por el sistema de receptores SR-B1 (*scavenger receptor B1*).

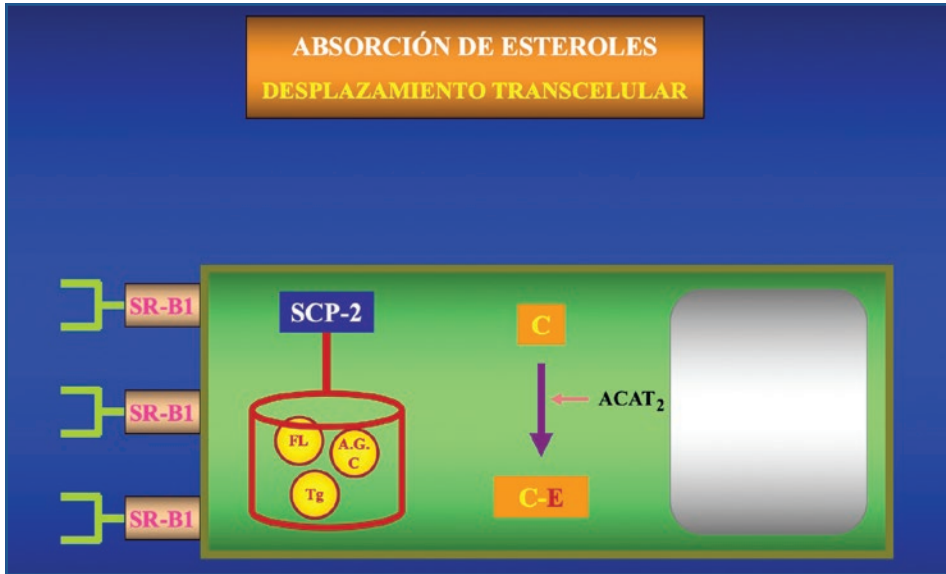


Figura 10. Dentro del enterocito, los lípidos son agrupados por una proteína transportadora de esteroides (SCP-2), que los lleva hasta los sitios de acción de distintos sistemas enzimáticos a nivel del retículo endoplasmático rugoso. ACAT: Acetil-Coolesterol, Acil-Transferasa; C: Colesterol; C-E: Colesterol Esterificado; SR-B1: *scavenger receptor* B1.

Reesterificación, organización y secreción

Dentro del retículo endoplasmático rugoso, los lípidos son reesterificados y distribuidos en dos grupos distintos, los polares y los no polares (Fig. 11). De tal forma que los monoglicéridos vuelven a constituirse en Tg o en Fl y el colesterol, en especial, es sometido a la acción de una acetil-colesterol-acil-transferasa 2, que lo esterificará con ácido oleico fundamentalmente. El enterocito, entonces, organiza complejos moleculares formados por un centro de lípidos no polares (Tg y ésteres de colesterol) y una periferia de lípidos polares (colesterol puro y Fl) a la que se agregan las apoproteínas (Apo) AI y B48, conformando una estructura que les permitirá migrar a través de distintos sistemas coloidales. Una vez estructurado este complejo lipídico denominado quilomicrón, el enterocito lo libera mediante un mecanismo de exocitosis a la circulación linfática, alcanzando posteriormente el tejido hepático, donde es capturado y procesado.

Cuando el quilomicrón llega al conducto torácico, se adhieren a su superficie las Apo-CII y E, produciéndose el complejo denominado quilomicrón enriquecido, ya que además de estar constituido por un centro no polar y una periferia polar, contiene sobre su superficie a los sistemas de Apo-AI, B48, CII y E (Fig. 12). Al abandonar el conducto torácico y entrar a la circulación sanguínea sistémica, la Apo-CII de la superficie del quilomicrón enriquecido activa a una lipoproteínlipasa (LpL), enzima que se localiza en la superficie endotelial de todos los vasos sanguíneos del organismo, excepto en la vasculatura intrahepática. La LpL hidroliza a los Tg y libera por un lado a la Apo-AI, cuya función está relacionada con el transporte del complejo molecular, y por el otro a la Apo-CII, formando una molécula remanente de quilomicrón con Apo-B48 y E. Este complejo molecular remanente migra hasta llegar al hígado, en donde una vez que los receptores B48/E de la



Figura 11. Dentro de las vesículas formadas por el aparato de Golgi, los lípidos son reorganizados en complejos moleculares cuyo centro contiene lípidos no polares (triglicéridos y ésteres del colesterol) y su periferia lípidos polares (colesterol y fosfolípidos). Por último, sobre la superficie de esta estructura se agregan los sistemas de apoproteínas AI y B48, dando lugar al complejo denominado quilomicrón.

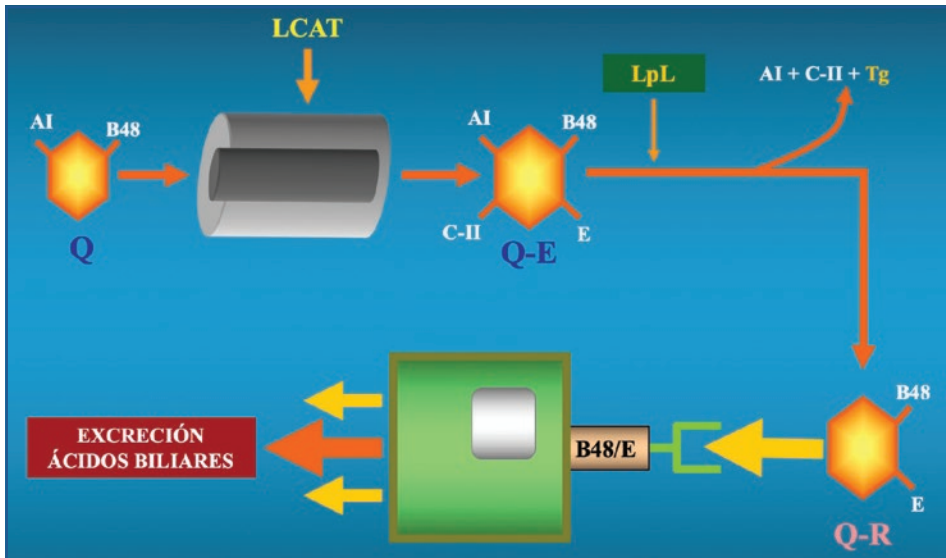


Figura 12. El quilomicrón (Q) que se ha vertido en el tejido linfático atraviesa el conducto torácico con dirección a la circulación sanguínea, transformándose en un complejo de quilomicrón enriquecido (Q-E), que al sufrir la hidrólisis de sus moléculas se transforma en una estructura remanente (Q-R) que será capturada por el sistema de receptores B48/E del hepatocito. AI: apoproteína AI; C-II: apoproteína C-II; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa; LpL: lipoproteinlipasa; Tg: triglicéridos.

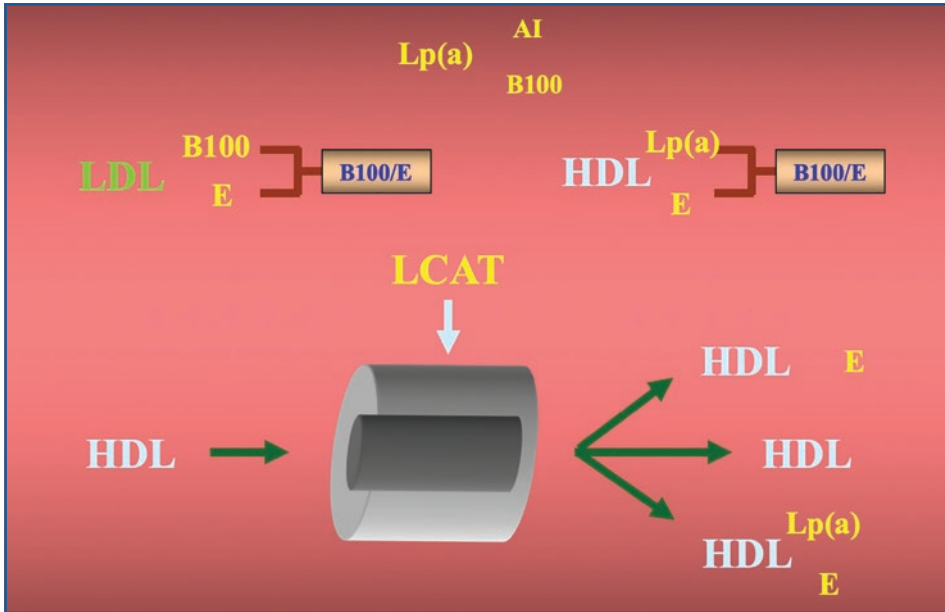


Figura 13. Las HDL al atravesar el conducto torácico, pasan a la circulación sanguínea como HDL puras o bien, como HDL con Apo-E sobre su superficie o HDL con Apo-E y Lpa. Estas últimas, pueden ser capturadas por el sistema de receptores B100/E, ya que la Lpa está constituida a su vez por AI y B100. AI: apoproteína AI; B100: apoproteína B100; E: apoproteína E; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa; Lp(a): lipoproteína (a).

superficie del hepatocito lo reconocen, promueven su internalización, permitiendo que la célula extraiga sus lípidos para integrarlos a su propia estructura o bien para formar ácidos biliares. Una vez que sus requerimientos metabólicos han sido satisfechos, el exceso de lípidos es excretado por las vías biliares (Fig. 12).

Por otro lado, el enterocito también forma otro tipo de complejos lipídicos que vierte a la circulación linfática, como lipoproteínas de alta densidad (HDL) que migran dentro del sistema coloidal como HDL sin Apo-E (HDL) sobre su superficie o como HDL con Apo-E (HDL-E). Estas últimas pueden o no contener lipoproteína (a) (Lp[a]), la que está formada por los sistemas de Apo-AI y B100. De tal forma que las HDL-E que contienen Lp(a), al poseer sobre su superficie tanto a la Apo-E como a la Apo-B100 que forma parte de la Lp(a), podrán ser reconocidas y activar a los receptores B100/E que se encuentran sobre la superficie de las células de todos los tejidos del organismo. Las HDL al atravesar el conducto torácico hacia la circulación sanguínea enriquecen su superficie con Apo-E y su contenido es modificado por la acción de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima que esterifica con ácido linoleico a las moléculas de colesterol que transporta (Fig. 13).

Cuando las HDL puras migran por los sistemas microrreológicos del organismo, en los tejidos disminuye el influjo y se incrementa el eflujo celular de esteroides, además de bloquear la acción intracelular de la ACAT, enzima que también se encarga de esterificar al colesterol, pero no con ácido linoleico como lo hace la LCAT a nivel del conducto torácico, sino con ácido oleico (Fig. 14). Como resultado, los esteroides que han abandonado

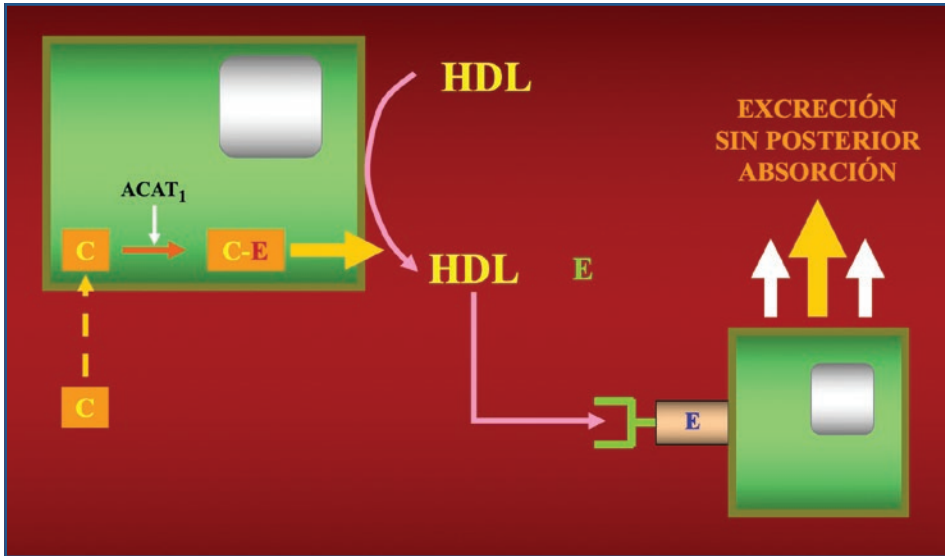


Figura 14. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) puras, al alcanzar los sistemas microrreológicos disminuyen el influjo celular de esteroles, inhiben la actividad de la ACAT₁ e incrementan el eflujo de lípidos, transportándolos hasta el hepatocito, donde son capturados y excretados por el sistema de receptores E. ACAT: acetil-colesterol, acil-transferasa; C: colesterol; C-E: colesterol esterificado.

a la célula son transportados por las HDL, que al incrementar su volumen enriquecen su superficie con Apo-E, convirtiéndose en HDL-E que continúan por dos caminos metabólicos diferentes (Fig. 14): a) las HDL-E que carecen de Lp(a) son reconocidas por los receptores E que se localizan prácticamente en forma exclusiva sobre la superficie del hepatocito, promoviendo la pinocitosis de casi el 90% de las HDL-E circulantes, mecanismo por el que se excretan por las vías biliares, sin su posterior recuperación por medio de la intervención del circuito enterohepático, y b) las HDL-E con Lp(a) que al ser reconocidas por el sistema de receptores B100/E de todas las células del organismo, incluyendo a la neurona, promueven su pinocitosis y con ello el aporte de su contenido lipídico, con el que mantienen, por un lado, los mecanismos de reproducción celular en los casos correspondientes y de restitución celular con la síntesis de protoplasma, de membranas, etc. y, por el otro, la producción de hormonas esteroideas.

Con el sustrato lipídico que ha capturado la célula hepática, el hígado sintetiza entre 40 y 100 g diarios de Tg, pero al no contar con los sistemas de oxidorreducción necesarios para metabolizar tan elevada concentración de estéridos, reorganiza a las moléculas en el interior de las vacuolas, formando lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), cuya estructura está constituida desde un punto de vista cualitativo por una alta concentración de Tg frente a una pobre cantidad de colesterol y los sistemas de Apo-B100, Apo-CII y Apo-E (Fig. 15). Una vez en la circulación sanguínea, la Apo-CII que transportan las VLDL sobre su superficie activa a la LpL, hidrolizando a su contenido de Tg. Este fenómeno, que se caracteriza también por la separación de la Apo-CII de la superficie de las VLDL, produce finalmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que desde un

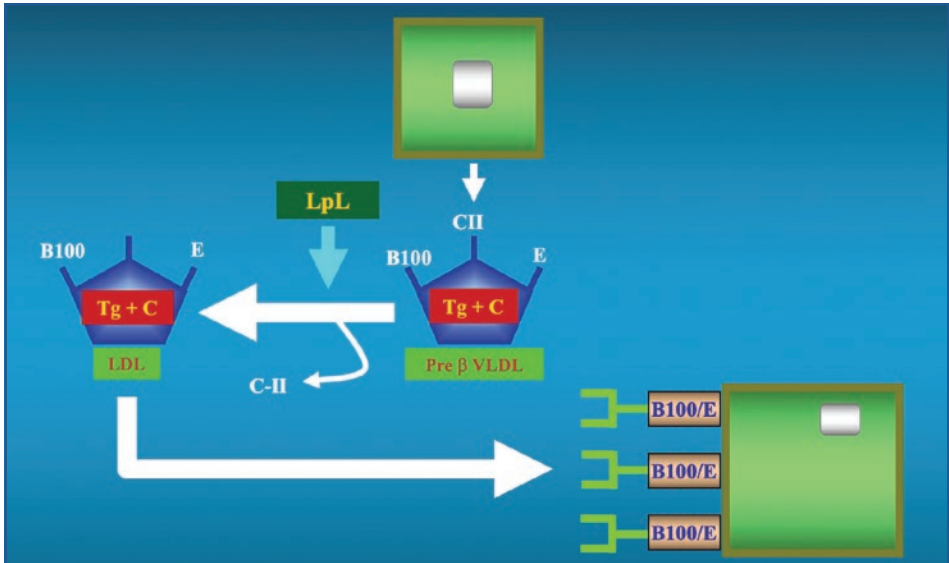


Figura 15. Por otro lado, el hepatocito sintetiza complejos moleculares con un alto contenido en triglicéridos (Tg) y un bajo contenido en C, agregando sobre su superficie los sistemas de apoproteínas B100, C-II y E (B100, C-II y E). Este mecanismo da lugar a la formación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que al migrar sobre la banda pre-β sufren la acción de una lipasa lipoproteica (LpL) que las transforma en lipoproteínas de baja densidad (LDL), complejo que va a nutrir a la neurona y a todas y cada una de las células del organismo.

punto de vista cualitativo están formadas por una alta concentración de colesterol y un bajo contenido de Tg y los sistemas de las Apo-B100 y E, que al ser reconocidos por los receptores B100/E proporcionan a la neurona el sustrato necesario para mantener su función y mecanismos de restitución.

Permanentemente se vierten a la microcirculación sanguínea y linfática grandes cantidades de moléculas lipídicas, producto de los procesos de restitución y muerte celular. El mecanismo que el organismo utiliza para evitar que los lípidos liberados en estos procesos alteren la estabilidad de los sistemas coloidales consiste en rodearlos de una cubierta de Apo AI y E, formando un complejo polar compatible con el coloide, al que se le denomina vesicular o discoidal (Fig. 16). La Apo-AI le servirá de medio de transporte y la Apo-E le permitirá unirse a las HDL para que su contenido de colesterol sea esterificado por medio de la acción de la LCAT. Una vez que se ha llevado a cabo la esterificación, la Apo-D transporta a los lípidos vesiculares a la superficie de las LDL, que al ser reconocidas por los receptores B100/E cerrarán el ciclo y estabilidad de los procesos biológicos de nutrición, restitución y reproducción celular.

Los lípidos como sustrato bioenergético

Mediante este mecanismo, las células del SNC, y entre ellas la neurona, pueden obtener el sustrato bioenergético necesario para su función, a partir de moléculas de dos carbonos que en forma de acetil-CoA liberan las cadenas de ácidos grasos pares hasta de 20 carbonos, que son sometidas a los procesos de betaoxidación.

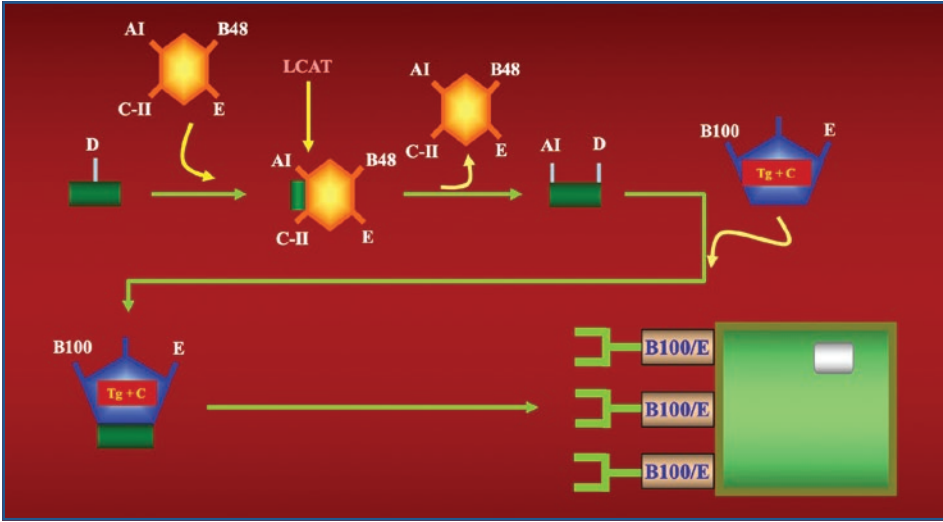


Figura 16. Durante el proceso de restitución neuronal se liberan a la microcirculación enormes cantidades de lípidos que son capturados por el sistema de apoproteína D (Apo-D), formando complejos discoidales que mantienen el equilibrio del sistema coloidal. Posteriormente, estos complejos son transportados por las lipoproteínas de alta densidad (HDL) para su esterificación y finalmente por las LDL para su reutilización. AI: apoproteína AI; B100: apoproteína B100; B48: apoproteína B48; E: apoproteína E; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa.

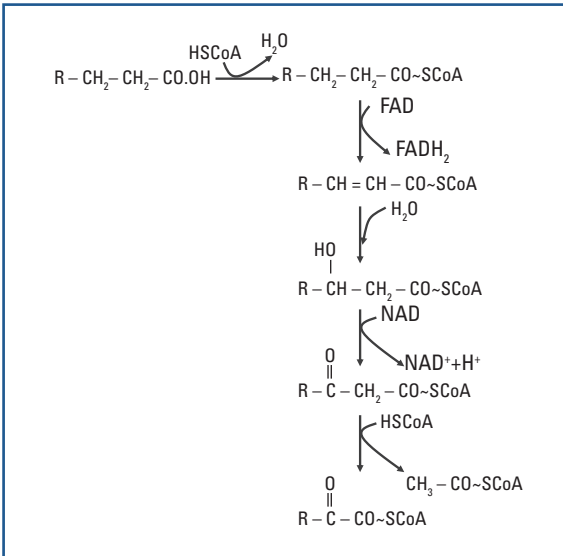


Figura 17. El mecanismo de la betadescarboxilación permite liberar cadenas de dos carbonos en forma de acetil-coenzima A (acetil-CoA), la cual al entrar al ciclo de Krebs formará cuatro pares de protones con la consiguiente producción de 12 ATP. Es por esto que la descomposición de los ácidos grasos de cadena larga es considerada potencialmente como la fuente más rica generadora de ATP.

En esta forma, por ejemplo, el ácido esteárico, cuya estructura está constituida por una cadena saturada de 18 carbonos, puede entrar en oxidación cuando una tiocinasa lo activa al conjugarlo con CoA mediante la liberación de una molécula de agua, formando estearil-CoA (Fig. 17). Mientras tanto, una deshidrogenasa cuyo núcleo prostético

está conformado por un dinucleótido de flavina y adenina (FAD) se reduce formando FADH_2 en el momento de oxidar al ácido graso, transformándolo en d2, estearil-CoA. El FADH_2 , como resultado, migra hacia la MMI, en donde contribuirá con la formación de dos ATP dentro de la fosforilación oxidativa. Posteriormente, la d2, estearil-CoA es rehidratada mediante una cortonasa formando la βHO -estearil-CoA, sobre la que interviene otra deshidrogenasa, pero esta vez con un núcleo prostético constituido por NAD que se reduce formando $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ a cambio de oxidar nuevamente a la cadena del ácido graso que forma la β -ceto-estearil-CoA. El $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$, como se señaló previamente en la descripción de la fosforilación oxidativa, migra hacia la MMI, en donde contribuye con la formación de tres moléculas de ATP, mientras que sobre la β -ceto-estearil-CoA en presencia de una molécula de CoA interviene una tiolasa, la cual al escindir la cadena del ácido graso en su posición β lo transforma en palmitoil-CoA y proporciona a su vez a la neurona o a la célula que así lo requiera una cadena de dos carbonos en forma de acetil-CoA, que será introducida de inmediato a la vía metabólica de las triosas. Finalmente, la palmitoil-CoA será nuevamente sometida al proceso de betaoxidación, hasta quedar reducida a ocho pares de carbonos en forma de acetil-CoA.

Retomando la producción bioenergética del ciclo de las triosas, que por cada par de carbonos produce 12 ATP, resulta evidente que una cadena de un ácido graso como el esteárico, que proporciona nueve pares de carbonos, producirá un total de 108 ATP. Ahora bien, si por cada paso por la β -oxidación el proceso produce cinco ATP, el ácido esteárico de 18 carbonos que es sometido a ocho betadescarboxilaciones producirá entonces 40 ATP, los que sumados a los 108 ATP que produce en el ciclo de las triosas, darán un total de 148 ATP. A este total se le restan los dos ATP que se utilizaron para la activación de la reacción, por lo que la producción bioenergética final es de 146 ATP.

Síntesis de colesterol, de fosfolípidos y de cerebrósidos

La neurona inicia los mecanismos de restitución celular mediante la síntesis de colesterol a partir de moléculas de acetil-CoA, que en presencia de una enzima condensante liberan una molécula de CoA y permiten la formación de la β -cetobutil-CoA (Fig. 18). Este compuesto, en presencia de otra molécula de acetil-CoA y de agua, libera otra CoA y forma la βHO , β -metil-glutaril-CoA o βHO , β -metil-pentadiloil-CoA, que representa el verdadero eje metabólico de la neurona, ya que de este compuesto parte la formación de ácidos grasos pares hasta de 24 carbonos, así como la síntesis misma de colesterol o bien de cuerpos cetónicos, los que al ser modificados por las transaminasas, proporcionan no solo aminoácidos, sino substratos que pueden nutrir en ciertas condiciones al ciclo metabólico de las triosas, reforzando en esta forma la producción bioenergética de la célula ante diversos eventos fisiopatológicos.

En condiciones fisiológicas y ante un adecuado aporte de insulina, oxígeno y K^+ , la βHO , β -metil-pentadiloil-CoA es sometida a un doble proceso de reducción al recibir cuatro hidrogeniones mediante la intervención de dos moléculas de $\text{DPNH} + \text{H}$, la cual libera una molécula de agua y produce mevalonil-CoA. Cuando en el medio no hay un adecuado aporte de oxígeno, de insulina ni de K^+ , la vía metabólica se desvía hacia la producción de cuerpos cetónicos, alterando el pH del medio y agravando las condiciones fisiopatológicas que en ese momento afronta el SNC. Si el medio, tanto intra como extraneuronal, continúa estable y normal, a la mevalonil-CoA le es

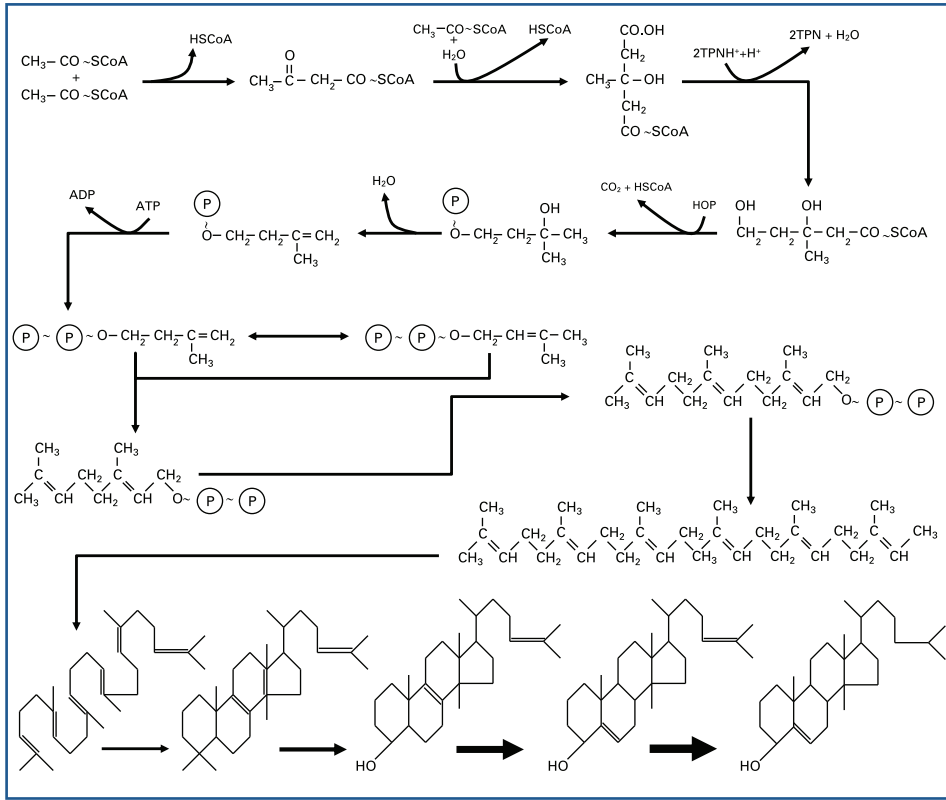


Figura 18. La conjugación de tres moléculas de acetil-coenzima A (acetil-CoA) produce la βHO, β-metil, glutaril-CoA, molécula considerada como el eje metabólico del organismo, ya que de ella se parte para la síntesis de protoplasma celular, de membrana protoplasmática, de hormonas esteroideas y de colesterol; en una palabra, es el punto de partida para la formación y mantenimiento de la vida. En presencia de una doble reductasa, esta molécula produce mevalonil-CoA y de allí se sintetiza el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno. ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; HOP: hidróxido de fosfato.

introducida una molécula de fosfato liberando CO_2 , CoA y el 3 HO-isopentil-monofosfato, compuesto que al deshidratarse y liberar una molécula de agua forma el isopentil Δ_3 -monofosfato o Δ_3 -isopentil-monofosfato. A este último compuesto le es introducida una nueva molécula de fosfato, pero en esta ocasión donada por un ATP que se convierte en ADP al transformarlo en isopentil-alil-pirofosfato o Δ_3 -isopentil-pirofosfato o Δ_3 -isopentil-difosfato.

Mediante la intervención de una isomerasa, algunas moléculas de isopentil-alil-pirofosfato son transformadas en dimetil-alil-pirofosfato o Δ_2 -isopentildifosfato, estructuras que al condensarse mediante una sintetasa forman el geranyl-pirofosfato (C_{10}). Esta cadena de 10 carbonos se conjuga con otra molécula de isopentil-alil-pirofosfato transformándose en farnesil-pirofosfato (C_{15}), el que frente a otra molécula de farnesil-pirofosfato se reduce formando el escualeno de 30 carbonos. En este momento una escualeno-oxidociclasa en presencia de oxígeno molecular y $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ le proporciona forma cíclica al escualeno

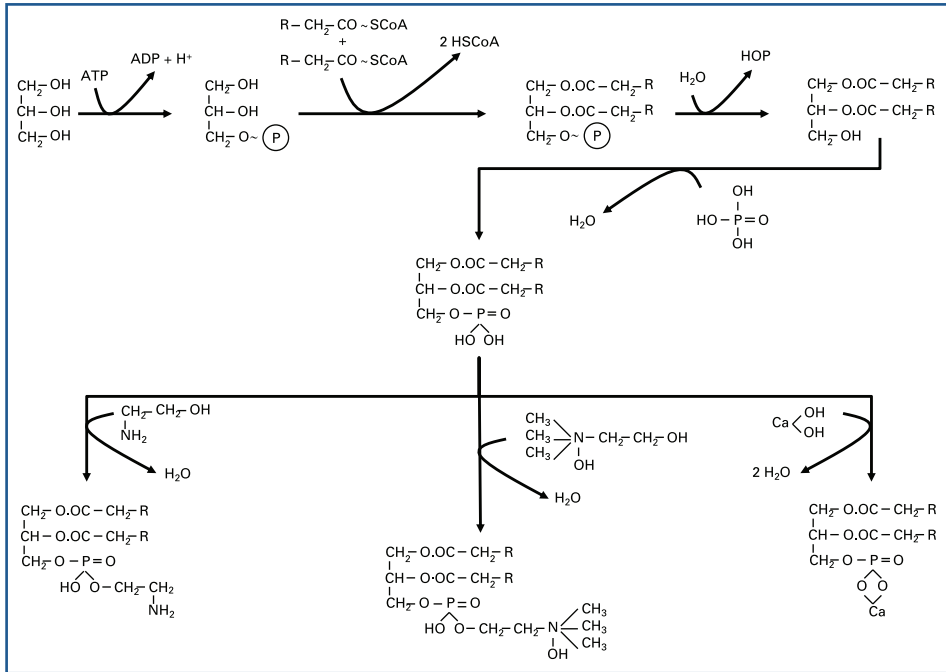


Figura 19. La síntesis de fosfolípidos aminados y no aminados es muy similar a la síntesis de los holo y heteroglicéridos. La diferencia estriba en que el carbono de uno de los extremos del propanotriol se conjuga con una molécula de ácido fosfórico en vez de la cadena de un ácido graso. A su vez, la diferencia entre un fosfolípido aminado y uno no aminado consiste en que los aminados contienen colina o colamina y los no aminados un átomo de Ca⁺⁺ unido al ácido fosfórico. CoA: coenzima A; ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; HOP: hidróxido de fosfato.

(C₃₀ con seis dobles ligaduras: Δ_{3,5-10,8,13,17-23,27}). Posteriormente y mediante un proceso de reducción, se transforma en lanosterol (C₃₀ con dos dobles ligaduras: Δ_{8,27}). El lanosterol pierde dos carbonos de la posición 4 y uno de la posición 14 transformándose en zimosterol (C₂₇ con dos dobles ligaduras: Δ_{8,24}). La Δ₈ del zimosterol pasa a ser Δ₅ transformándolo en desmosterol (C₂₇ con dos dobles ligaduras: Δ_{5,24}), compuesto que mediante la reducción de la posición Δ₂₄ se transforma en colesterol finalmente (C₂₇ con una doble ligadura Δ₅).

A partir del colesterol, la neurona puede restituir tanto membranas como protoplasma y formar además neuroesteroides, protegiendo con ello la carga genética y la función específica que tiene tanto dentro como fuera del SNC a lo largo de toda la vida de un individuo. Las neuronas, entonces, al no poder entrar en mitosis, tienen que reforzar el proceso de restitución, invirtiendo energía para la producción de otros compuestos indispensables para sobrevivir y mantener su función. Un ejemplo es tanto los glicerosfosfolípidos como los aglicerosfosfolípidos que tienen que restituir para mantener tanto su permeabilidad como su capacidad de despolarización y velocidad específica de conducción.

Para la síntesis de glicerosfosfolípidos la neurona utiliza como substrato básico al propanotriol, producto de la hidrólisis de los Tg. De tal manera que mediante la intervención de una glicerosfosfocinasa y ATP, el propanotriol o glicerol se activa formando

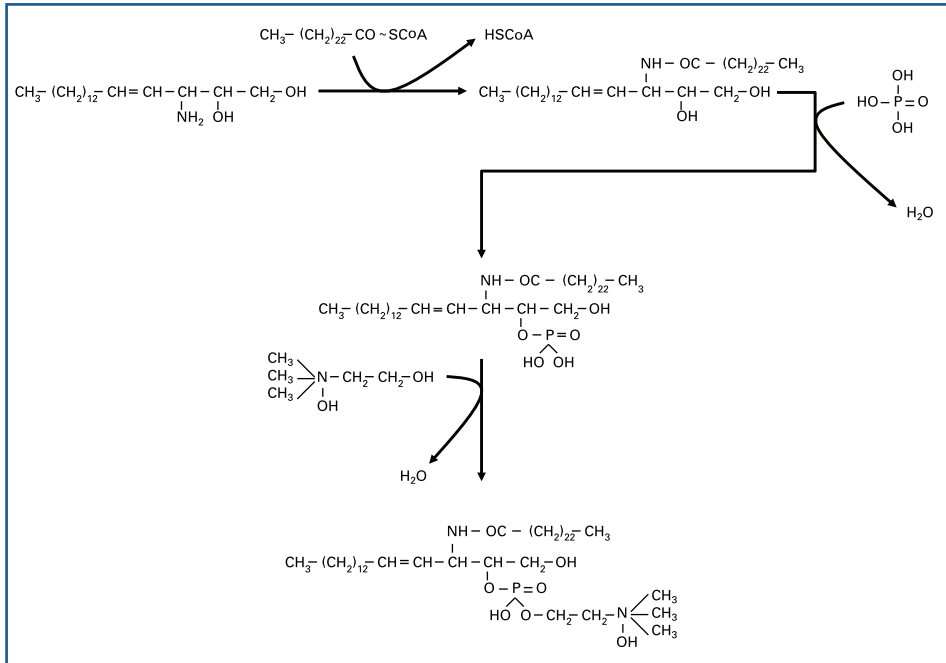


Figura 20. El único aglicerofosfolípido que se sintetiza dentro del sistema nervioso central es la esfingomielina. Su estructura, en vez de contener como base al alcohol polivalente propanotriol, contiene la de la esfingosina, alcohol al que se une por un lado el ácido graso de mayor longitud en el organismo, ya que presenta una cadena de 24 carbonos denominada ácido lignosérico y por el otro, al ácido fosfórico conjugado con trimetilhidroxi-etanolamina o colina. CoA: coenzima A.

l- α -glicerofosfato (Fig. 19). Una vez activado el propanotriol, su estructura puede recibir mediante procesos de oxidación hasta dos cadenas de ácidos grasos en forma de acil-CoA, los que se unen en función éster. Aún en el momento actual, se ignora el mecanismo que determina el evento cronológico o el proceso que permite la selección del ácido graso que pasará a formar parte de la estructura del l- α -glicerofosfato, transformándolo en un diacilglicerol y liberando al medio CoA. Una vez formado el ácido 1,2-diacil-fosfatídico, una fosforilasa en presencia de agua libera a una molécula de hidróxido de fosfato (HOP) y a un 1,2-diacil-glicérido, que en presencia de una fosfatasa y de ácido fosfórico (H_3PO_4) forma un diacil-glicero-fosfato. A través de un proceso de hidrólisis y en presencia de trimetilhidroxi-etanolamina (colina) o bien de etanolamina (colamina) se formará una lecitina o una cefalina respectivamente. Aunque también puede formar FI no aminados, cuando un monoacil o un diacilglicérido se conjuga con una molécula de fosfato mono-cálcico, permitiendo la formación de un mono o un diglicérido fosfato de calcio.

En el caso de los aglicerofosfolípidos, las células del SNC toman como punto de partida también a un alcohol polivalente, en este caso el Δ_{15} , 16 amino 17,18- dihidroxidecadiectenol o esfingosina, a la que se une en función aminoéster la lignosérico-CoA, así como una molécula de ácido fosfórico al hidroxilo de la posición 17 y a esta, una molécula de trimetilhidroxi-etanolamina (colina) para formar finalmente la esfingomielina, estructura básica para la formación de mielina (Fig. 20).

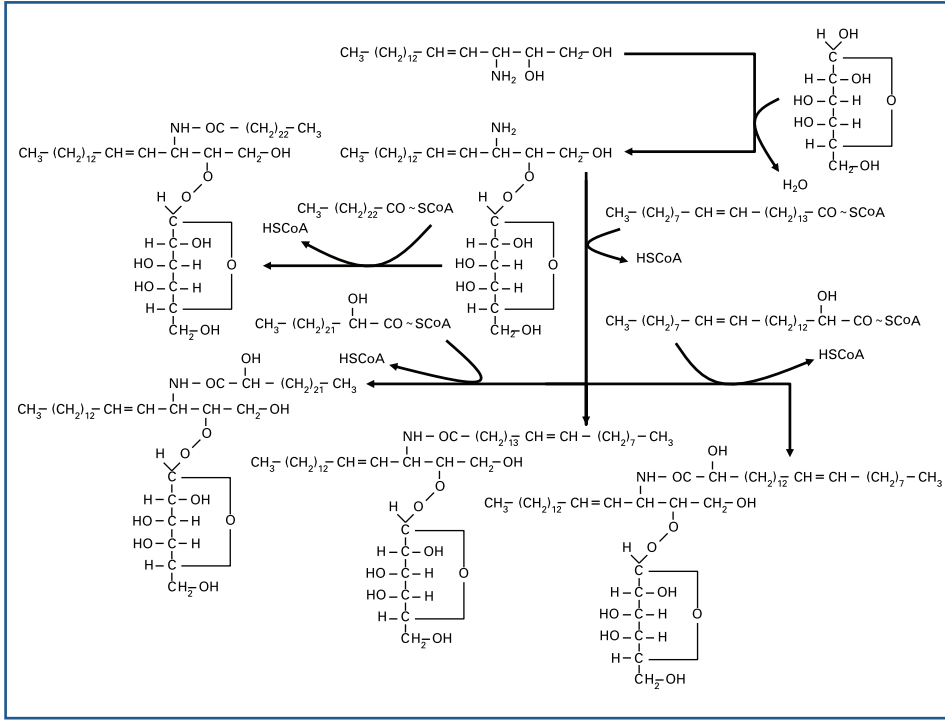


Figura 21. Los cerebrósidos o gangliósidos, en cambio, tienen como base al alcohol polivalente esfingosina conjugado con α -d-galactopiranos, formando el complejo denominado psicósina. Cuando la psicósina se conjuga con ácido lignosérico forma la cerasina, pero cuando el ácido lignosérico es substituido por ácido α HO-lignosérico constituye la frenosina. Cuando la posición del ácido lignosérico es substituida por el ácido Δ 15 lignosérico surge la nervona y cuando es substituida por el ácido α HO, Δ_{15} lignosérico, surge la oxinervona. CoA: coenzima A.

De la misma manera se forman los cerebrósidos o gangliósidos (Fig. 21). Cuando a la molécula básica de esfingosina se le une mediante un proceso de hidrólisis una α -d-galactopiranos, da lugar a la estructura de la psicósina. Si a la psicósina se le agrega en función aminoéster la lignosérico-CoA liberando CoA, se forma la cerasina. Cuando la psicósina en vez de conjugarse con la lignosérico-CoA se conjuga con la α HO-lignosérico-CoA se forma la frenosina. Exactamente de la misma manera, cuando se substituye el ácido lignosérico de la cerasina por el ácido Δ_{15} lignosérico se obtiene la nervona o bien la oxinervona cuando en vez de ácido Δ_{15} lignosérico se conjuga con el ácido α HO- Δ_{15} lignosérico.

Bibliografía

1. Abe T, Takahashi N. Oxidative metabolism in cultured rat astroglia: effects of reducing the glucose concentration in the culture medium and of D-aspartate or potassium stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:153-60.
2. Allaman I, Gavillet M, Bélanger M, Laroche T, Vierti D, Lashuel HA, et al. Amyloid-beta aggregates cause alterations of astrocytic metabolic phenotype: impact on neuronal viability. *J Neurosci.* 2010;30:3326-38.
3. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends Neurosci.* 2011;34:76-87.

4. Atkins PW, de Paula JD. Physical chemistry for the life sciences, 1st ed. Oxford y Nueva York: Oxford University Press; 2006.
5. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468:232-43.
6. Aubert A, Costalat R, Magistretti PJ, Pellerin L. Brain lactate kinetics: modeling evidence for neural lactate uptake upon activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:16448-53.
7. Aubert A, Costalat R. Compartmentalization of brain energy metabolism between glia and neurons: insights from mathematical modeling. *Glia*. 2007;55(12):1272-9.
8. Aubert A, Costalat R. Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1476-90.
9. Bareló-Coblíjn G, Golovko MY, Weinhofer I, Berger J, Murphy EJ. Brain neutral lipids mass is increased in alpha-synuclein gene-ablated mice. *J Neurochem*. 2007;101:132-41.
10. Barros LF, Deitmer JW. Glucose and lactate supply to the synapse. *Brain Res Rev*. 2010;63:149-59.
11. Beasley JE, Planes FJ. Recovering metabolic pathways via optimization. *Bioinformatics*. 2007;23:92-8.
12. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metabolism*. 2011;14:724-38.
13. Bittner CX, Loaiza A, Ruminot I, Larenas V, Sotelo-Hitschfeld T, Gutierrez R, et al. High resolution measurement of the glycolytic rate. *Front Neuroenergetics*. 2010;2.
14. Blüml S, Moreno-torres A, Shic F, Nguy CH, Ross BD. Tricarboxylic acid cycle of glia in the in vivo human brain. *NMR Biomed*. 2002;15:1-5.
15. Bolanos JP, Almeida A, Moncada S. Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? *Trends Biochem*. 2010;35:145-9.
16. Boullerne AI, Benjamins JA. Nitric oxide synthase expression and nitric oxide toxicity in oligodendrocytes. *Antiox Redox Signal*. 2006;8(5-6):967-80.
17. Boumezbeur F, Mason GF, Graaf RA, Behar KL, Cline GW, Shulman GI, et al. Altered brain mitochondrial metabolism in healthy aging as assessed by in vivo magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:211-21.
18. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, Mason GF, Behar KL, Shulman GI, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamics 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci*. 2010;30:13983-91.
19. Branden C, Tootz J. Introduction to protein structure. 2nd ed. New York: Garland Science; 1999.
20. Cakir T, Alsan S, Saybasili H, Akin A, Ulgen KO. Reconstruction and flux analysis of coupling between metabolic pathways of astrocytes and neurons: application to cerebral hypoxia. *Theor Biol Med Model*. 2007;4:48-65.
21. Carmignoto G, Fellin T. Glutamate release from astrocytes as a non-synaptic mechanism for neuronal synchronization in the hippocampus. *J Physiol*. 2006;99(2-3):98-102.
22. Carmignoto G, Gomez-Gonzalo M. The contribution of astrocyte signaling to neurovascular coupling. *Brain Res Brain Res Rev*. 2010;63:138-48.
23. Cerdan S, Künnecke B, Seeling J. Cerebral metabolism of [1,2-¹³C₂]acetate as detected by in vivo and in vitro ¹³C NMR. *J Biol Chem*. 1990;365:12916-26.
24. Chen W, Zhu XH, Gruetter R, Seaquist ER, Adriany G, Ugurbil K. Study of tricarboxylic acid cycle flux changes in human visual cortex during hemifield visual stimulation using (1)H-(13)C MRS and fMRI. *Magn Reson Med*. 2001;45:349-55.
25. Chicco AJ, Sparagne GC. Role of cardiolipin alterations in mitochondrial dysfunction and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C33-44.
26. Christensen HN. Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev*. 1990;70:43-7.
27. Chuquet J, Quilichini P, Nimchinsky EA, Buzsaki G. Predominant enhancement of glucose uptake in astrocytes versus neurons during activation of the somatosensory cortex. *J Neurosci*. 2010;30:15298-303.
28. Cruz NF, Adachi K, Dienel GA. Metabolite trafficking during K⁺-induced spreading cortical depression: rapid efflux of lactate from cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:380-92.
29. Cruz NF, Lasater A, Zielke HR, Dienel GA. Activation of astrocytes in brains of conscious rats during acoustic stimulation: acetate utilization in working brain. *J Neurochem*. 2005;92:934-47.
30. Dale N. Dynamic ATP signaling and neural development. *J Physiol*. 2008;586(10):2429-36.
31. Dalsgaard MK. Fuelling cerebral activity in exercising man. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:731-50.
32. Danbolt N. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001;65:1-105.
33. de Cesar MC, Wilson JE. Further studies on the coupling of mitochondrially bound hexokinase to intramitochondrially compartmented ATP generated by oxidative phosphorylation. *Arch Biochem Biophys*. 1998;350:109-17.
34. Dhandapani KM, Brann DW. Role of astrocytes in estrogen-mediated neuroprotection. *Exp Gerontol*. 2007;42(1-2):70-5.
35. Dhar SU, Scaglia F, Li FY, Smith L, Barshop BA, Eng CM, et al. Expanded clinical and molecular spectrum of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):38-43.
36. Dienel GA, Cruz NF. Neighboring interactions of metabolically-activated astrocytes in vivo. *Neurochem Int*. 2003;43:339-54.
37. Dienel GA. Astrocytic energetics during excitatory neurotransmission: what are contributions of glutamate oxidation and glycolysis? *Neurochem Int*. 2013;63:244-58.
38. Dill KA, Bromberg S. Molecular diving forces: statistical thermodynamics in chemistry and biology. New York: Garland Science; 2003.
39. Dringen R, Bishop GM, Koeppe M, Dang TN, Robinson SR. The pivotal role of astrocytes in the metabolism of iron in the brain. *Neurochem Res*. 2007;32(11):1884-90.
40. Enokido Y. Disruption of amino acid metabolism in astrocyte and neurological disorders-possible implication of abnormal glia-neuron network in homocystinuria. *Brain Nerv*. 2007;59(7):731-7.
41. Figley CR, Stroman PW. The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. *Eur J Neurosci*. 2011;33:577-88.
42. Fillenz M. The role of lactate in brain metabolism. *Neurochem Int*. 2005;47:413-7.
43. Floyd CL, Lyeth BG. Astroglia: important mediators of traumatic brain injury. *Prog Brain Res*. 2007;161:61-79.

44. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Eddy RL, Fukushima Y, et al. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85:5434-8.
45. Furuya S, Mitoma J, Makino A, Hirabayashi Y. Ceramide and its interconvertible metabolite sphingosine function as indispensable lipid factors involved in survival and dendritic differentiation of cerebellar Purkinje cells. *J Neurochem.* 1998;71:366-77.
46. Genda EN, Jacksin JG, Sheldon AL, Locke SE, Greco TM, O'Donnell JC, et al. Co-compartmentalization of the astroglial glutamate transporter, GLT-1, with glycolytic enzymes and mitochondria. *J Neurosci.* 2011;31:18275-88.
47. Gruetter R, Scaquist ER, Ugurbil K. A mathematical model of compartmentalized neurotransmitter metabolism in human brain. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;282:E100-12.
48. Haas B, Schipke CG, Peters O, Sohl G, Willecke K, Kettenmann H. Activity-dependent ATP-waves in the mouse neocortex are independent from astrocytic calcium waves. *Cereb Cortex.* 2006;16:237-46.
49. Häberg A, Qu H, Bakken IJ, Sande LM, White LR, Haraldseth O, et al. Differences in neurotransmitter synthesis and intermediary metabolism between glutamatergic and GABAergic neurons during 4h of middle cerebral artery occlusion in the rat: the role of astrocytes in neuronal survival. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(12):1451-63.
50. Hayes N, Biswas C, Strout HV, Berger J. Activation by protein synthesis inhibitors of glucose transport into L6 muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;190:881-7.
51. Heinrich R, Melendez HE, Montero F. The structural design of glycolysis: an evolutionary approach. *Biochem Soc Trans.* 1999;27:294-8.
52. Hertz I, Dienel GA. Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. *J Neurosci Res.* 2005;79:11-8.
53. Hertz L, Dienel GA. Energy metabolism in the brain. *Int Rev Neurobiol.* 2002;53:1-101.
54. Hertz L, Peng L, Dienel GA. Energy metabolism in astrocytes: high rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:219-49.
55. Hertz L. Isotope-based quantitation of uptake, release, and metabolism of glutamate and glucose in cultured astrocytes. *Methods Mol Biol.* 2012;814:305-23.
56. Hung MW, Tipeo GL, Poon AM, Reiter RJ, Fung ML. Protective effect of metatonin against hippocampal injury of rats with intermittent hypoxia. *J Pineal Res.* 2008;44:214-21.
57. Huynen MA, Dandekar T, Bork P. Variation and evolution of the citric-acid cycle: a genomic perspective. *Trends Microbiol.* 1999;7:281-91.
58. Hyder F, Patel AB, Gjedde A, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Neuronal-glia glucose oxidation and glutamatergic-gabaergic function. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:865-77.
59. Jakovcovic D, Harder DR. Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. *Curr Topics Develop Biol.* 2007;79:75-97.
60. Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin? *J Pineal Res.* 2008;44:41-4.
61. Kornberg HL. Krebs and his trinity of cycles. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2000;1:225-8.
62. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial permeabilization in cell death. *Physiol.* 2007;87:99.
63. Levine R, Goldstein MS. On the mechanism of action of insulin. *Recent Prog Horm Res.* 1955;11:343-80.
64. Lou MJ. Pathophysiological and pharmacological implications of mitochondria-targeted reactive oxygen species generation in astrocytes. *Adv Drug Deliv Res.* 2008;60:1512-25.
65. Lovick TA, Brown LA, Key BJ. Neuronal activity-related coupling in cortical arterioles: Involvement of astrocyte-derived factors. *Exp Physiol.* 2005;90:131-40.
66. Ma K, Langenbach R, Rapoport SI, Basselin M. Altered brain lipid composition in cyclooxygenase-2 knockout mouse. *J Lipid Res.* 2007;48:848-54.
67. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science.* 1999;283:496-7.
68. Malarkey EB, Parpura V. Mechanisms of glutamate release from astrocytes. *Neurochem Internat.* 2008;52(1-2):142-54.
69. McKenna MC, Sonnwald U, Huang X, Stevenson J, Zielke HR. Exogenous glutamate concentration regulates the metabolic fate of glutamate in astrocytes. *J Neurochem.* 1996;66:386-93.
70. McKenna MC. Glutamate plays its own way in astrocytes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:1-5.
71. McKenna MC. Substrate competition studies demonstrate oxidative metabolism of glucose, glutamate, glutamine, lactate and 3-hydroxybutyrate in cortical astrocytes from rat brain. *Neurochem Res.* 2012;37:2613-26.
72. Medina JM, Taberner A. Lactate utilization by brain cells and its role in CNS development. *J Neurosci Res.* 2005;79:2-10.
73. Meyer RA, Sweeney HL, Kushmerick MJ. A simple analysis of the "phosphocreatine shuttle". *Am J Physiol.* 1984;246:C365-77.
74. Mitoma J, Furuya S, Hirabayashi Y. A novel metabolic communication between neurons and astrocytes: a non essential amino acid L-serine released by astrocytes is essential for developing hippocampal neurons. *Neurosci Res.* 1998;30:195-9.
75. Mukhopadhyay A, Weiner H. Delivery of drugs and macromolecules to mitochondria. *Adv Drug Deliv Res.* 2007;59:729-38.
76. Muranyi M, Lacza Z. Astrocytes in health and disease. *Orv Heti.* 2007;148(15):697-702.
77. Nehlig A, Coles JA. Cellular pathways of energy metabolism in brain: Is glucose used by neurons or astrocytes? *Glia.* 2007;55:1238-50.
78. NiY, Malarkey EB, Parpura V. Vascular release of glutamate mediates bidirectional signaling between astrocytes and neurons. *J Neurochem.* 2007;103(4):1273-84.
79. Oz G, Scaquist ER, Kumar A, Criego AB, Benedict LE, Rao JP, et al. Human brain glycogen content and metabolism; implications on its role in brain energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E946-51.
80. Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jęftinija K, Jęftinija S, Haydon PG. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signaling. *Nature.* 1994;369:744-47.
81. Patel AB, Chowdhury GM, de Graaf RA, Rothman DL, Shulman RG, Behar KL. Cerebral pyruvate carboxylase flux is unaltered during bicuculline-seizures. *J Neurosci Res.* 2005;79:128-38.
82. Patel AB, de Graaf RA, Mason GF, Rothman DL, Shulman RG, Behar KL. The contribution of GABA to glutamate/glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102:5588-93.
83. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:10625-9.

84. Peng L, Huang R, Yu ACH, Fung KY, Rathbone MP, Hertz L. Nucleoside transporter expression and function in cultured mouse astrocytes. *Glia*. 2005;52:25-35.
85. Pow DV, Robinson SR. Glutamate in some retinal neurons is derived solely from glia. *Neurosci*. 1994;60:355-66.
86. Samantaray S, Sribnick EA, Das A, Knaryan VH, Matzelle DD, Yallapragada AV, et al. Melatonin attenuates calpain upregulation, axonal damage, and neuronal death in spinal cord injury. *J Pineal Res*. 2008;44:348-57.
87. Schurr A. Lactate: The ultimate cerebral oxidative energy substrate? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:142-52.
88. Shupliakov O. The synaptic vesicle cluster: a source of endocytic proteins during neurotransmitter release. *Neurosci*. 2009;158:204-10.
89. Sickmann H, Schousboe A, Fosgerau K, Waagepetersen HS. Compartmentation of lactate originating from glycogen and glucose in cultured astrocytes. *Neurochem Res*. 2005;30:1295-304.
90. Szabadkai G, Duchen MR. Mitochondria: the hub of cellular Ca²⁺ signaling. *Physiol*. 2008;23:84.
91. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, et al. Astrocyte mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci*. 2006;9:260-7.
92. Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci*. 1996;16:877-85.
93. Tsacopoulos M, Veuthey AL, Saravelos SG, Perrottet P, Tsoupras G. Glial cells transform glucose to alanin, which fuels the neurons in the honeybee retina. *J Neurosci*. 1994;14:1339-51.
94. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:626-40.
95. Walsh C. Enabling the chemistry of life. *Nature*. 2001;409:226-31.
96. Westergaard N, Drejer J, Schousboe A, Sonnewald U. Evaluation of the importance of transamination versus deamination in astrocytic metabolism of [U-¹³C]glutamate. *Glia*. 1996;17:160-8.
97. Westergaard N, Varming T, Peng L, Hertz L, Schousboe A. Uptake, release and metabolism of alanin in neurons and astrocytes in primary cultures. *J Neurosci Res*. 1993;35:540-5.
98. Yudkoff M. Brain metabolism of branched-chain amino acids. *Glia*. 1997;21(1):92-8.

Neuroinmunología I.

Conceptos generales

En los últimos años, el concepto que señala al cerebro como una estructura inmunológicamente privilegiada ha cambiado radicalmente. La intervención de la microglía en los procesos neuroinflamatorios y la potencial secuela neurotóxica que puede producir son prueba de la importante participación de los mecanismos inmunológicos dentro del sistema nervioso central (SNC).

En términos generales, este sistema puede desencadenar dos tipos diferentes de respuesta: a) la innata, responsable de una acción inmediata y genérica en contra de agentes externos, y b) la adquirida, que organiza la actividad del sistema inmunitario en contra de un antígeno (Ag) específico. Estas dos respuestas no se dan por separado, sino que, por el contrario, la actividad de una influencia profundamente a la otra. La respuesta innata se lleva consigo desde el nacimiento, ya que depende de la información genética heredada y aparece incluso cuando el organismo no haya entrado en contacto con el Ag específico, por lo que al ser inespecífica es mediada por células como polimorfonucleares (PMN), macrófagos, células dendríticas (CD), células asesinas naturales (NK) y células T. El sistema inmunitario adaptativo, en cambio, depende del contacto previo con el agente agresor, por lo que tiene memoria y es mediado por linfocitos T y B, células NK, macrófagos y CD.

Características generales de la estructura antigénica

En la época de Ehrlich, los Ag fueron definidos como sustancias que iniciaban la producción de anticuerpos (Ac) (griego anti = contra y el sufijo gen = producción). Sin embargo, esta definición además de estar constituida por un término tautológico, es decir, que utiliza una palabra para explicar otra y a esta para explicar la primera («los Ag son sustancias que inducen la producción de Ac y los Ac son sustancias inducidas por Ag»), solo hace referencia a los procesos de respuesta inmunológica y no a los de ausencia de respuesta. Además, solo toma en consideración a la inmunidad humoral y no a la celular.

En realidad, los Ag son sustancias que al interactuar y ser reconocidos por los receptores de las células T o B desencadenan o la activación positiva (respuesta) o negativa (tolerancia) de las células inmunitarias. Los inmunógenos en cambio, a diferencia de los Ag, son sustancias que provocan invariablemente una respuesta inmunitaria. Existen también otras sustancias a las que se denomina haptenos, estructuras de bajo peso molecular, habitualmente inferior a los 4,000 Da, que aunque pueden interactuar con los Ac, solo desencadenan una respuesta inmunitaria cuando se unen mediante ligandos a grandes moléculas transportadoras. De hecho, los Ag deben cumplir con ciertas características sin las cuales no son reconocidos por las células del sistema inmunitario (Cuadro 1):

- Naturaleza química. Al parecer no existen Ac dirigidos en contra de sustancias inorgánicas, ya que estas no son capaces de activar a los linfocitos. De la misma forma, existen muchas sustancias orgánicas que no se comportan como Ag, simplemente porque son muy pequeñas (haptenos); pero cuando estas se unen a transportadores

que les permiten ser reconocidas e interactuar con los receptores de los linfocitos, pueden desencadenar la activación positiva o negativa de las células del sistema inmunitario.

- Los mejores Ag son las proteínas y de ellas, especialmente las que contienen grandes proporciones de aminoácidos aromáticos, principalmente tirosina. En comparación con las proteínas, todas las demás sustancias orgánicas son menos antigénicas, incluyendo los polisacáridos que en ocasiones, pueden inducir graves problemas en el organismo. Por otro lado, los lípidos no desencadenan la activación de los linfocitos, pero como haptenos, al unirse con proteínas transportadoras, pueden desencadenar una respuesta específica. Los ácidos nucleicos por sí mismos tampoco dan lugar a la activación de las células del sistema inmunitario, para ello utilizan a proteínas transportadoras que activan la formación de Ac contra ácido desoxirribonucleico (ADN) nativo, ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena e incluso contra tripletes de nucleótidos.
- Complejidad química. En general, mientras más compleja es la molécula, mejor es su actividad antigénica. De hecho, los mejores Ag están constituidos por varios bloques diferentes.
- Tamaño de la molécula. A pesar de que existen excepciones a la regla, para que una molécula pueda ser considerada como Ag, requiere de un mínimo de 4,000 Da, pero cuando alcanza los 10,000 Da se considera como una buena sustancia antigénica. De hecho, los Ag más potentes tienen pesos moleculares superiores a los 100,000 Da.
- Conformación. Cuando la molécula antigénica se desdobra o desnaturaliza no necesariamente deja de ser antigénica, pero sus propiedades para activar a las células del sistema inmunitario difieren de las de la molécula original, ya que se pierden algunas de sus determinantes antigénicos (epítipo) y pueden o no aparecer otras.
- Carga eléctrica. Si bien esta característica no parece influenciar de manera determinante la magnitud de la respuesta inmunitaria, moléculas excesivamente cargadas pueden deprimirla.

Tal y como se asumió en el capítulo 2 de esta obra sobre el sistema reológico cerebral y el fluido periencefálico, no solo la presencia de los espacios de Virchow-Robin, sino la existencia de verdaderos vasos linfáticos funcionales que corren de manera paralela a los senos duros de las meninges han sido demostrados dentro del SNC, con funciones inmunológicas relacionadas con la solubilidad del Ag y, por ende, con la activación de las células profesionales procesadoras del mismo. De hecho, se han observado en la proximidad de los senos duros tanto células T como células que expresan moléculas clase II del sistema mayor de histocompatibilidad; y por otro lado, se ha demostrado también la circulación tanto de células B como T y de células mieloides CD11_{c+} en los linfáticos meníngeos. De tal forma que los linfáticos cerebrales drenan tanto a los ganglios linfáticos cervicales mediante los linfáticos de la mucosa nasal, como a los ganglios linfáticos profundos de

Cuadro 1. Características generales de la estructura antigénica.

Antígeno
- Naturaleza química
- Complejidad química
- Tamaño de la molécula
- Conformación
- Carga eléctrica

manera directa. Es en esta forma como dentro del parénquima del SNC encontramos células de microglía, macrófagos altamente especializados que proviene del saco vitelino, el cual produce tanto monocitos como macrófagos, que se mantienen a lo largo de la vida sin la participación de la médula ósea, mediante proliferación local. De hecho, las meninges, los plexos coroideos y los espacios perivasculares en el parénquima del SNC están colonizados por macrófagos, mientras que los mastocitos se encuentran fundamentalmente en los espacios perivasculares y las meninges. Con base en lo anterior, las células mieloides dentro del SNC se dividen en dos grandes poblaciones:

- Macrófagos ventriculares, meníngeos y perivasculares, además de los CD11_{ct} yuxtavasculares. Estos son células externas al parénquima.
- Microglía parenquimatosa, que son células mieloides dentro del SNC y que aparecieron durante la vida embrionaria, que se mantienen y expanden mediante la proliferación de progenitores locales. Este grupo celular expresa moléculas tipo II del sistema mayor de histocompatibilidad y CD40.

El fluido periencefálico contiene una proporción de aproximadamente un 5% de monocitos, de los que el 75% expresan CCR5, lo que indica que se encuentran en su estado activo, en comparación con el 10 al 20% de los monocitos circulantes en la sangre. Más del 90% de su contenido de linfocitos corresponde a células T, con una proporción CD4⁺T:CD8⁺T de 3.5:1, considerando que las CD4⁺T no son nativas, sino de memoria e inductoras de memoria, ya que expresan CD45RA, CD27⁺, CCR7⁺, CXCR3⁺ y α 4-integrina.

Como resultado de las características funcionales de los receptores específicos de las células T y B, los Ag pueden estimular la actividad de una u otra célula, pero nunca de ambas en forma simultánea. El receptor de las células T (RCT) solo interactúa con moléculas antigénicas de naturaleza polipeptídica procesadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la superficie de otra célula, por lo que su epítipo está constituido por pequeños péptidos que forman parte de una gran proteína. De hecho, el RCT no reconoce péptidos menores a ocho o nueve aminoácidos, es decir, solo reconoce pequeñas partes de un mismo segmento proteico con una longitud promedio de 15 aminoácidos. El receptor de las células B (RCB) en cambio, reconoce a los Ag no procesados del medio ambiente, por lo que puede unirse a proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y en ocasiones a lípidos y a grupos químicos simples como aquellos que conforman haptenos. Específicamente, interactúa con pequeñas partes de grandes moléculas antigénicas, que pueden formar parte del mismo segmento de la estructura o de segmentos diferentes que se relacionan entre sí, cuando la molécula antigénica se pliega.

Mientras que el RCT reconoce específicamente la parte de un péptido que ha sido procesado y unido a las moléculas del CMH, el RCB reconoce las partes de una proteína de acuerdo con la conformación de la molécula, el contorno de su superficie y la distribución de sus cargas eléctricas entre otras características. Ante estas circunstancias, una gran estructura antigénica podrá contener distintos epítipos para las células T y para las B, los cuales podrán variar para la célula T o aparecer otros con nuevas características para la célula B, de acuerdo con el grado de apertura de la estructura antigénica. El glucagón (cadena polipeptídica de 29 residuos de aminoácidos), por ejemplo, contiene dos epítipos, uno en la parte C-terminal para el RCT y otro en la parte N-terminal para los RCB. Cuando la tripsina escinde a la molécula, el fragmento N-terminal deja de estimular la producción de Ac, aunque puede continuar uniéndose a ellos.

El epítopo es la parte del Ag que es reconocido por los Ac o por los receptores de las células del sistema inmunitario. Representa la parte de la superficie antigénica que se acomoda en un sitio combinante. A la región del Ac o del receptor de las células inmunitarias que reconoce al epítopo se le denomina paratopo. De acuerdo con sus características, el epítopo puede ser continuo o discontinuo. El epítopo continuo, secuencial o segmental está constituido por una serie simple e ininterrumpida de aminoácidos. El epítopo discontinuo, conformacional o topográfico, en cambio, está conformado por residuos de aminoácidos contiguos, pero que se asocian entre sí cuando la proteína de la cual forma parte se pliega sobre sí misma. Dado que el epítopo más frecuente es el discontinuo o conformacional, los

Ac reconocen exclusivamente a los epítomos de la superficie de la proteína, mientras que pasan desapercibidos los que se localizan en el interior de sus pliegues. Es por ello por lo que algunas regiones de la superficie proteica son más antigénicas que otras, dependiendo de la accesibilidad al epítopo. El paratopo, sitio receptor reactivo en este caso del Ac, es habitualmente cóncavo, mientras que el epítopo es convexo. La antigenicidad también depende de la movilidad segmentaria, que se expresa en términos de factores de temperatura (valor B o factor de Debye-Waller). Este factor representa el desplazamiento del cuadrado de la media de cada átomo respecto a su posición promedio. Los segmentos más móviles de la superficie de una proteína, especialmente los extremos carboxi y amino-terminal, son los que contienen el mayor número de epítomos, ya que esta movilidad facilita los ajustes del ligando con el sitio combinante, aunque las partes largas y rígidas con poca movilidad también pueden ser antigénicas. Finalmente, aunque son las características topográficas de la superficie de la proteína las que determinan fundamentalmente la región que será inicialmente reconocida por el Ac, el que el epítopo esté constituido por moléculas hidrofílicas facilita su reconocimiento.

En términos generales, el epítopo está conformado por un grupo mínimo promedio de 15 a 22 aminoácidos y por un número similar de unidades de monosacáridos, en el caso de los Ag constituidos por polisacáridos. Su forma generalmente es irregular y abarca áreas no menores a 7 nm². Esta misma área puede ser reconocida desde diferentes ángulos, por lo que existen Ac denominados heterocíclicos, que se unen con mayor firmeza a otro epítopo distinto a aquel que le dio origen. Ahora bien, tal y como se señalará más adelante, el número de aminoácidos del epítopo que entra en contacto con el paratopo es de aproximadamente de 15 a 22 en las proteínas y de 5 a 10 en los polipéptidos; considerando que la superficie en la que queda incrustado dentro del paratopo es de 1.6 a 9 nm² (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características del epítopo y del paratopo, estructura sobre la que queda incrustado el epítopo.

Antígeno	
Epítopo	Paratopo
1. Continuo, secuencial o segmental	1.6-9 nm ²
2. Discontinuo, conformacional o topográfico	
~ 5-10 aminoácidos	
~ 15-22 monosacáridos	
7 nm ²	

Cuadro 3. La región determinante de complementariedad (CDR) está dada por la yuxtaposición de tres asas de la cadena ligera (L1-3) con tres de la cadena pesada (H1-3). Las asas L1 y L2 se codifican en los segmentos génicos V_L , las asas H1 y H2 en el segmento V_H , el asa L3 en la unión V_L-J_L y el asa H3 en la unión V_H-D, J_H . Todos los Ac utilizan las asas L3 y H3, que son indispensables para su contacto con el Ag, mientras que la L2 es solo indispensable cuando el Ac interactúa con grandes moléculas antigénicas.

Paratopo					
Sitio de unión con el epítipo CDR					
Cadenas ligeras L			Cadenas pesadas H		
	Aminoácidos	L.G.		Aminoácidos	L.G.
L1	10-17	V_L	H1	5-7	V_H
L2	7	V_L	H2	9-12	V_H
L3	7-11	V_L-J_L	H3	4-25	V_H-D-J_H

El complejo antígeno-anticuerpo

Cuando el paratopo de un Ac encuentra su epítipo en un Ag, se conforma el denominado complejo Ag-Ac mediante una interacción química que es específica, rápida, reversible y espontánea. La interacción Ag-Ac es bimolecular, sobre todo cuando esta se lleva a cabo con un hapteno, que es una estructura monovalente. Tomando en consideración la constante de Michaelis-Menten de la velocidad de reacción enzimática y la ley de acción de masas, el equilibrio ($K_e =$ constante de equilibrio) de esta interacción es igual a la velocidad de disociación del complejo Ag-Ac (K_2) entre la velocidad de formación de este (K_1), como podemos observar a continuación:

$$K_e = \frac{K_2}{K_1}$$

Ante estas circunstancias, la energía libre (δF) que requiere la reacción depende de la constante general del estado gaseoso (R), de la temperatura absoluta del medio en que se lleva a cabo la reacción (T) y del logaritmo natural (Ln) de la constante de equilibrio (K_e):

$$\delta F = (R)(T) (Ln K_e)$$

El sitio de combinación del paratopo está constituido por la yuxtaposición de seis asas que conectan a las tiras β del dominio variable de la inmunoglobulina (Ig): tres de la cadena ligera (L1, L2 y L3) y tres de la pesada (H1, H2 y H3). A esta yuxtaposición se le denomina región determinante de complementariedad (CDR, complementary determinant region). Las asas L1 y L2 son codificadas en la línea germinal de los segmentos génicos V_L ; las asas H1 y H2 en V_H ; el asa L3 en la unión V_L-J_L y el asa H3 en la unión V_H-D, J_H . La longitud de las CDR varía en distintos Ac, de hecho, algunos Ac utilizan solo cuatro de las seis asas hipervariables, considerando que las asas L3 y H3 son indispensables para su contacto con el Ag, mientras que la L2 es solo indispensable cuando el Ac interactúa con grandes moléculas antigénicas. La longitud de cada una de estas asas puede consultarse en el cuadro 3.

La mayor parte de los residuos de aminoácidos que contactan la superficie antigénica provienen de las cadenas pesadas, dado que los Ac que se unen a diferentes proteínas

presentan cadenas ligeras casi idénticas, y a pesar de que algunas cadenas pesadas pueden combinarse con diferentes cadenas ligeras, mantienen su capacidad de unión con el Ag. En realidad, es la magnitud de la CDR la que determina la forma del sitio combinante. Algunas forman bolsas cóncavas que pueden unirse exclusivamente a pequeños Ag como haptenos, péptidos, carbohidratos y ácidos nucleicos; mientras que otras pueden ser menos cóncavas y pueden incluso protruir, por lo que el epítipo queda prácticamente enterrado en ella o viceversa. La superficie en la que queda incluido el Ag alcanza un promedio de 1.6 a 9 nm² en general, mientras que el número de aminoácidos del epítipo que entran en contacto con el paratopo es aproximadamente de 15 a 22 en las proteínas y de 5 a 10 en los polipéptidos.

La interacción Ag-Ac se lleva a cabo mediante fuerzas de enlace cuya energía es igual a la inversa del cuadrado de la distancia entre dos moléculas. Este enlace puede establecerse mediante: a) fuerzas coulómbicas que utilizan la atracción de las cargas positivas de los grupos amonio sobre las cargas negativas de los grupos carboxilato, liberando una energía de enlace (EE) de 2 a 5 kcal por cada interacción; b) puentes de hidrógeno que se establecen entre proteínas o entre grupos amino, liberando una EE de 1 a 3 kcal por cada interacción; c) fuerzas de van der Wäals, que se presentan cuando el movimiento constante de los electrones de dos átomos adyacentes no polares los convierte en un dipolo con dos cargas opuestas equivalentes, produciendo una fuerza de atracción, que aunque débil, que adquiere importancia cuando los dos átomos se encuentran muy cercanos entre sí, liberando una EE de \approx 1 y 2 kcal por interacción, y d) interacciones hidrofóbicas, que dependen de la entropía que, al favorecer el desorden, permiten la reacción. La entropía representa la energía que no podemos aprovechar y es realmente una medida de desorden. Cuando se lleva a cabo la interacción entre el epítipo y el paratopo, gran cantidad de moléculas de agua son expulsadas de la interfase, facilitando la entropía fuera del sitio de contacto. Cada contacto liófilo, en términos generales, libera aproximadamente 21 moléculas de agua.

Reconocimiento del epítipo

El RCB reconoce epítipos tridimensionales que habitualmente protruyen sobre la superficie del Ag, uniéndose a la molécula nativa o a un fragmento tridimensional de su estructura; mientras que el RCT reconoce epítipos bidimensionales de secuencias de residuos de aminoácidos y no entra en contacto con la molécula nativa, sino que reacciona con un pequeño fragmento de su estructura, que ha sido previamente procesado en otra célula (célula procesadora de Ag) y que ahora le presenta en unión a una molécula del CMH.

En general y como señalábamos con anterioridad, las células B reconocen epítipos que se localizan sobre superficies antigénicas, mientras que los epítipos que reconocen las células T pueden haber sido extraídos por la célula procesadora de Ag de cualquier parte de la estructura. De manera que el epítipo que reconocen las células B es hidrofílico, móvil y discontinuo; y el de las células T es anfipático, no móvil y forma parte de la misma estructura molecular, es decir, es continuo. El epítipo de las células T es peptídico, mientras que el de las células B puede estar constituido por proteínas, carbohidratos, lípidos o incluso por ácidos nucleicos. Esta última característica hace posible que los haptenos unidos a la superficie de grandes moléculas sean reconocidos por los paratopos de las células B, e impide que sean procesados por las células procesadoras de Ag para ser presentados posteriormente a la célula T.

En concreto, el RCB reconoce exclusivamente a una pequeña protrusión o fracción de una gran estructura molecular; mientras que el RCT reconoce tanto al péptido como

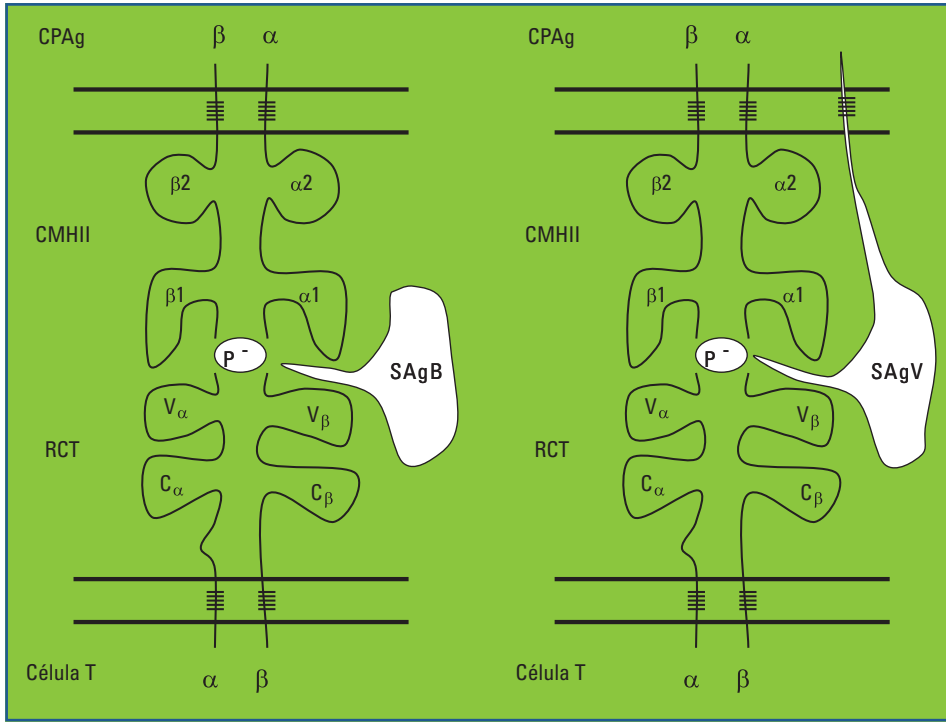


Figura 1. Los superantígenos provienen de bacterias o virus que activan a las células T sin unirse a receptores específicos. Presentan una gran afinidad por las moléculas clase II del CMH; de hecho, esta interacción se lleva a cabo por fuera de la unión peptídica, por lo que la molécula no tiene que ser procesada por células especializadas. Los superantígenos bacterianos (SAgB) se unen casi exclusivamente al dominio variable β (Vβ) del receptor de células T (RCT) y al dominio α1 de la molécula clase II del CMH que se localiza sobre la superficie de la célula presentadora de Ag (CPAg). El superantígeno viral, en cambio, interactúa con el dominio Vβ del RCT, con el dominio α1 de la molécula clase II del CMH y su estructura se enclava sobre la superficie de la CPAg.

a parte de la molécula del CMH a la cual se encuentra unido, ya que la secuencia de residuos de aminoácidos que conforman las tiras bidimensionales de la estructura antigénica no son más que un marcador unido a una molécula del CMH.

Superantígenos, adyuvantes e inmunoestimulantes

Los superantígenos son sustancias de origen bacteriano o viral que actúan activando a las células T sin unirse a receptores específicos, despertando una poderosa respuesta inmunitaria. Los de origen bacteriano son habitualmente exotoxinas, proteínas globulares solubles entre 25,000 y 80,000 Da resistentes a la digestión proteolítica y con una gran afinidad por las moléculas clase II del CMH; considerando que se asocian al HLA-DQ y al HLA-DR. La interacción entre el superantígeno y las moléculas clase II del CMH se lleva a cabo por fuera de la región de unión peptídica (*peptide-binding region*), por lo que la molécula no requiere ser procesada por células especializadas. De hecho, no reaccionan como péptidos sino como moléculas completas, como si se tratara de toda una proteína nativa (Fig. 1).

Los superantígenos bacterianos (S_{Ag}B) se unen casi exclusivamente al dominio variable β ($V\beta$) del RCT, ignorando por completo al dominio α (variable $V\alpha$). Simultáneamente, se unen al dominio a1 de la molécula clase II del CMH que se localiza sobre la superficie de la célula presentadora de Ag (CPAg). El superantígeno viral, en cambio, no solo interactúa con el dominio $V\beta$ del RCT y con el dominio a1 de la molécula clase II del CMH, sino que su estructura se enclava sobre la superficie de la CPAg.

Una vez que el superantígeno ha logrado formar un puente entre la parte $V\beta$ del RCT y la cadena a1 de la molécula clase II del CMH de la célula procesadora de Ag, se genera una señal que activa la proliferación masiva de la célula T. Mientras que el epítipo del RCT se une en 1:10⁴ o 1:10⁶ células, un superantígeno lo hace con el 40% de todos los linfocitos T circulantes, desencadenando la proliferación exagerada de estas células. Ante este estímulo, el organismo responde con la supresión masiva del sistema inmunitario, provocando la destrucción de las células T que han proliferado.

La magnitud de la respuesta inmunitaria también puede incrementarse en forma inespecífica mediante el uso de adyuvantes, sustancias que en combinación con un Ag inmunogénicamente débil y administrados de manera conjunta o por separado, potencian la respuesta inmunológica. De tal forma que los adyuvantes: a) estimulan la migración de células al sitio de ingreso del Ag, facilitando la interacción Ag-célula; b) prolongan la exposición y degradación del Ag, al atrapararlo dentro de su estructura y liberarlo lentamente por largos periodos de tiempo; c) incrementan la dispersión del Ag hacia el nódulo linfático y el bazo; d) ejercen un efecto mitogénico inespecífico sobre los linfocitos; e) estimulan la liberación inespecífica de linfocinas; f) incrementan el número de contactos entre células T, B y macrófagos, y g) facilitan el equilibrio entre tolerancia e inmunidad, inclinando la balanza hacia esta última. Los inmunoestimulantes, en contraste, son sustancias que sin requerir de la presencia de un Ag específico, magnifican en forma general y transitoria la respuesta inmunitaria.

Células del sistema inmunitario en el sistema nervioso central

Sin lugar a dudas, la función que desarrollan las células T y B dentro del SNC es imprescindible para mantener la integridad estructural neuronal. Sin embargo, la microglía, las células NK y las CD representan a un importante grupo celular especializado que también contribuye con esta función. Sus características específicas desde el punto de vista inmunológico se abordarán a continuación.

Microglía

La función de la neuroglía es tan extensa que abarca desde el soporte mecánico de las neuronas, la producción de mielina y la composición química del líquido cefalorraquídeo (LCR), hasta la formación de cicatrices y la defensa de la integridad del SNC ante agentes agresores como virus, bacterias y otros Ag. De toda la gama de células que conforman este gran sistema, corresponde a la microglía ejercer la función de macrófagos dentro del SNC; de hecho, la microglía representa a las células primarias inmunocompetentes que defienden a este tejido no solo en contra de agentes nocivos externos, sino de tumores y de productos de restitución celular. La microglía, a pesar de poseer muchas de las características de los macrófagos periféricos, difiere de ellos tanto desde el punto de vista

electrofisiológico como bioquímico. En estado de reposo, las células de microglía aparecen con ramificaciones protoplasmáticas denominadas pseudopodios, los que le confieren cierta semejanza con las CD. Cuando se activan, adquieren forma ameboida, característica de las células fagocíticas e inician procesos de síntesis proteica por medio de los que producen diversos mediadores neurotóxicos. Como toda célula inmunocompetente, la microglía puede recibir los mensajes que transmiten sustancias tales como el factor activador de las plaquetas, la interleucina 8 (IL-8), la anafilotoxina de C5a y otros, desencadenando la producción de factores quimiotácticos que magnifican la reacción. Estas células son fuente productora de citocinas como IL-1 α , IL-1 β y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), todos ellos con capacidad mitogénica sobre los astrocitos; de la misma forma, los astrocitos son capaces de producir IL-3, que es a su vez mitogénica sobre otros astrocitos. Tanto las células de la glía como los mismos astrocitos producen factor transformante del crecimiento-b1 (TGF-b1), que se relaciona con la reparación de las heridas, así como con la formación de cicatrices. El TGF-b1 es un regulador negativo de la diferenciación de la microglía, deprime la producción de superóxidos y regula la producción del TNF- α .

Por otro lado, las células de microglía pueden almacenar y posteriormente liberar factor de crecimiento neuronal, que ha sido previamente sintetizado y secretado por los astrocitos estimulados por la acción de la IL-6. Este factor, así como la IL-6 y el factor neurotrófico ciliar (CNTF), activan a su vez a la microglía y a los astrocitos, por lo que además de interactuar como factores tróficos, desencadenan la fase aguda de la respuesta proteica cuando el tejido cerebral se lesiona. Las células de microglía son, además, la principal fuente productora de citocinas proinflamatorias como IL-1 α , IL-1 β y el TNF- α dentro del SNC.

Células asesinas naturales

La morfología de las NK es semejante a la de los grandes linfocitos granulares. Su función es la de reconocer y destruir a las células que han sido infectadas por virus. Al parecer, detectan la presencia de grandes glucoproteínas que expresan las células invadidas por el genoma viral, adhiriéndose a ellas mediante el sistema de lectinas. Una vez activada, la célula NK distribuye sus gránulos entre el núcleo y el extremo de su membrana que entra en contacto con la célula blanco, liberando su contenido al espacio virtual que se localiza entre las membranas de ambas células.

Una de las sustancias liberadas es la perforina, cuya estructura es muy similar a la proteína del complemento C9 del complejo de ataque a la membrana, solo que esta no proviene de la activación de una cascada enzimática, sino de su interacción con el Ca⁺⁺. La perforina se inserta en la membrana de la célula blanco y a través de un dominio central anfipático se une a la fosfatidilcolina polimerizando su estructura para constituir un tubo transmembranal de boca anular de unos 16 nm de diámetro. No obstante la severidad de la lesión que provoca la perforina, las células blanco no son destruidas mediante este mecanismo, sino por medio de un proceso de apoptosis que también desencadenan las células NK. Después de la acción de la perforina, una endonucleasa dependiente del Ca⁺⁺ y ATP ionizado fragmentan al núcleo al hidrolizar fragmentos de ADN vulnerable entre los nucleosomas, lo que produce fragmentos de 200 kb. Además, a través del orificio provocado por la perforina, las células NK vierten al interior de la célula blanco sustancias como el factor de necrosis tumoral- β (TNF- β) y gránuloenzimas que actúan como

factores citotóxicos. La granuloenzima B, por ejemplo, activa a la enzima convertidora de la IL-1 β endógena, la cual actúa como proteasa, degradando otras moléculas como la polimerasa reparadora de la ADP-ribosa. La célula NK a su vez, se protege de su propia agresión mediante proteoglicanos con carga negativa resistentes a la actividad proteolítica. Las células NK son también capaces de activar al ligando Fas en la célula efectora, desencadenando apoptosis.

La función de las células NK se incrementa de 20 a 100 veces cuando en el proceso intervienen el interferón- α (IFN- α), el interferón- β (IFN- β) y la IL-12. La acción conjunta entre el IFN- α y la IL-12 permite que las células NK secreten interferón- γ (IFN- γ), el cual es esencial en el control de los procesos infecciosos antes de que las células T hayan sido activadas. Las células NK presentan dos diferentes tipos de receptores sobre su superficie: a) los receptores promotores de la actividad destructiva de las células NK (NKR-P1), que pertenecen al grupo de las lectinas tipo C y tienen como función la de reconocer a las estructuras carbohidricas de la superficie del Ag, y b) el receptor inhibidor de la actividad destructiva (KIR, *killer inhibitor receptor*), el cual corresponde al grupo de las inmunoglobulinas p58 y p70, que al reconocer sobre la superficie del Ag a las moléculas clase I del CMH, inhiben la actividad de las células NK.

Las células infectadas por virus se vuelven susceptibles a la destrucción por las células NK mediante distintos mecanismos: a) algunos virus al inhibir la síntesis proteica de la célula que han invadido impiden la producción de moléculas clase I del CMH que han sido previamente estimuladas por la acción del IFN, facilitando con ello la activación del NKR-P1; b) otros virus alteran la estructura o evitan la migración de las moléculas clase I del CMH a la superficie celular, lo que impide que los linfocitos T CD8 reconozcan a la célula infectada, pero facilita la actividad de las células NK, y c) la partícula viral altera la composición carbohidrica de la superficie de la célula infectada, permitiendo el reconocimiento de dominios por parte del NKR-P1.

Células dendríticas

Las CD son células especializadas que derivan de la médula ósea, a través de una línea generacional distinta a la de las células T y que en forma característica no responden a los mitógenos generados ni por estas células ni por las células B. Están constituidas por procesos retráctiles que continuamente cambian de forma, como si se tratara de pseudópodos, poseen escasos lisosomas y carecen de receptores Fc. Capturan al Ag en su sitio de entrada en los tejidos periféricos no linfoides y migran posteriormente a los sitios en donde se localizan las células T dentro del tejido linfoide, para realizar la presentación del Ag. Es precisamente por esta función y por su capacidad para promover reacciones de activación que a estas células, al igual que a los macrófagos y a las células B, se las denomina células profesionales presentadoras de Ag. De todas ellas, al parecer las CD son las más importantes, ya que juegan un papel determinante en el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa. Están relacionadas con las células de Langerhans en los epitelios y con las células interdigitantes de las áreas linfoides de las células T. En concreto, las CD se caracterizan por: a) su forma y movilidad inusual; b) carecer de marcadores específicos para macrófagos y linfocitos, como los receptores Fc; c) expresar sobre su superficie grandes cantidades de moléculas clase II del CMH y moléculas coestimuladoras, y d) ser potentes estimulantes de las células T.

Las CD maduran gracias a la acción del TNF- α y del ligando CD40, provocando la migración de las proteínas del CMH II y de otras moléculas coestimuladoras (CD40, CD54, CD58 y CD80) a la superficie celular, lo que facilita la presentación del Ag. Es también una característica de estas células el producir proteínas de control de la transcripción de la familia del NF- κ B, así como grandes cantidades de IL-12, tomando en consideración que son resistentes a la actividad supresora provocada por la IL-10.

Moléculas efectoras del sistema inmunitario en el sistema nervioso central

Aunque los mecanismos de comunicación de las células del sistema nervioso, como la neurotransmisión sináptica y las señales paracrinas de las neurotrofinas, son altamente especializados y exclusivos de este tejido, existe otro tipo de comunicación intercelular que no pertenece de manera particular a este tejido. Se trata de las citoxinas y de las citocinas, proteínas que son secretadas por distintas células para transmitir señales de comunicación, al interactuar con receptores específicos que se localizan sobre la misma célula que las produjo (función autocrina) o sobre células distintas (función paracrina). Las citoxinas son sintetizadas y liberadas por los linfocitos T CD8; mientras que las citocinas (factores de movilidad celular) y las proteínas asociadas de membrana son sintetizadas también por las células T para regular en cierta forma la función de los linfocitos T CD4. Se trata de una gran familia de proteínas que al ser secretadas por diversas células influyen la actividad biológica del sistema inmunitario (IL) y la citotoxicidad tumoral, y además pueden promover la inhibición de la replicación viral o del mismo crecimiento celular (IFN). El término interleucina se refiere a las citocinas que son producidas por los leucocitos y que actúan generalmente en otros leucocitos, aunque no siempre es así; por ejemplo, la IL-1 y la IL-6, como se verá más adelante, son producidas tanto en leucocitos como en otros sistemas celulares e interactúan no solo con los leucocitos, sino con células diferentes (Cuadro 4).

La mayor parte de las citocinas corresponden al tipo I, que se caracteriza por compartir una estructura constituida por cuatro hélices α que se corresponden con receptores de características similares. Las dos primeras hélices se conectan en sentido ascendente mediante un asa de aminoácidos, mientras que las últimas dos lo hacen en sentido descendente. Las citocinas tipo I se agrupan además en citocinas de cadena corta (IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos [GM-CSF] entre otros) y citocinas de cadena larga (IL-6, IL-11 y el factor inhibidor de leucemia [LIF], entre otros). Las citocinas tipo II, por otro lado, corresponden todas ellas a mediadores intercelulares cuya función principal consiste en promover procesos inflamatorios. Se trata de la IL-1, IL-16, IL-17, la familia del TNF, las quimiocinas y el TGF- β .

Las moléculas efectoras asociadas de membrana pertenecen a la familia proteica del TNF y se caracterizan por poseer una estructura homotrimérica cuyas señales son decodificadas por los receptores TNFR I y II. Cuando las células T_H1 y T_H2 , así como las células T citotóxicas (CD8) son estimuladas, además de producir TNF- α y β , producen el ligando CD40, que se encarga de desencadenar sobre un receptor específico, la activación de los macrófagos y de las células B. Por otro lado, el ligando CD95L o ligando Fas, que pertenece a la familia de las proteínas asociadas de membrana y que se expresa en las

Cuadro 4. Características funcionales de las moléculas efectoras.

<p>A. TNF-α</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos 	<p>TNF-β</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos - Neutrófilos <p>Inhibe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos B <p>Destruye</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos T - Fibroblastos - Células tumorales 	<p>IFN-γ</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos - Linfocitos B - Células NK <p>Destruye</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos T <p>Produce</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgG2a - CMH I y II - Actividad antiviral 	<p>GM-CSF</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Granulocitos - Macrófagos - Células dendríticas - Linfocitos B <p>Inhibe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos T 	
<p>B. IL-1α, IL-1 β</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos - Linfocitos T - Ganancia de calor 	<p>IL-2</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos B - Linfocitos T - Células NK - Síntesis de cadenas J 	<p>IL-3</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Células troncales - Células hematopoyéticas 	<p>IL-4</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mastocitos - Linfocitos B - Linfocitos T <p>Produce</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgG1 - IgE - MIIMHC 	<p>IL-5</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eosinófilos - Linfocitos B <p>Produce</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgG2a
<p>C. IL-6</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos B - Linfocitos T - Fase aguda de la respuesta proteica 	<p>IL-8</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos <p>Factor quimiotáctico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos - Linfocitos T <p>TGF-β1</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos <p>Inhibe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos B - Macrófagos 	<p>IL-10</p> <p>Co-activador</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mastocitos <p>Produce</p> <ul style="list-style-type: none"> - CMH II <p>Inhibe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liberación citocinas - Activación T_{H1} 	<p>IL-12</p> <p>Activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Células NK - Diferenciación de LT-CD4 en T_{H1} 	

CMH II: moléculas clase II del CMH; GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos; IFN- γ : interferón- γ ; NK: asesinas naturales; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α ; TNF- β : factor de necrosis tumoral- β

células CD8, también puede desencadenar la muerte de las células blanco que poseen sobre su superficie al receptor de Fas (CD95), mediante mecanismos de apoptosis. Por otro lado, el IFN- γ , la principal citocina liberada por las células CD8, además de activar a los macrófagos, detiene la replicación viral o bien elimina a la partícula viral de las células infectadas sin destruirlas.

En términos generales, las células T citotóxicas o CD8 que reconocen al Ag procesado que le presenta el CMH clase I producen perforina, graneloenzimas y ligando Fas, además de IFN- γ , TNF- α y TNF- β ; mientras que las células T cooperadoras o CD4 que reconocen al Ag procesado que le presenta el CMH clase II producen, de acuerdo a la subclase de célula de que se trate: a) T_H1; IFN γ , GM-CSF, TNF- α , ligando de CD40 y ligando Fas, así como IL-3, TNF- β e IL-2, y b) T_H2; IL-4, IL-5, ligando de CD40, IL-3, GM-CSF, IL-10 y TGF- β . A continuación se resumen las principales características de algunos de estos factores de comunicación celular:

- El IFN- γ activa a macrófagos y células NK, estimula la diferenciación de las células B, incrementa la producción de las moléculas clase I y II del CMH y la síntesis de IgG2a, ejerce actividad antiviral y destruye a las células T.
- El TNF- β activa a macrófagos y a neutrófilos, pero inhibe a las células B y destruye a fibroblastos, a células T y a células tumorales.
- El TNF- α activa a los macrófagos.
- El GM-CSF incrementa la producción de granulocitos, macrófagos y CD, activa a macrófagos, estimula la diferenciación de las células B e inhibe el crecimiento de las células T.
- La IL-1 α y la IL-1 β se producen en las células epiteliales y los macrófagos. Activan la función de las células T y la de los mismos macrófagos y activan los mecanismos de ganancia de calor produciendo fiebre. Mientras que la IL-1 RA, que es también producida por los macrófagos, actúa como un antagonista de la IL-1.
- La IL-2 estimula el crecimiento de las células B, de las células T y de las células NK; además, desencadena la síntesis de las cadenas J. Entre tanto, a la IL-3 se la considera como un factor de crecimiento de las células hematopoyéticas progenitoras.
- La IL-4 estimula el crecimiento de mastocitos y de células T y B, activa a las células B, e incrementa la síntesis de IgG1, IgE y de la molécula clase II del CMH.
- La IL-5 incrementa la producción y diferenciación de eosinófilos, facilita la diferenciación de las células B y estimula la síntesis de IgA.
- La IL-6 se produce en las células T y los macrófagos. Estimula el crecimiento y diferenciación de las células T y B, e interviene en los procesos de la fase aguda de la producción proteica.
- La IL-8 se produce en los macrófagos y actúa como factor quimiotáctico de neutrófilos y de células T.
- La IL-10 coestimula el crecimiento de mastocitos, incrementa la síntesis de moléculas clase II del CMH, inhibe la liberación de citocinas e inhibe la actividad T_H1.
- La IL-12 se produce en las células B y en los macrófagos y tiene como función activar a las células NK e inducir la diferenciación de las células T CD4 en células T_H1.
- El TGF- β activa a los neutrófilos e inhibe el crecimiento de las células B y la activación de los macrófagos.

Una vez que las citocinas se han unido a su receptor específico, desencadenan la activación de genes a través de los sistemas de Janus-cinasa (Jak) y señales de transducción

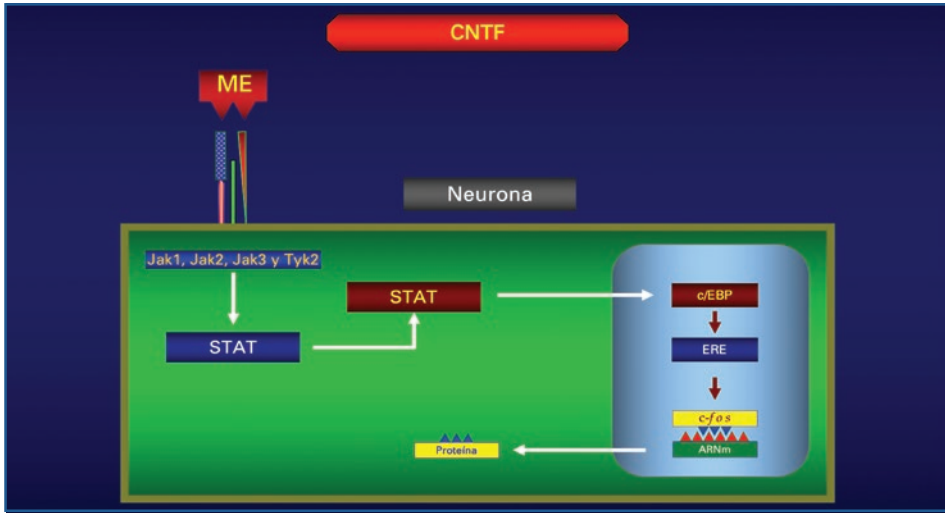


Figura 2. Los cuatro diferentes tipos de Jak conservan la secuencia de siete diferentes regiones, de la JH1 a la JH7, lo que les permite ofrecer un dominio catalítico con función de tirosincinasa (JH1) y simultáneamente un dominio con función de pseudocinasa (JH7). STAT: señales de transducción activadoras de la transcripción proteica. ARNm: ácido ribonucleico mensajero; c/EBP: proteína facilitadora de la unión del AMPc; CNTF: factor neurotrófico ciliar; ERE: elemento facilitador de la respuesta; ME: molécula efectora.

activadoras de la transcripción proteica (STAT, *signals transduction activator transcription proteins*). El sistema de las Jak está constituido por la Jak1, la Jak2, la Jak3 y la Tyk2, que al ser activadas por la unión de la citocina a su receptor específico fosforilan a las STAT, permitiendo que estas a su vez ejerzan su función como proteínas reguladoras de los genes. Una vez que una de las proteínas de las STAT ha sido fosforilada, forma un complejo con más STAT y con otras proteínas citoplasmáticas no relacionadas. Este complejo, al entrar al núcleo de la célula, se une a secuencias específicas de ADN, activando a diversos genes, dependiendo del tipo de STAT que ha sido fosforilado. Estos procesos de señalización son regulados o contrarrestados mediante proteinfosfatasas intracelulares.

Las Jak son cadenas polipeptídicas de aproximadamente 1,150 aminoácidos y 116 a 140 kDa. Los cuatro diferentes tipos de Jak conservan la secuencia de siete diferentes regiones, de la JH1 a la JH7, lo que les permite ofrecer un dominio catalítico con función de tirosincinasa (JH1) y simultáneamente un dominio con función de pseudocinasa (JH7). Es precisamente por esta característica, la de poseer dos diferentes caras, que han sido denominadas Jak, es decir, cinasas de Juno, el Dios mitológico Romano que presentaba dos caras diferentes (Fig. 2).

Una vez que la citocina se ha unido a un receptor específico induce la dimerización o una superior oligomerización de su propio receptor, permitiendo la yuxtaposición de las Jak, lo que desencadena su autofosforilación o transfosforilación. Este proceso de fosforilación cruzada amplifica la función catalítica sobre la actividad basal característica de la enzima. Al menos una Jak es activada por cada citocina que se une a su receptor, pero existen citocinas capaces de activar dos y hasta tres Jak, aunque jamás, en forma simultánea, a cuatro Jak. De tal forma que todas las citocinas que comparten como molécula de transducción de la señal a la proteína gp130 pueden activar de manera indiferente o en

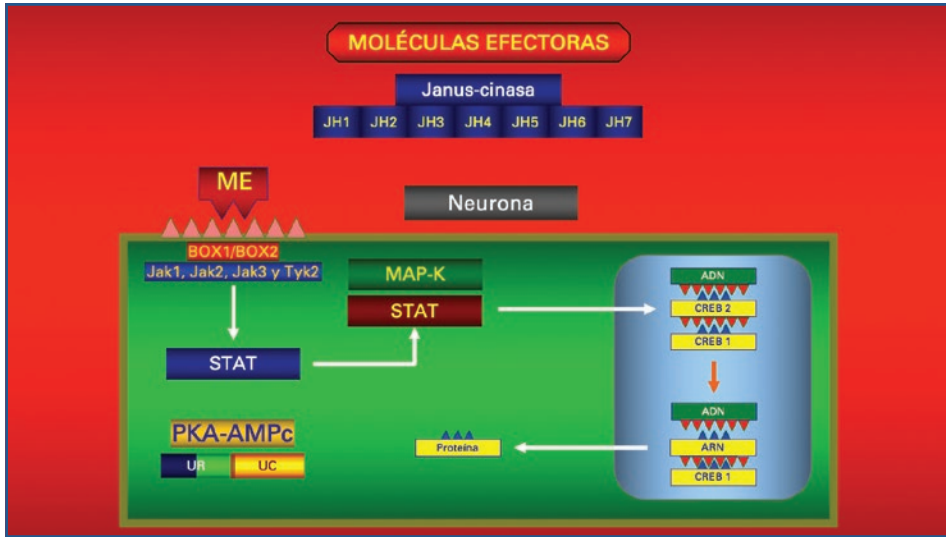


Figura 3. Todas las citocinas que comparten como molécula de transducción de la señal a la proteína gp130 pueden activar de manera indiferente o en forma simultánea a Jak1, Jak2 o a Tyk2. Las Jak requieren de una región N-terminal para unirse a los dominios citoplasmáticos de las regiones Box 1/Box 2 próximos a la membrana. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; CREB: proteína de unión del elemento de respuesta del AMPc; MAPK: proteincinasas activadas por mitógenos; ME: molécula efectora; PKA-AMPC: proteína cinasa A-AMP cíclico dependiente; STAT: señales de transducción activadoras de la transcripción proteica; UC: unidad catalítica; UR: unidad reguladora.

forma simultánea a Jak1, Jak2 o a Tyk2. Las Jak requieren de una región N-terminal para unirse a los dominios citoplasmáticos de las regiones Box 1/Box 2 próximos a la membrana. Debido a que la región Box 1 es rica en serina, la región N-terminal de la Jak debe de estar conformada por un grupo SH3 (Fig. 3).

El sustrato específico de las Jak son las STAT, factores proteicos de la transcripción que se encuentran en el citosol en estado de latencia y que una vez que han sido activados se translocan al núcleo. Se han descrito siete diferentes STAT: Stat1, Stat2, Stat3, Stat4, Stat5a, Stat5b y Stat6, preservando entre todos ellos una gran homología, sobre todo entre Stat5a y Stat5b, que son idénticos en el 91% de sus aminoácidos. Estas proteínas se dividen en dos grupos, las que están constituidas por una cadena hasta de 850 aminoácidos (Stat2 y Stat6) y las que contienen entre 750 y 800 aminoácidos (Stat1, Stat3, Stat4, Stat5a y Stat5b). Las STAT actúan como dímeros y heterodímeros, de tal forma que Stat1 se une a Stat2 o a Stat3 y Stat5a a Stat5b, lo que incrementa el número y especificidad de la señal por transmitir. Las tirosincinasas se unen y fosforilan a las STAT provocando su dimerización y translocación al núcleo, y se unen posteriormente a secuencias de ADN mediante un dominio específico que les permite activar a distintos genes. De hecho, el que las STAT contengan un dominio SH2 y presenten un residuo de tirosina en su región N-terminal les garantiza no solo su proximidad al receptor, sino su dimerización.

La fosforilación de las STAT se puede llevar a cabo en el residuo de serina 727, el cual simula los sitios de reconocimiento de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK),

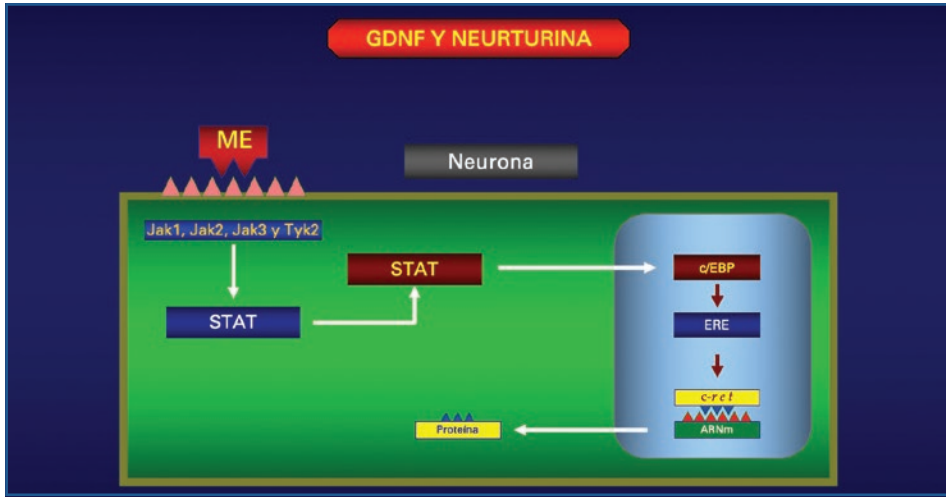


Figura 4. El substrato específico de las Jak son las STAT, factores proteicos de la transcripción, que se encuentran en el citosol en estado de latencia y que una vez que han sido activadas se translocan al núcleo. ARNm: ácido ribonucleico mensajero; c/EBP: cAMP-*enhancing binding protein*; ERE: *enhancing response element*; GDNF: factor neurotrófico derivado de la glía; ME: molécula efectora; STAT: señales de transducción activadoras de la transcripción proteica.

elementos indispensables para la inducción de la expresión genética. Al parecer, la interacción entre los dímeros de las STAT y el ADN requiere de la presencia de proteínas de unión. Por ejemplo, el dímero Stat1-Stat2 necesita formar el complejo Stat1-Stat2-p48 para poder interactuar con el ADN; de la misma forma, Stat1 debe interactuar con Sp1 para poder activar la transcripción del gen que codifica a la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Por otro lado, el complejo Stat1-Stat2, al parecer, interactúa con la proteína de unión del elemento de respuesta del AMPc (CREB) y con la proteína p300, al reaccionar la región N-terminal de Stat1 con CREB y la región C-terminal de Stat1 con la región E1A del elemento de respuesta dependiente del AMPc. Es en esta forma como se desarrolla el mecanismo por el que las STAT se translocan al núcleo y se unen a regiones regulatorias de los genes, induciendo la transcripción (Fig. 4).

De los factores efectores inmunológicos producidos dentro del SNC y que se han caracterizado tanto desde el punto de vista estructural como funcional, destacan además de los mencionados con anterioridad los que se exponen a continuación.

Factor neurotrófico ciliar

El CNTF, perteneciente a la familia de las citocinas neuropoyéticas, se describió inicialmente como un elemento de preservación de las neuronas en cultivo, provenientes de los ganglios ciliares parasimpáticos. El CNTF se sintetiza en las células de Schwann de los nervios periféricos y actúa sobre receptores específicos que expresan ciertos grupos neuronales dentro del SNC. Este factor, además de promover la supervivencia de los cultivos de neuronas de los ganglios ciliares parasimpáticos, también lo hace con los cultivos de neuronas provenientes del hipocampo y con neuronas motoras, además de facilitar in

vivo la diferenciación de neuronas motoras, colinérgicas y simpáticas, y de inducir a las células precursoras neurales de los astrocitos. Otros miembros de la familia de citocinas neuropoyéticas son el LIF, la oncostatina M y la cardiotrofina-1. De estos factores, el LIF además de tener funciones similares a las del CNTF comparte las mismas subunidades receptoras. El receptor del LIF está constituido por dos diferentes subunidades transmembrana, la gp130 y la subunidad β del receptor del LIF (LIFR β) que se asocian a la tirosincinasa de la familia de las jakcinasas (Jak/Tyk) o tirosincinasas de la familia Janus, que tienen como función transducir las señales de la membrana al núcleo. De tal forma que cuando el LIF se une a su receptor, sus subunidades inician la transducción de la señal, al activar a tirosincinasas de la familia Jak. La subunidad α del receptor del CNTF (CNTFR α), la subunidad gp130 y la LIFR β conforman el receptor tripartito del CNTF, lo que explica por qué el LIF, al actuar sobre los receptores del CNTF en las neuronas, remeda la función del CNTF. Al parecer, el CNTF preserva la función de las motoneuronas después de una lesión traumática del SNC, mientras que el LIF contribuye a reforzar esta función, al inducir la actividad genética neuronal. De hecho, los ratones transgénicos carentes del LIFR β o de CNTFR α mueren al nacimiento con una pérdida significativa de motoneuronas.

Factor neurotrófico derivado de la glía y neurturina

El factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y la neurturina pertenecen a la familia de los TGF- β y forman parte de una compleja mezcla de proteínas secretadas por células no neuronales en desarrollo. Las neuronas y las células gliales reactivas en desarrollo expresan las subclases de los TGF- β 2 y TGF- β 3, mejorando la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas; de la misma forma, al parecer el GDNF protege el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado y a las neuronas de modelos biológicos de enfermedad de Parkinson. El GDNF no solo contribuye a la preservación de estos grupos neuronales, sino que se ha demostrado que contribuye con su maduración y desarrollo tanto in vitro como in vivo. Los nervios periféricos en desarrollo, las células de músculo esquelético y poblaciones periféricas de neuronas tanto sensitivas como autonómicas, contienen ARN mensajero de GDNF, cuya expresión está regulada por secreciones neuronales. Los ratones transgénicos que carecen de GDNF presentan agenesia renal y reducción significativa en el número de neuronas sensitivas intracraneales y de los ganglios simpáticos. El receptor del GDNF y de la neurturina parece corresponder a una proteína α que cuando se asocia a una subunidad β desencadena la actividad de dímeros del protooncogén c-ret, traduciendo en esta forma sus señales.

Factores de crecimiento fibroblástico

Varios de los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), sobre todo el FGF-1, el FGF-2 y el FGF-3, se expresan dentro del SNC. Cuentan con múltiples receptores mediados por tirosincinasas. Se unen al mismo sitio al que se une el heparán sulfato en la matriz extracelular, lo que les permite incrementar la concentración de diversos factores que contribuyen a magnificar la respuesta celular. Contribuyen además a promover la diferenciación y preservación de diversos grupos neuronales, como si se tratara de verdaderos factores de protección de heridas dentro del SNC.

Respuesta proteica de la fase aguda

Después de una lesión cerebral, las citocinas liberadas por el sistema fagocítico mononuclear pueden contribuir con la aparición de fenómenos que el huésped utiliza en su defensa. Tal es el caso del TNF- α , la IL-1 y la IL-6, que como pirógenos endógenos inducen mecanismos de ganancia de calor y con ello producen fiebre. Esta cascada de eventos parece depender de la actividad de la IL-1 β y del TNF- α , sustancias que al activar astrocitos, microglía y neuronas, promueven la secreción de IL-6 que desencadena la producción de las proteínas de fase aguda tanto 1 (proteína C reactiva, C3, glucoproteína ácida- α 1, haptoglobulina y amiloide sérico) como 2 (α 2-macroglobulina, α 1-antitripsina, fibronectina, fibrinógeno, contrapsinas [pentaxina] y la α 1-antiquimotripsina). La proteína C reactiva, por ejemplo, se une a la parte de fosforilcolina que forma parte de la pared de algunos Ag tanto bacterianos como micóticos, cuya superficie está constituida por lipopolisacáridos (LPL), opsonificándolos y activando la cascada del complemento al unirse mediante otro sitio a la parte colágeno-símil de C1q.

La proteína que une a manosa es otra de las proteínas cuya síntesis se incrementa durante la fase aguda. Se trata de una de las lectinas dependientes del Ca⁺⁺ del grupo de las colectinas, la cual contiene sitios de reconocimiento y unión con la manosa, carbohidrato que cubre la superficie de muchos y muy diversos Ag. Esta unión, además de actuar como opsonificante, posee actividad proteolítica sobre C4 y C2, activando la cascada del complemento, lo cual, como veremos en el próximo capítulo, hace mediante la denominada vía de la lectina. La presencia de IL-6 es tan importante en la modulación de la fase aguda durante eventos tales como los desencadenados por enfermedad vascular cerebral, que se ha demostrado que la concentración de IL-6 en el LCR es directamente proporcional al tamaño del infarto cerebral. Se ha demostrado también, en lesiones cerebrales tanto traumáticas como tóxicas e infecciosas, que la aparición de IL-1 β y del TNF- α , precede a la de la IL-6. De hecho, la IL-1 β y la citocina secundaria IL-6 pueden actuar por separado o en forma sinérgica, incrementando la magnitud de la respuesta inflamatoria, la cual puede culminar con la lisis del tejido. Esta compleja cascada de eventos bioquímicos concluye con el depósito de otros reactantes de la fase aguda como son la sustancia amiloide, la α 1-antitripsina, la fibronectina, el fibrinógeno, la α 1-antiquimotripsina y la apoproteína E (Apo-E).

En concreto, durante los primeros días del evento fisiopatológico, la respuesta de la fase aguda contribuye al menos con dos proteínas esenciales, la proteína C reactiva y la proteína que une a manosa, las que actúan como Ac que sin presentar diversidad estructural, se unen a multitud de Ag en respuesta al estímulo desencadenado por la IL-1 β y el TNF- α . El evento final consiste en la producción de leucocitosis provocada por los estímulos quimiotácticos que se forman durante la reacción, en un intento del organismo por controlar el evento patológico desencadenante, mientras se arma la respuesta inmunitaria adaptativa.

Algunos de los reactantes de la fase aguda corresponden a las proteínas denominadas «chaperonas», que transportan pre-promoléculas proteicas de hormonas y parahormonas (ligandos) hasta su sitio de acción o de secreción, como es el caso del pre-profactor natriurético auricular, la pre-prohormona paratiroidea y otros. Cuando la síntesis de estas moléculas persiste, se convierten en nocivas, lo que permite, por ejemplo, el depósito de sustancia amiloide entre los tejidos, por lo que se han denominado moléculas chaperonas patológicas. Dos de estas moléculas chaperonas patológicas dentro del SNC son la Apo-E y la α -2-macroglobulina (α -2-M) que transportan factores de crecimiento y proteasas. La

Apo-E, que interviene en el reconocimiento de las lipoproteínas de alta y baja densidad por sus receptores específicos (receptores E y B100/E) como se mencionó en el capítulo 3, es sintetizada por astrocitos y células de microglía, y se relaciona en forma patológica con el depósito de amiloide en el SNC. La α -2-M, en cambio, también es producida por los astrocitos, pero cuando se encuentra en exceso, interfiere con el funcionamiento de los receptores B100/E que se localizan sobre la superficie celular, interfiriendo con los mecanismos de nutrición neuronal y con la supervivencia de este tejido. Finalmente, el incremento en el medio de IL-1 β desencadena la proliferación de astrocitos y con ello la liberación de endotelina A, substancia que al interactuar con sus receptores específicos provoca un severo efecto de vasoconstricción y fenómenos tóxicos sobre las células de microglía, característicos de los síndromes de reperfusión.

Bibliografía

- Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37:13-25.
- Adams EJ, Chien YH, Garcia KC. Structure of a g δ T cell receptor in complex with the nonclassical MHC T22. *Science.* 2005;308:209-10.
- Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FM. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nature Neurosci.* 2011;14:1142-9.
- Androlewicz MJ, Cresswell P. Human transporters associated with antigen processing a promiscuous peptide-binding site. *Immunity.* 1994;1:7-14.
- Antel J, Birnbaum G, Hartung HP. *Clinical neuroimmunology.* England: Blackwell Science; 1998.
- Arnold JN, Wormald MR, Suter DM, Radcliffe CM, Harvey DJ, Dwek RA, et al. Human serum IgM glycosylation: identification of glycoforms that can bind to mannan-binding lectin. *J Biol Chem.* 2005;280:29080-7.
- Arumugam TV, Tang SC, Lathia JD, Cheng A, Mughal MR, Chigurupati S, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:14104-9.
- Basta M. Ambivalent effect of immunoglobulins on the complement system: Activation versus inhibition. *Molecular Immunol.* 2008;45:4073-9.
- Beskina O, Miller A, Mazzocco-Spezia A, Pulina MV, Colovina VA. Mechanisms of interleukin-1-beta-induced Ca²⁺ signals in mouse cortical astrocytes: roles of store- and receptor-operated Ca²⁺ entry. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293:C1103-11.
- Bonneville M, Scotet E. Human V γ 9V δ 2 T cells: promising new leads for immunotherapy of infections and tumors. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:1-18.
- Boudinot P, Marriotti-Ferrandiz ME, Du Pasquier L, Benmansour A, Cazenave PA, Six A. New perspectives for large-scale repertoire analysis of immune receptors. *Mol Immunol.* 2008;45:237-45.
- Braden BC, Poljak RJ. Structural features of the reaction between antibodies and protein antigens. *FASEB J.* 1995;9:9-16.
- Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge in the hinge? *Immunol Today.* 1995;16:85-90.
- Chan HW, Miller JS, Moore MB, Lutz CT. Epigenetic control of high homologous killer immunoglobulin-like receptor gene alleles. *J Immunol.* 2005;175:5966-74.
- Christensen C, Lauridsen JB, Berezin V, Bock E, Kiselyov VV. The neural cell adhesion molecule binds to fibroblast growth factor receptor 2. *FEBS Lett.* 2006;580:3386-90.
- Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin-1 β in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(1):34-42.
- Clynes R, Ravetch J. Cytotoxic antibodies trigger inflammation through Fc receptors. *Immunity.* 1995;3:21-6.
- Crossin KL, Krush LA. Cellular signaling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Dev Dyn.* 2000;218:260-79.
- Dailey L, Ambrosetti D, Mansukhani A, Basilico C. Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:233-47.
- Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barnes BA. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature.* 2010;468:562-6.
- Davies DR, Padlan EA, Sheriff S. Antigen-antibody complexes. *Annu Rev Biochem.* 1990;59:439-73.
- Dikopoulos N, Bertoletti A, Kroger A, Hauser H, Schimpbeck R, Reimann J. Type I IFN negatively regulates CD8+ T cell responses through IL-10-producing CD4+ T regulatory 1 cells. *J Immunol.* 2005;174:99-109.
- Doherty P, Walsh FS. CAM-FGF receptor interactions: a model of axonal growth. *Mol Cell Neurosci.* 1996;8:99-111.
- Domeniconi M, Hempstead BL, Chao MB. Pro-NGF secreted by astrocytes promotes motor neuron cell death. *Mol Cell Neurosci.* 2007;34:271-9.
- Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: Anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol.* 2005;26:485-95.
- Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:139-49.

27. Gacznska M, Rock KL, Goldberg AL. γ -Interferon and expression of MHC genes regulate peptide hydrolysis by proteasomes. *Nature*. 1993;365:264-7.
28. Gays F, Martin K, Kenefeck R, Aust JG, Brooks CG. Multiple cytokines regulate the NK gene complex-encoded receptor repertoire of mature NK cells and T cells. *J Immunol*. 2005;175:2938-47.
29. Goldberg AL, Rock KL. Proteolysis, proteasomes and antigen presentation. *Nature*. 1992;357:375-9.
30. Gottwein E, Cullen BR. Viral and cellular microRNAs as determinants of viral pathogenesis and immunity. *Cell Host Microbe*. 2008;3:375-87.
31. Grayson MH. Lung dendritic cells and the inflammatory response. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:643-52.
32. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16:179-86.
33. Guo L, Hu-Li J, Paul WE. Probabilistic regulation in TH2 cells accounts for monoallelic expression of IL4 and IL13. *Immunity*. 2005;23:89-99.
34. Guo W, Wang H, Watanabe M, Shimizu K, Zou S, LaGraize SC, et al. Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain. *J Neurosci*. 2007;27:6006-18.
35. Janeway Ch, Travers P, Hunt S, Walport M. *Immunobiology*. United Kingdom: Garland publishing; 1997.
36. Jefferys R, Lund J. Glycosylation of antibody molecules: structural and functional significance. *Chem Immunol*. 1997;65:111-28.
37. Jones EA, Flavell RA. Distal enhancer elements transcribe intergenic RNA in the IL10 family gene cluster. *J Immunol*. 2005;175:7437-46.
38. Juttler E, Bonmann E, Spranger M, Kolb-Bachofen V, Suschek CV. A novel role of interleukin-1-converting enzyme in cytokine-mediated inducible nitric oxide synthase gene expression: implications for neuroinflammatory diseases. *Mol Cell Neurosci*. 2007;34:612-20.
39. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*. 2008;28:5189-94.
40. Königshofer Y, Chien YH. $\gamma\delta$ T cells - innate immune lymphocytes? *Curr Opin Immunol*. 2006;18:1-18.
41. Kress E, Hedges JF, Jutila MA. Distinct gene expression in human Vd1 and Vd2 $\gamma\delta$ T cells following non-TCR agonist stimulation. *Mol Immunol*. 2006;43:2002-11.
42. Lambrecht BN. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy*. 2005;60:271-82.
43. Lanier LL. NK cell recognition. *Ann Rev Immunol*. 2005;23:225-74.
44. Laugel B, Price DA, Milicic A, Sewell AK. CD8 exerts differential effects on the deployment of cytotoxic T lymphocyte effector functions. *Eur J Immunol*. 2007;37:905-13.
45. Legge KL, Braciale TJ. Lymph node dendritic cells control CD8+ T cell responses through regulated FasL expression. *Immunity*. 2005;23:649-59.
46. Lewis JM, Girardi M, Roberts SJ, Berbee SD, Hayday AC, Tigelaar RE. Selection of the cutaneous intraepithelial $\gamma\delta$ + T cell repertoire by a thymic stromal determinant. *Nat Immunol*. 2006;7:843-50.
47. Maness PF, Schachener M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily; signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci*. 2007;10:19-26.
48. Martinon F, Tschopp J. Inflammator caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2007;14:10-22.
49. McCoy AJ, Grosse-Kunstleve RW, Storoni LC, Read RJ. Likelihood-enhanced fast translation functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2005;61:458-64.
50. McMullen ME, Hart ML, Walsh MC, Buras J, Takahashi K, Stahl GL. Mannose-binding lectin binds IgM to activate the lectin complement pathway in vitro and in vivo. *Immunobiol*. 2006;211:759-66.
51. Neeffjes JJ, Momburg F, Hämmerling GJ. Selective and ATP-dependent translocation of peptides by the MHC-encoded transporter. *Science*. 1993;261:769-71.
52. Neilson JR, Zheng GX, Burge CB, Sharp PA. Dynamic regulation of miRNA expression in ordered stages of cellular development. *Genes Dev*. 2007;21:578-89.
53. Nilsen TW. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells. *Trends Genet*. 2007;23:243-9.
54. O'Brien RL, Roark ChL, Jin N, Aydtintug MK, French JD, Chain JL, et al. $\gamma\delta$ T-cell receptors: functional correlations. *Immunol Rev*. 2007;215:77-88.
55. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:1604-9.
56. Parham P. Taking license with natural killer cell maturation and repertoire development. *Immunol Rev*. 2006;214:155-60.
57. Paul WE. *Fundamental immunology*. Bethesda, Maryland: Lippincott-Raven; 1999.
58. Pedersen I, David M. MicroRNAs in the immune response. *Cytokine*. 2008;43:391-4.
59. Pinteaux E, Trotter P, Sirmo A. Cell-specific and concentration-dependent actions of interleukin-1 in acute brain inflammation. *Cytokine*. 2009;45:1-7.
60. Radic MZ, Zouali M. Receptor editing, immune diversification, and self-tolerance. *Immunity*. 1996;5:505-11.
61. Raki M, Fallang LE, Brottveit M, Bergseng E, Quarsten H, Lundin KE, et al. Tetramer visualization of gut-homing gluten-specific T cells in the peripheral blood of celiac disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:2831-6.
62. Rammensee H-G, Friede T, Stevenovic S. MHC ligands and peptide motifs: first listing. *Immunogenetics*. 1995;41:178-228.
63. Ransohoff RM, Liu L, Cardona AE. Chemokines and chemokine receptors: multipurpose players in neuroinflammation. *Internat Rev Neurobiol*. 2007;82:187-204.
64. Ransohoff RM, Cardona AE. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature*. 2010;468:253-362.
65. Ransohoff RM. Microglia and monocytes. 'tis plain the twain meet in the brain. *Nature Neurosci*. 2011;14:1098-100.
66. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Rev*. 2012;12:623-35.
67. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev*. 2009;60:57-64.
68. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G, Kenis G, De Baets M, Vles JS. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp Neurol*. 2009;216:258-71.
69. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9:627-34.

70. Schäfers M, Sorkin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett*. 2008;437:188-93.
71. Simi A, Lerouet D, Pinteaux E, Brough D. Mechanisms of regulation for interleukin-1 β in neurodegenerative disease. *Neuropharmacol*. 2007;52:1563-9.
72. Sjöwall Ch, Watterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin Chim Acta*. 2007;378:13-23.
73. Sonkoly E, Stahle M, Pivarsci A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol*. 2008;18:131-40.
74. Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-alpha antibody infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:252-6.
75. Taki S, Nakajima S, Ichikawa E, Saito T, Hida S. IFN regulatory factor-2 deficiency revealed a novel checkpoint critical for the generation of peripheral NK cells. *J Immunol*. 2005;174:6005-12.
76. Tassi I, Presti R, Kim S, Yokoyama WM, Gilfillan S, Colonna M. Phospholipase C-gamma 2 is a critical signaling mediator for murine NK cell activating receptors. *J Immunol*. 2005;175:749-54.
77. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, MacMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: Immune cells and molecules. *Anesth Analg*. 2007;105(3):838-47.
78. Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonists. Preliminary evidence for and emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retin*. 2007;27:399-413.
79. Tichauer J, Saud K, von Bernhardt R. Modulation by astrocytes of microglial cell-mediated neuroinflammation: effect on the activation of microglial signaling pathways. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14:168-74.
80. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol*. 2007;22:689-92.
81. Tramonti D, Andrew EM, Rhodes K, Newton DJ, Carding SR. Evidence for the opposing roles of different g δ T cells subsets in macrophage homeostasis. *Eur J Immunol*. 2006;36:1729-38.
82. Tsakiri N, Kimber I, Rothwell NJ, Pinteaux E. Differential effects of interleukin-1 alpha and beta on interleukin-6 and chemokine synthesis in neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2008;38:259-65.
83. Tsakiri N, Kimber I, Rothwell NJ, Pinteaux E. Interleukin-1-induced interleukin-6 synthesis is mediated by the neural sphingomyelinase/Src kinase pathway in neurons. *Br J Pharmacol*. 2008;153:775-83.
84. Tsakiri N, Kimber I, Rothwell NJ, Pinteaux E. Mechanisms of interleukin-6 synthesis and release induced by interleukin-1 and cell depolarization in neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2008;37:110-8.
85. Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate. *Immunol Today*. 1996;17:532-40.
86. Van Vergen J, Stewart CA, van den Elsen PJ, Trowsdale J. Structural and functional differences between the promoters of independently expressed killer cell Ig-like receptors. *Eur J Immunol*. 2005;35:2191-9.
87. Vezzani A, Baram TZ. New roles of interleukin-1beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2007;7:45-50.
88. Vidal SM, Lanier LL. NK cell recognition of mouse cytomegalovirus-infected cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;298:183-206.
89. Vivier E, Daeron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today*. 1997;18:286-91.
90. Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*. 2005;6:338-44.
91. Vosshenrich CA, Samson-Villegier SI, Di Santo JP. Distinguishing features of developing natural killer cells. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:151-8.
92. Wakim LM, Woodward-Davis A, Bevan MJ. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17872-9.
93. Wood PL. *Neuroinflammation*. New Jersey: Humana Press; 1998.
94. Yokoyama WM, Kim S. Licensing of natural killer cells by self-major histocompatibility complex class I. *Immunol Rev*. 2006;214:143-54.

Neuroinmunología II.

Inmunidad humoral y celular

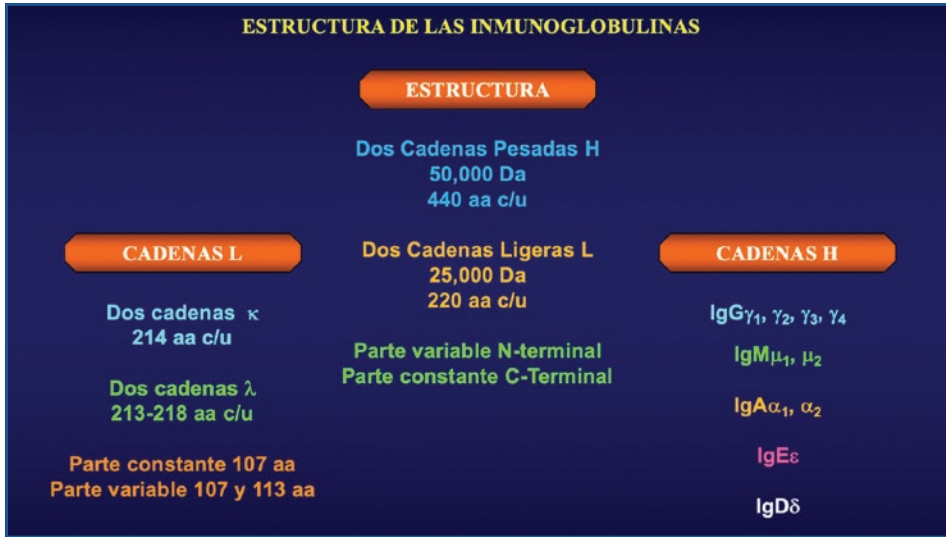
Es un principio fundamental de la inmunología el que señala a este sistema como el encargado de reconocer con detalle y de manera extremadamente específica al antígeno (Ag) que en un momento dado amenaza la integridad del organismo. Esta característica peculiar le permite en ciertas circunstancias destruir y/o eliminar a un casi infinito número de Ag específicos preservando para sí mismo la capacidad de continuar reconociéndolos a lo largo del tiempo y de regular el grado de tolerancia que ofrece, tanto hacia las estructuras antigénicas no propias como hacia las propias. De hecho, posee una gran capacidad para discernir entre los epítopos de Ag extraños y los de las estructuras que forman parte del mismo hospedero. Este fenómeno no es un proceso pasivo sino activo y depende de la capacidad para detener la función o eliminar a todas aquellas células que pudieran, en circunstancias patológicas, actuar en contra de estructuras propias.

Es por este motivo que resulta imperativo el estudio de la estructura del Ag, la del anticuerpo (Ac) y la de la interacción que se lleva a cabo entre ambos, desde un punto de vista molecular dentro de un contexto tridimensional. Esto seguramente nos permitiría proyectar en un futuro nuevas estrategias de prevención en cuanto a los procesos de agresión antigénica y de tratamiento, en cuanto al control de la actividad humoral y celular.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Ig) son un grupo de proteínas altamente especializadas que se caracterizan porque pueden reaccionar específicamente con el Ag que desencadenó su producción. Migran sobre las bandas γ y β de la electroforesis de proteínas y su síntesis se lleva a cabo dentro de los linfocitos B, una vez que estos se han transformado en células plasmáticas. Su catabolismo realiza en el sistema fagocítico mononuclear, en donde son degradadas a aminoácidos (aa), con excepción de la IgA, que se pierde por las secreciones producidas por las mucosas. Durante el último trimestre del embarazo pasan de la madre al feto grandes cantidades de IgG mediante transporte activo a través de la placenta y más tarde con el calostro que produce la madre y vierte en el producto con la alimentación durante las primeras 48 h después del nacimiento, ya que a esa edad la barrera intestinal del recién nacido permite el transporte de esta Ig; sin embargo, seis semanas más tarde la misma barrera impide por completo su absorción. Dado que de la madre al feto no pasan las Ig A, D, E ni M, corresponde a la IgG proteger al recién nacido de una gran diversidad de gérmenes, con excepción de los gramnegativos, en contra de los que el organismo produce IgM desde las primeras semanas de vida. La IgA en cambio, se sintetiza durante la tercera y la cuarta semanas, mientras que la IgG comienza a producirse a partir de la sexta semana.

La Ig cuyo patrón estructural es característico corresponde a la IgG. Esta proteína está conformada por dos cadenas pesadas (H) de 440 aa cada una y por dos cadenas ligeras (L) de 220 aa cada una (Cuadro 1A). De acuerdo con la secuencia de sus aa, estas cadenas tienen dos



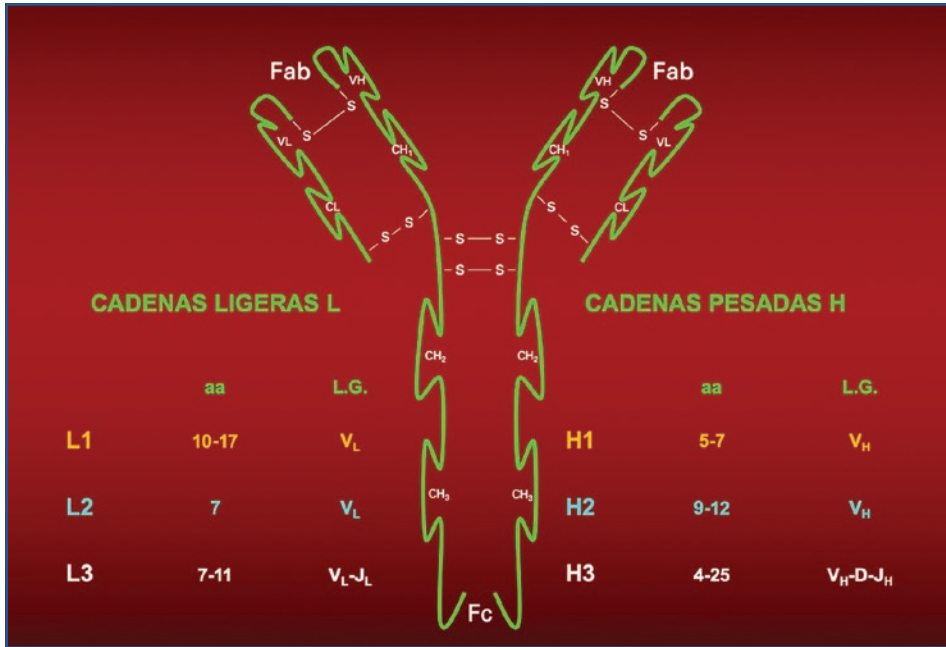
Cuadro 1A. Características generales de la estructura de las inmunoglobulinas.

partes, una variable y una constante. La parte variable ocupa siempre el extremo amino-terminal (N-terminal), por lo que el extremo carboxi-terminal (C-terminal) es siempre constante.

Cada Ac está conformado por dos cadenas L y por dos cadenas H unidas entre sí por puentes disulfuro. Las cadenas L tienen un peso molecular (PM) de 25,000 y son de dos tipos diferentes: las cadenas κ, de 214 aa y las cadenas λ, de 213 a 218 aa, de tal forma que cada molécula de Ig contiene dos cadenas Lκ o dos cadenas Lλ. La parte variable de las cadenas L está formada por 107 y 113 aa, mientras que la parte constante por 107 aa (Cuadro 1B).

Las cadenas H, en cambio, tienen un PM de 50,000 y es por medio de su parte constante como se clasifica la estructura completa de la Ig, de tal manera que cada Ig está formada por dos cadenas H del mismo tipo. De acuerdo al tipo de Ig de que se trate, las cadenas pueden ser: a) para la IgG γ₁, γ₂, γ₃ y γ₄; b) para la IgM μ₁ y μ₂; c) para la IgA α₁ y α₂; d) para la IgE ε, y e) para la IgD δ. Los puentes disulfuro que se establecen entre las cadenas H de la IgG, por ejemplo, son: a) dos para las IgG1 e IgG4; b) cuatro para la IgG2, y c) cinco para la IgG3.

El sitio de combinación del Ac se localiza entre los extremos N-terminales de las cadenas L y H y está constituido por seis asas que conectan a las tiras β del dominio variable de las Ig, como sucede con cada uno de los paratopos, los que por ejemplo son dos para la IgG. Tres de estas asas provienen de la cadena H (H1, H2 y H3) y las otras tres provienen de la cadena L (L1, L2 y L3). Las regiones que forman estas asas se conocen con el término de región determinante de complementariedad (CDR). De tal forma que las asas H1 y H2 son codificadas en la línea germinal de los segmentos génicos V_H, las asas L1 y L2 en la línea germinal de los segmentos génicos V_L, el asa L3 en la unión V_L-J_L y el asa H3 en el segmento V_H-D-J_H. La longitud de las CDR varía de Ac a Ac como podemos observar en la tabla 1. Algunos de los Ac, al entrar en contacto con el epítipo, utilizan a las seis asas hipervariables simultáneamente, mientras que otros solo utilizan cuatro de ellas. Las asas L3 y H3, en cambio, siempre intervienen en la interacción Ag-Ac, mientras que el asa L2 solo interviene para reforzar los contactos cuando el epítipo es de gran magnitud.

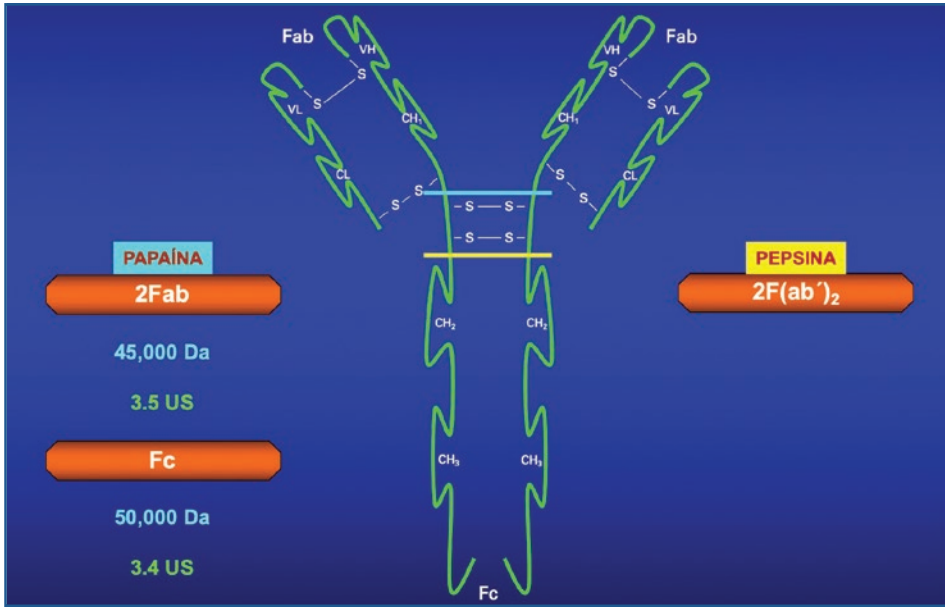


Cuadro 1B. Patrón estructural de las inmunoglobulinas. Cada anticuerpo está conformado por dos cadenas ligeras (L) y dos pesadas (H) unidas entre sí por puentes disulfuro. Las cadenas L tienen un PM de 25,000, mientras que las cadenas H tienen un PM de 50,000 y es por su parte constante como se clasifica su estructura. El sitio de combinación del anticuerpo se localiza entre los extremos N-terminales de las cadenas L y H. Las regiones que forman las asas de su estructura se conocen con la región determinante de complementariedad (CDRs).

La papaína, al escindir a las Ig por arriba de los puentes disulfuro que unen a las cadenas H, produce: un fragmento cristalizante o región Fc (*fragment crystallizable*) de 3.4 US y 50,000 de PM, que sin ejercer función de Ac fija al complemento y se une a receptores de la membrana celular; y dos fragmentos similares, de 3.5 US y un PM de 45,000 cada uno, sobre los que recaen los sitios combinatorios pero no pueden precipitar al Ag, por lo que se les denomina fragmentos de unión al Ag (Fab, fragment antigen-binding), cada uno de los cuales conforma un locus combinatorio (Cuadro 1C). La pepsina, en cambio, escinde a las Ig por debajo o entre los puentes disulfuro que unen a las cadenas H, liberando pequeños péptidos que se originan de la destrucción del segmento Fc. Estos pequeños subfragmentos pueden ligar y precipitar al Ag, por lo que se les denomina F(ab')₂.

La zona variable de las cadenas H (región VH) en longitud, corresponde a 1/4 del total de la cadena, mientras que la zona constante (CH) se subdivide en los dominios CH1, CH2 y CH3, los que se caracterizan por su marcada semejanza estructural. Cada uno de estos dominios contiene un puente disulfuro intracatenario, que provoca el plegamiento de la cadena y permite la formación de cuatro anillos, de los que el dominio CH2 se ocupa de fijar al complemento y el CH3 de interactuar con el receptor Fc.

La zona constante de las Ig es la que permite diferenciar estructuralmente a una Ig de otra, mientras que la parte variable es diferente en cada Ac, de tal forma que el mismo grupo de Ig dirigidas contra distintos tipos de Ag están constituidas por las mismas cadenas



Cuadro 1C. Sitios de acción de la papaína y de la pepsina sobre la estructura de las inmunoglobulinas.

constantes pero con diferentes cadenas variables, a menos de que los Ac estén dirigidos en contra del mismo Ag (Cuadro 1D).

Inmunoglobulina G

La IgG es una proteína 7S de 150,000 de PM, que alcanza concentraciones de 1,200 mg%, tiene una vida media (VM) plasmática de 27 días y es capaz de fijar complemento. Dado que sus características son las que se describieron con anterioridad, no se ahondará más al respecto.

Inmunoglobulina M

La IgM es una proteína 19S de 900,000 de PM, cuya concentración plasmática es de 150 mg% y tiene una VM de 5 días. Se trata del Ac con mayor capacidad para fijar complemento, ya que representa un polímero constituido por cinco unidades 7S con estructura similar a la de la IgG, lo que le permite adquirir una configuración

Cuadro 1D. Estructura bioquímica de cada una de las inmunoglobulinas (Ig).

IgG	150,000 Da 7 S 1,200 mg% Vm 27 d
IgM	900,000 Da 19 S 150 mg% Vm 5 d
IgA	160,000 Da 7-9 S 200 mg% Vm 7 d
IgD	150,000 Da 7 S 3 mg% Vm 2.8 d
IgE	200,000 Da 8 S 0.6 mg% Vm 2.3 d

Vm: vida media plasmática

estelar característica. Contiene como resultado 10 locus combinatorios, aunque funciona como pentavalente. Los monómeros individuales 7S presentan dos cadenas L, ya sea κ o λ , y dos H de tipo μ_1 o μ_2 , con un solo locus activo. Cada IgM presenta una cadena J (de *junction*, unión) de naturaleza glucoproteica, con un PM de 20,000 que tiene como función unir las cinco fracciones individuales 7S mediante la región Fc. Por su elevado PM solo se encuentra en el espacio intravascular.

Inmunoglobulina A

La IgA es una proteína 7-9S de 160,000 de PM que no fija complemento, cuya VM es de siete días y alcanza concentraciones de 200 mg%. Está formada por dímeros o trímeros de unidades 7S con dos cadenas L, ya sea κ o λ , y por dos cadenas H, ya sea α_1 o α_2 . Sus locus combinatorios funcionales representan también la mitad de los locus combinatorios estructurales. Se presenta comúnmente en forma dimérica unida por una cadena J y una pieza secretoria o de transporte, que consiste en una cadena glucoproteica de 60,000 de PM. Esta pieza secretoria tiene un receptor en el polo interno de las células de las mucosas que permite reconocer, capturar y englobar a la estructura molecular completa transportándola al polo opuesto, en donde se desprende el dímero de IgA y se destruye el receptor. Es por este motivo que la IgA se encuentra en secreciones tales como saliva, lágrimas y secreciones del tracto digestivo y respiratorio. Su papel en el organismo parece consistir en inactivar virus y opsonificar bacterias, ya que no activa al complemento. Al unirse a los Ag que se ingieren con los alimentos, impide su absorción, evitando los procesos alérgicos, por lo que curiosamente la deficiencia de esta Ig provoca la aparición de Ac contra las proteínas de la leche.

Inmunoglobulina D

La IgD es una proteína 7S de 150,000 de PM, cuya VM es de 2.8 días y su concentración plasmática es de 3 mg%. No tiene capacidad para activar al complemento. Está formada por dos cadenas L (κ o λ) y por dos cadenas H tipo δ .

Inmunoglobulina E

La IgE es una proteína 8S de 200,000 de PM, cuya VM es de 2.3 días y alcanza concentraciones plasmáticas hasta de 0.06 mg%. Carece también de capacidad para activar al complemento. Está formada por dos cadenas L (κ o λ) y por dos cadenas H tipo ϵ . Es citofílica, ya que una vez sintetizada por las células plasmáticas se une a la membrana celular de los basófilos y mastocitos, y al contacto con el Ag específico produce la desgranulación de estas células, liberando al medio grandes cantidades de histamina y de otros factores neurohumorales que caracterizan a la respuesta alérgica.

Diversidad de la respuesta inmunitaria

El repertorio de Ac en los seres humanos no es más que la colección completa de Ac específicos disponibles en un individuo, los que pueden alcanzar un número superior a 10^{11} . Esto significa prácticamente que virtualmente cualquier sustancia antigénica

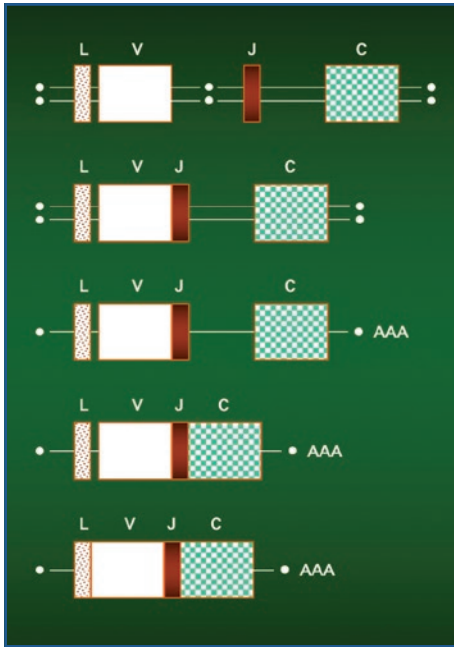


Figura 1. Las secuencias de ADN que codifican las regiones variables y constantes de las cadenas de inmunoglobulinas están separadas por distancias considerables. Cada dominio V de las cadenas L se codifica en dos segmentos separados: el primero codifica los aminoácidos iniciales de la cadena L y se denomina segmento V; el segundo, denominado segmento J (de joining, unión), codifica el resto del dominio V. La unión de los segmentos V y J codifica toda la región V de la cadena L. El segmento J está separado del segmento que codifica la región constante (C) de la cadena L, la cual se codifica en un exón por separado que se une al gen de la región V, mediante una cadena de ARN, removiendo los intrones L a V y J a C.

puede llegar a desencadenar la producción de un Ac específico. Es por esto por lo que se considera que un determinado número de secuencias génicas heredadas de la región variable (V) de los extremos N-terminales de los Ac sufre alteraciones y cambios conformacionales dentro de las células B a lo largo de la vida de un individuo, enriqueciendo paulatinamente su repertorio.

Las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifican las regiones variables y constantes de las cadenas de Ig están separadas en el genoma de las células, en general por distancias considerables. En las células B esto no sucede, ya que su genoma sufre un fenómeno de recombinación somática. Cada dominio V de las cadenas L se codifica en dos segmentos separados de ADN. El primero codifica los 95 a 101 residuos de aa iniciales de la cadena L y se denomina segmento génico V, y el segundo, denominado segmento génico J, codifica el resto del dominio V, que está constituido por 13 aa. La unión de los segmentos génicos V y J produce una pieza continua de ADN que codifica toda la región V de la cadena L. El segmento génico J está separado del segmento génico que codifica la región constante (C) mediante un segmento de ADN no codificante entrelazado por dos cadenas de ácido ribonucleico (ARN) de transcripción (Fig. 1). Es decir, el gen de la región V de la cadena L está formado por la unión de los segmentos V y J, que codifica la región variable de la cadena L, mientras que la parte C de la cadena L se codifica en un exón por separado, que se une al gen de la región V mediante una cadena de ARN, en función término-terminal, removiendo los intrones L a V y J a C. El segmento génico V siempre es precedido por un péptido líder (L) que guía a través de la célula a la proteína que se está sintetizando, hasta que esta es liberada al espacio extracelular, momento en que el péptido L es escindido.

La región variable de la cadena pesada, en cambio, se codifica en tres diferentes segmentos génicos: el V_H , el J_H y el segmento génico de diversidad (D_H) que se encuentra entre los segmentos V_H y J_H (Fig. 2). Inicialmente el segmento D_H se une al J_H y posteriormente al V_H ,

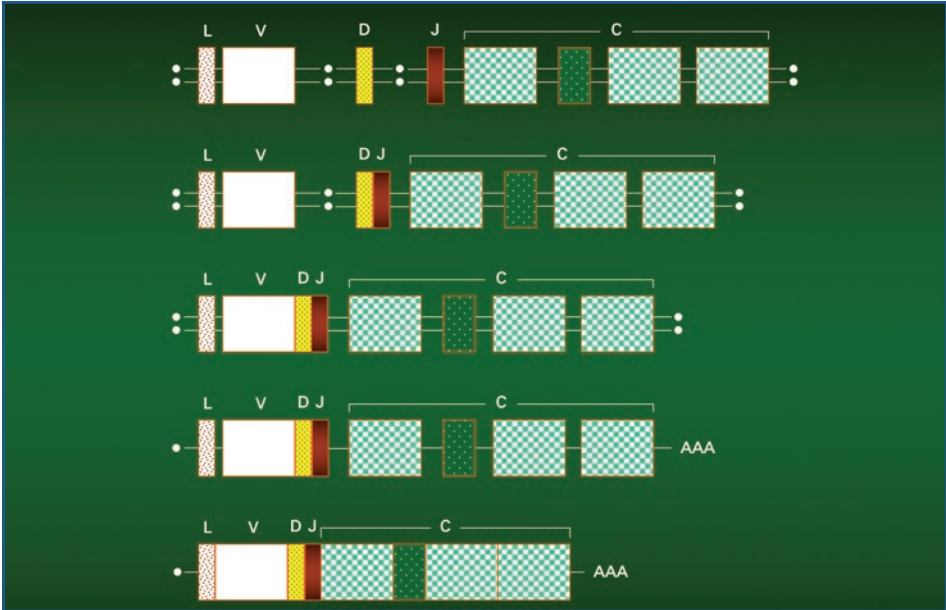


Figura 2. La región variable de la cadena pesada se codifica en tres segmentos: el V_H , el J_H y el segmento de diversidad (D_H), que se encuentra entre los segmentos V_H y J_H . El segmento D_H se une al J_H y posteriormente al V_H , completando el gen de la región variable de la cadena pesada. Posteriormente, los segmentos D y J se unen permitiendo que el complejo DJ se una posteriormente al segmento V, produciendo la secuencia VDJ. Finalmente la región C, que codifica para la cadena H, se une al segmento VDJ produciendo la secuencia VDJC, mediante la remoción de los intrones que la separan. Después de la traducción completa, la secuencia L se remueve de la estructura y se une a carbohidratos.

completando el gen de la región variable de la cadena pesada. En este caso también, como sucedió con los segmentos génicos de la cadena L, el segmento V de la cadena H se une al segmento C mediante una fracción de ARN en función término-terminal. De tal forma que inicialmente los segmentos D y J se unen permitiendo que el complejo DJ se una posteriormente al segmento V, lo que produce la secuencia VDJ. Finalmente, la región C que codifica para la cadena H y que se localiza en diferentes exones se une al segmento VDJ, produciendo la secuencia VDJC, mediante la remoción de los intrones que la separan. Después de la traducción completa, la secuencia L se remueve de la estructura y se une a carbohidratos.

En el ADN germinal existen múltiples copias de todos los segmentos génicos, cuyo número puede variar entre los individuos gracias a las inserciones o deleciones que provoca la recombinación meiótica y las mutaciones que transforman a un gen funcional en un pseudogén. De tal forma que estos segmentos génicos se organizan en tres diferentes racimos, uno para la cadena λ , otro para la cadena κ y otro para la cadena H, cada uno en distintas cromosomas.

Los genes de la cadena L λ se localizan en el cromosoma 22 y se organizan en un racimo de 29 segmentos génicos L con $V\lambda$, seguido de cuatro pares de segmentos génicos $J\lambda-C\lambda$ (Fig. 3A). Los genes de la cadena L κ , en cambio, se localizan en el cromosoma 2 en un racimo de 40 segmentos L-V κ , seguido de un racimo de cinco segmentos J κ que termina en un

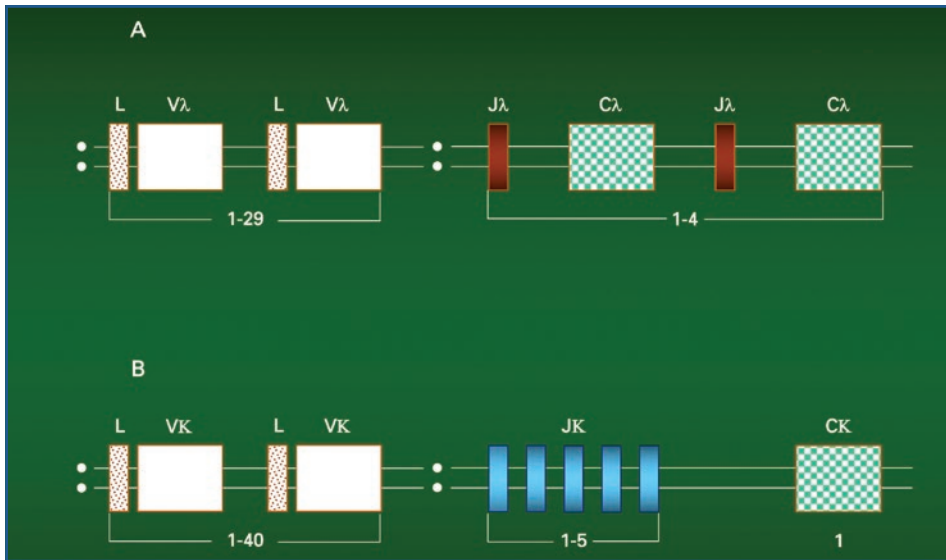


Figura 3. A: los genes de la cadena L λ se organizan en un racimo de 29 segmentos génicos L con V λ , seguido de cuatro pares de segmentos génicos J λ -C λ . **B:** los genes de la cadena L κ que se localizan en el cromosoma 2 en un racimo de 40 pares de segmentos L-V κ se continúan con un racimo de cinco segmentos J κ que terminan en un solo gen C κ .

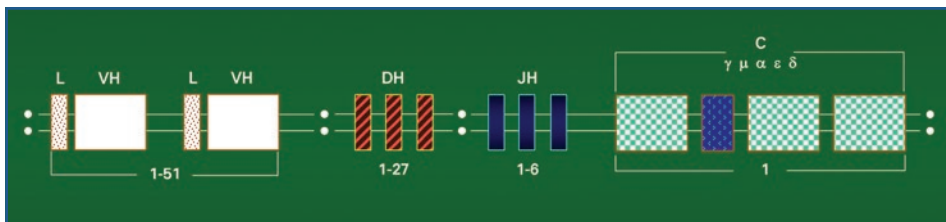


Figura 4. Finalmente, los genes de la cadena H que se localizan en el cromosoma 14 se organizan en un racimo de 51 segmentos génicos L-VH seguido de otro racimo de 27 segmentos D_H, así como de un racimo de seis segmentos JH para terminar en un solo gen C, ya sea γ , μ , α , ϵ o δ , dependiendo de la inmunoglobulina de la cual se trate.

solo gen C κ (Fig. 3B). Finalmente, los genes de la cadena H se localizan en el cromosoma 14 y se organizan en un racimo de 51 segmentos génicos L-VH, seguido de un racimo de 27 segmentos D_H que se continúa con un racimo de seis segmentos JH para terminar en un solo gen C, ya sea γ , μ , α , ϵ o δ , dependiendo de la Ig de la cual se trate (Fig. 4).

Al parecer, los segmentos VH provienen de la duplicación génica de tres segmentos V ancestrales. Las regiones no codificadas que flanquean a los segmentos V, D y J se organizan en un heptámero invariable de nucleótidos (5'CACAGTG3') contiguo a una secuencia de codificación de 12 o de 23 pares de bases y una segunda secuencia invariable de nucleótidos, pero en esta ocasión un nonámero (5'ACAAAACC3'). Todo este segmento corresponde a una o dos vueltas de una doble hélice de ADN, que permite que las secuencias invariables, tanto la heptamérica como la nonamérica, permanezcan de un solo lado de la doble hélice, lo que facilita su unión al complejo proteico que cataliza la recombinación. A la secuencia

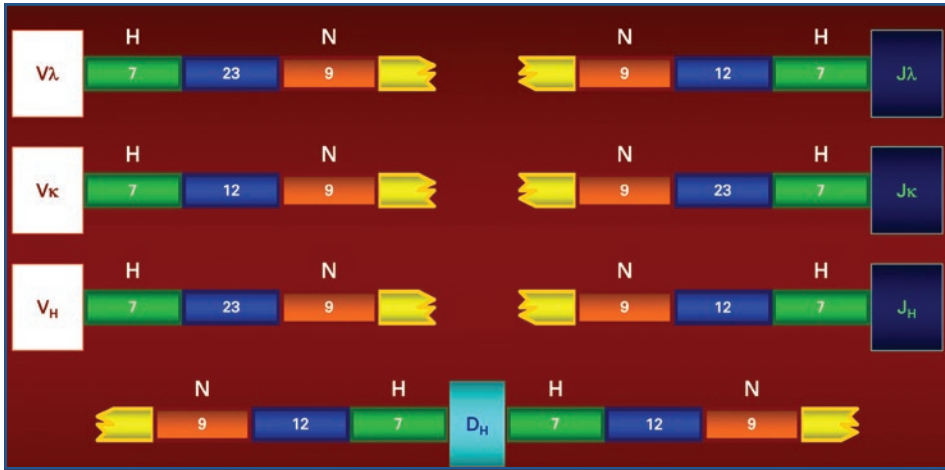


Figura 5. Las regiones no codificadas que flanquean a los segmentos V, D y J se organizan en un heptámero invariable de nucleótidos (5'CACAGTG3') contiguo a una secuencia de codificación de 12 o de 23 pares de bases y una segunda secuencia invariable de un nonúmero (5'ACAAAACC3'). Esta es la secuencia de la señal de recombinación (RSS) dentro de un mismo cromosoma. La RSS frente a otra RSS da inicio al proceso denominado regla 12/23. En esta forma, el segmento D_H se une por un lado al J_H y por el otro al V_H. Este fenómeno requiere del corte de un asa de ADN entre dos segmentos génicos, permitiendo que la recombinación se lleve a cabo. La unión de los segmentos V y J constituye la unión de codificación, que es imprecisa y permite un mayor grado de variabilidad. La variabilidad se acentúa si consideramos todas las combinaciones a que podría dar lugar la presencia de 40 segmentos V_κ y 5 J_κ; 29 segmentos V_λ y 4 J_λ; 51 segmentos V_H, 27 D_H y 6 J_H.

heptámero-12 o 23 pares de bases-nonúmero se le denomina secuencia de la señal de recombinación (RSS). Desde luego, la recombinación solo ocurre entre los segmentos génicos localizados en un mismo cromosoma. La señal de inicio la da un RSS: heptámero-12 pares de bases-nonúmero frente a un RSS: heptámero-23 pares de bases-nonúmero, que es precisamente a lo que se denomina regla 12/23. Por esta circunstancia, el segmento D_H se une invariablemente, por un lado, al J_H y por el otro, al V_H, ya que este segmento (V_H) no puede unirse directamente al J_H, dado que tanto los segmentos V_H como J_H contienen secuencias de 23 pares de bases, mientras que el segmento D_H, está flanqueado por dos secuencias de 12 pares de bases (Fig. 5). Resulta congruente entonces el que para formar el gen de la cadena VL solo se requiere de una unión, mientras que para formar el gen de la cadena VH se requiere de dos uniones. Este fenómeno precisa del corte de un asa con la consiguiente delección del ADN entre dos segmentos génicos, de tal forma que las señales que flanquean a los segmentos génicos son atraídas para permitir que la recombinación se lleve a cabo.

Habitualmente, los segmentos V y J tienen la misma orientación transcripcional, por lo que la orientación de la señal de la secuencia de recombinación corta un asa de ADN en forma de círculo, la que se cierra en unión término-terminal, a nivel de las secuencias invariables heptaméricas, dando lugar a lo que se denomina señal de unión. Este círculo de ADN desaparece posteriormente, cuando la célula se divide; pero cuando los segmentos V y J adquieren una orientación transcripcional opuesta, este segmento de ADN no es eliminado, sino que se retiene en orientación invertida, sin modificar el mecanismo de

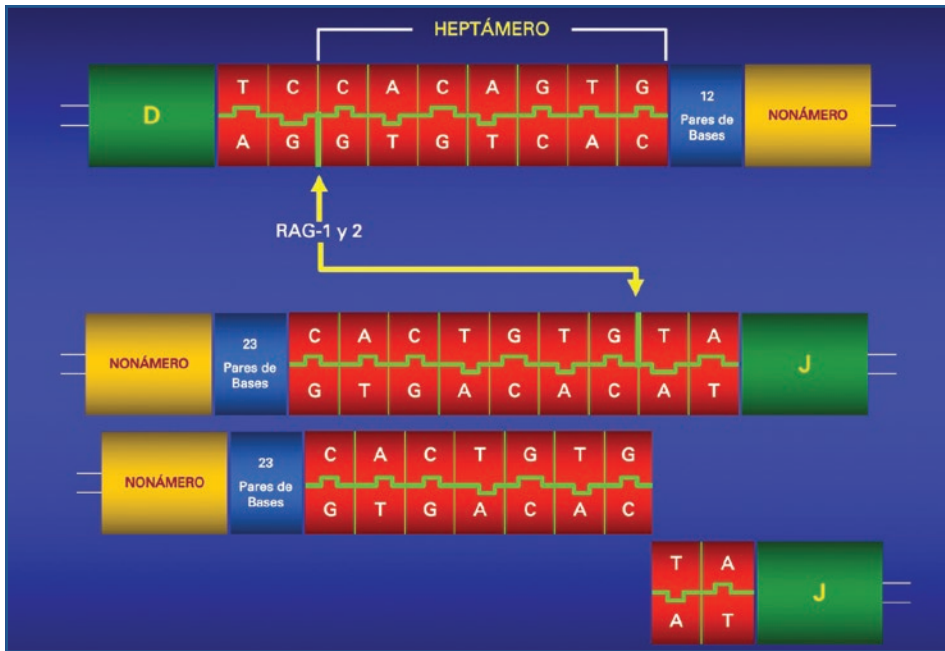


Figura 6. Los genes activadores de la recombinación (RAG-1 y RAG-2) catalizan el rompimiento y una nueva unión del ADN. El complejo RAG-1:RAG-2 reconoce la señal de la secuencia de la señal de recombinación y corta cada una de las cuerdas de ADN de doble hélice al final de la secuencia heptamérica produciendo, por un lado, una secuencia heptamérica ligada como una cremallera a su contraparte de bases y unida en bloque a un nonámero mediante 12 pares de bases y, por el otro, otra secuencia heptamérica ligada como una cremallera a su contraparte de bases y unida en bloque a otro nonámero, a través de 23 pares de bases.

recombinación. Finalmente, la unión de los segmentos V y J forma la unión de codificación, la que es imprecisa y permite un mayor grado de variabilidad.

La variabilidad también depende de otra serie de factores, como la combinación de los diferentes segmentos génicos. Por ejemplo, para las cadenas L κ existen 40 segmentos V κ y 5 J κ , lo que da lugar a 200 diferentes regiones VL κ ; mientras que para las cadena L λ existen 29 segmentos génicos V λ y 4 J λ produce 116 regiones VL λ , lo que da un total de 316 diferentes cadenas L. Para las cadenas H en cambio, existen 51 segmentos génicos V $_H$, 27 D $_H$ y 6 J $_H$, lo que da lugar a 8,262 posibilidades. Si combinamos todas estas variantes, tanto para las cadenas L como para las H, obtendremos 2.5×10^6 diferentes especificidades de anticuerpos, fenómeno que se denomina diversidad combinatoria.

Otro mecanismo de variabilidad utilizado por la célula es el de la adición de nucleótidos a las uniones de los segmentos génicos de las partes variables. De las tres asas hipervariables de las cadenas de las Ig, dos se codifican dentro del segmento V y la otra entre la unión de los segmentos V y J, y en especial la tercera asa hipervariable de la cadena H, en el segmento D. Los nucleótidos que se agregan entre estas uniones reciben la denominación de P y N, y a su sitio de adición se le conoce como diversidad de unión. Los nucleótidos P son secuencias palindrómicas que se agregan cuando dos heptámeros de la RSS son atraídos simultáneamente. El fenómeno principia por la acción de genes activadores de

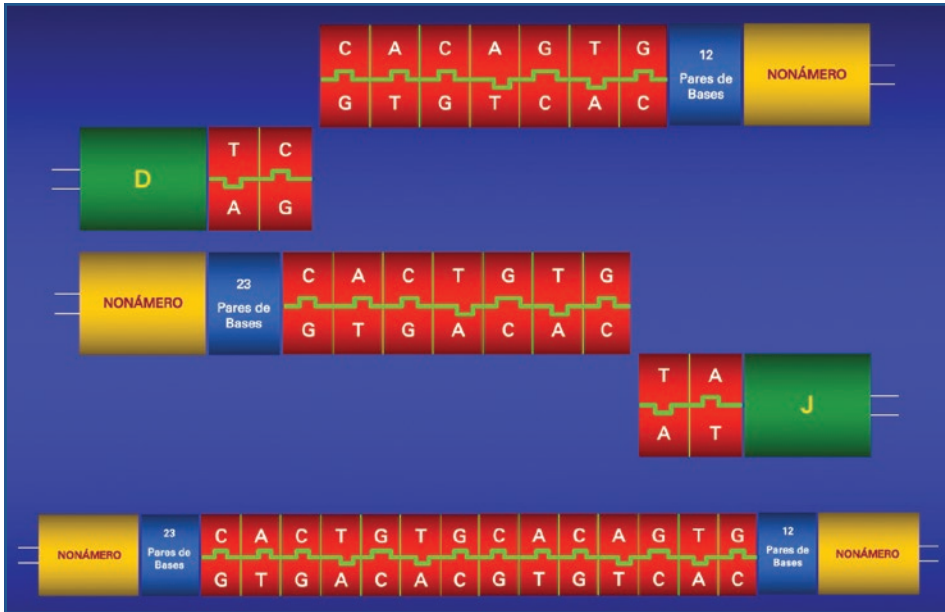


Figura 7. Los extremos que han sido escindidos finalmente se ligan mediante una señal de unión, mientras una endonucleasa, al actuar sobre las cadenas de bases que han quedado unidas a los segmentos D y J las separa de su contraparte liberando dos cadenas simples de ADN. Esto da lugar a una nueva secuencia de la señal de recombinación, mediante el fenómeno de recombinación somática. Cuando este proceso se lleva a cabo en el segmento génico V, el mecanismo sigue prácticamente los mismos pasos, solo que el complejo enzimático que interviene corresponde a la V(D)J recombinasa.

la recombinación (RAG-1 y RAG-2) que catalizan el rompimiento y la nueva unión del ADN. El complejo RAG-1:RAG-2 reconoce la señal de la RSS y corta cada una de las cuerdas de ADN de doble hélice al final de la secuencia heptamérica. La rotura 5' terminal de ambas cuerdas produce: a) una secuencia heptamérica ligada como una cremallera a su contraparte de bases y unida en bloque a un nonámero, a través de 12 pares de bases, y b) otra secuencia heptamérica también ligada como una cremallera a su contraparte de bases y unida en bloque a otro nonámero, mediante 23 pares de bases (Figs. 6 y 7). Los extremos que han sido escindidos finalmente se ligan mediante una señal de unión, mientras una endonucleasa, al actuar sobre las cadenas de bases que han quedado unidas a los segmentos D y J, las separa de su contraparte liberando dos cadenas simples de ADN. Dependiendo del sitio en el que haya sido escindida, esta cadena de ADN puede contener nucleótidos que previamente han formado parte de la doble hélice, pero que ahora forman una cadena más pequeña de bases, a la que se conoce como secuencia de nucleótidos P. Posteriormente la enzima desoxinucleotidil-transferasa-terminal agrega aleatoriamente hasta 20 nucleótidos no codificados o nucleótidos N a los extremos de cada una de las dos secuencias de nucleótidos P, previamente liberados. Este fenómeno produce ahora dos cadenas simples de ADN, constituidas cada una por una cadena de nucleótidos P y por otra de nucleótidos N. Ante estas circunstancias, exonucleasas y enzimas de reparación corrigen las dos cadenas aleatorias de nucleótidos P y N unidas a los segmentos génicos D y J respectivamente, cortando

las bases que sobran, lo que permite la fusión de las dos hélices para formar una cadena de doble hélice de ADN, que contiene en sus extremos a los nucleótidos P y en el centro, a los nucleótidos N. Esto da lugar a una nueva RSS, a través del fenómeno de recombinación somática. Cuando este proceso se lleva a cabo en el segmento génico V, el mecanismo sigue prácticamente los mismos pasos, solo que el complejo enzimático que interviene corresponde a la V(D)J recombinasa.

Otro mecanismo por el que se presenta diversidad es el de la hipermutación somática, por medio de la cual la célula B desencadena una gran incidencia de mutaciones específicas en las regiones variables de los genes rearrreglados de las cadenas L y H. Este fenómeno consiste en la aparición de Ig mutadas sobre la superficie de los linfocitos B. Curiosamente estas Ig son más afines y se unen con mayor eficacia al epítipo que las Ig originales. Las células B que han sido seleccionadas para expresar este grupo de Ig se diferencian en células secretoras por medio del fenómeno conocido como afinidad de maduración.

Moléculas clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad

Los Ag son reconocidos mediante dos grupos de moléculas receptoras altamente variables, las moléculas de Ig que actúan como receptores antigénicos en las células B y las que lo hacen en las células T. De hecho, los linfocitos T pueden reconocer a los patógenos intracelulares gracias a que las células infectadas expresan sobre su superficie fragmentos peptídicos derivados del agente patógeno. Estos fragmentos se procesan y son colocados sobre la superficie celular mediante glucoproteínas del hospedero que son codificadas por racimos de genes que constituyen el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). De tal forma que la célula, al procesar al Ag, produce péptidos que afloran a su superficie y se unen a las moléculas del CMH. Los péptidos que se unen a las moléculas clase I del CMH son reconocidos por las células T CD8, mientras que los que se unen a las moléculas clase II del CMH son reconocidos por las células T CD4. La superficie del receptor de la célula T que entra en contacto con la fracción proteica antigénica oscila entre los 700 y los 900 Å²; de hecho, la parte más variable del receptor de la célula T está constituida por las asas centrales de la CDR3 y es la que establece contacto clave con el péptido.

Las células infectadas con virus o bacterias que viven en el citosol son eliminadas por células T citotóxicas o CD8. En cambio, los agentes patógenos que viven en los compartimientos vesiculares de la célula son detectados por las células T CD4, que se subclasifican en: a) células T_{H1}, que son células T inflamatorias que activan a macrófagos para destruir a las bacterias intravesiculares que han fagocitado previamente, y b) células T_{H2} o células T cooperadoras (T-helper), que activan a las células B para formar Ac contra patógenos extracelulares y sus productos. En general, las células B internalizan solo a aquellos Ag que se han unido a sus Ig receptoras de superficie (Ig de membrana [mIg]).

En concreto, las moléculas clase I del CMH permiten que péptidos provenientes del citosol afloren sobre la superficie celular, donde la unión péptido:CMH es reconocida por las células CD8. Mientras que las moléculas clase II del CMH externalizan a los péptidos del sistema vesicular, donde son reconocidos por las células T CD4. A la primera fase se le denomina procesamiento y a la segunda, presentación del Ag. Tanto las moléculas clase I como las clase II del CMH son glucoproteínas de superficie relacionadas estructural y funcionalmente entre sí. La expresión de estas moléculas es regulada por citocinas, en

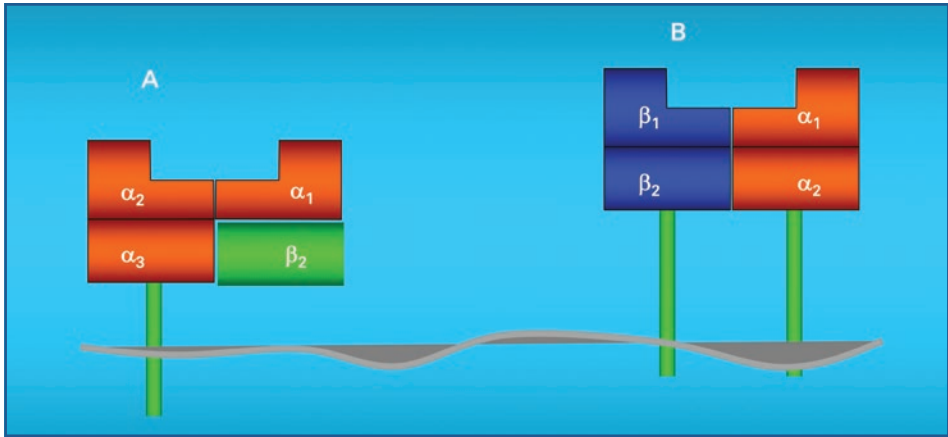


Figura 8. A: se observa cómo las moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) están formadas por una cadena pesada α que codifica el CMH y que se expande a través de la membrana celular, y otra cadena más ligera codificada fuera del segmento génico del CMH, denominada β_2 -microglobulina, que se une en forma no covalente a la cadena pesada α . Mediante estas dos cadenas se forman cuatro dominios diferentes, tres dependientes de la cadena α (α_1 , 2 y 3) y uno de la cadena β_2 -microglobulina. **B:** las moléculas clase II del CMH están constituidas por una cadena α y otra β , las cuales se expanden a través de la membrana celular. La cadena α contiene los dominios α_1 y 2 y la cadena β los dominios β_1 y 2. Su estructura se pliega en forma similar a la de las moléculas clase I, de tal forma que los dominios β_1 y α_1 forman la superficie de unión con el péptido.

particular los interferones (IFN). El IFN- γ , por ejemplo, induce la expresión de moléculas clase II en ciertos tipos celulares que normalmente no las expresan, produciendo fenómenos de autoinmunidad. Los IFN también juegan un papel central en la presentación del Ag por parte de las moléculas clase I.

Moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad

Las moléculas clase I del CMH están formadas por una cadena pesada α que codifica el CMH y que se expande a través de la membrana celular, y otra cadena más ligera codificada fuera del segmento génico del CMH, denominada β_2 -microglobulina, que se une en forma no covalente a la cadena pesada α (Fig. 8A). Mediante estas dos cadenas se conforman cuatro diferentes dominios, tres dependientes de la cadena α (α_1 , 2 y 3) y uno de la cadena β_2 -microglobulina. La unión de los dominios α_3 y β_2 -microglobulina forman una estructura plegada que semeja a una 'Y'; mientras que los dominios α_1 y α_2 representan la superficie de unión con el péptido. Las cadenas peptídicas antigénicas que entran en contacto con las moléculas clase I del CMH tienen una longitud de 8 a 10 aa y solo se estabilizan cuando sus extremos amino y carboxi-terminales se unen, respectivamente, a cada uno de los extremos de la hendidura de la molécula clase I, lo que permite que las distintas cadenas peptídicas antigénicas compartan de dos a tres residuos de aa, con la estructura de la molécula clase I, por lo que se les denomina residuos de aa polimórficos de anclaje.

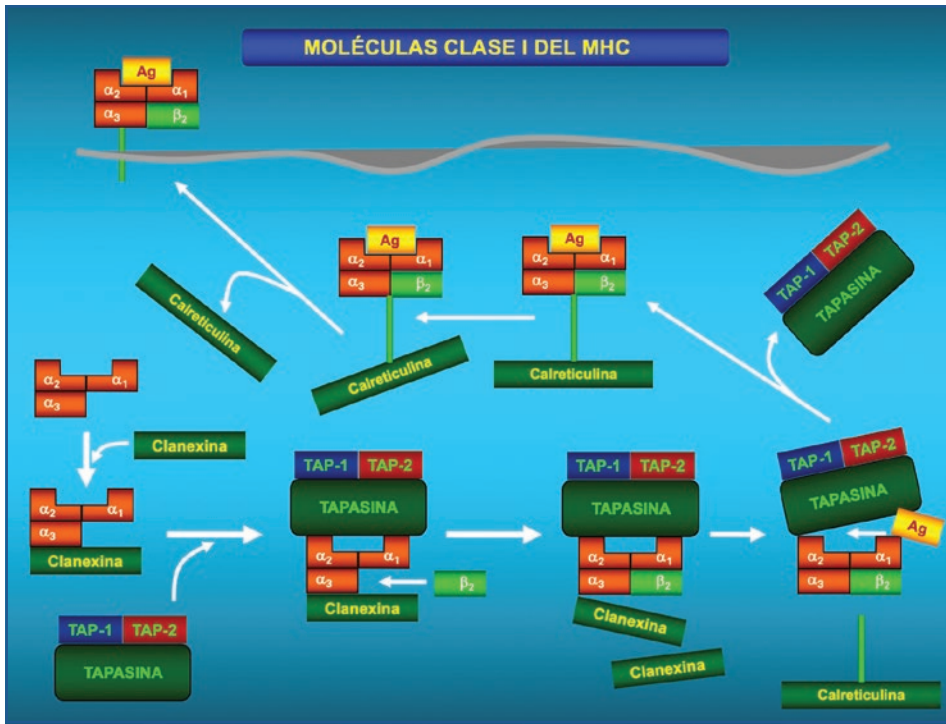


Figura 9. Dentro de la célula profesional presentadora de antígenos, la formación del complejo TAP-1:TAP-2 activa genes de respuesta inmediata que inician la síntesis de las moléculas clase I del CMH y facilita además, el desplazamiento de las cadenas antigénicas polipeptídicas del citosol al retículo endoplásmico. Ag: antígeno; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; TAP: transportadores asociados a Ag procesados.

Mediante las moléculas clase I del CMH, las células profesionales procesadoras de Ag se encargan de presentarle a las células T CD8 (linfocitos T citotóxicos) las cadenas polipeptídicas antigénicas que han sido extractadas del citosol o de partículas virales, activándolas y permitiendo con ello que las células T CD8 destruyan a prácticamente cualquier célula que exprese sobre su superficie cadenas polipeptídicas iguales a las que les fueron presentadas. Es precisamente por este motivo que las moléculas clase I son las que se encargan de desencadenar la respuesta inmunitaria en contra de virus, que al infectar a las células nucleadas expresan sobre su superficie cadenas polipeptídicas antigénicas que facilitan su propio reconocimiento. En cambio, agentes patógenos como el Plasmodium, que no invaden a células nucleadas sino a células como los eritrocitos, pasan desapercibidos para las moléculas clase I. Esto significa que los fragmentos antigénicos que se unen a las moléculas clase I para ser presentados a las células T CD8 derivan del genoma viral que se mantiene de los mecanismos biosintéticos de la célula.

Todas las proteínas durante su síntesis, incluyendo las moléculas clase I, se translocan del citosol al lumen del retículo endoplásmico, donde sufren un cambio estructural antes de ser transportadas a la superficie (Fig. 9). Este desplazamiento depende de los denominados transportadores asociados a Ag procesados 1 y 2 (*transporter associated with antigen*

processing-1 and -2 [TAP-1 y TAP-2]). Los TAP-1 y 2 son estructuras heterodiméricas dependientes de ATP que en forma selectiva transportan péptidos de ocho o más aa con residuos básicos o bien con residuos hidrofóbicos en su extremo C-terminal. El TAP-2, a su vez, se subdivide en TAP-2^a, que transporta péptidos con residuos tanto básicos como hidrofóbicos, y TAP-2^u, que transporta solo a péptidos con residuos hidrofóbicos.

Dentro de la célula profesional presentadora de Ag, la formación del complejo TAP-1:TAP-2 activa genes de respuesta inmediata que inician la síntesis de las moléculas clase I del CMH y facilita, además, el desplazamiento de las cadenas antigénicas polipeptídicas del citosol al retículo endoplásmico. En la fase inicial, las cadenas α se adhieren a la calnexina, proteína de unión de membrana de 88 kDa, reacción que se estabiliza cuando se forma el complejo TAP-1:tapasín, que retiene a la cadena α hasta integrarla a la β 2-microglobulina y acumular momentáneamente en el retículo endoplásmico a la cadena peptídica antigénica, facilitando su unión a la molécula clase I. Posteriormente, una vez que la β 2-microglobulina se ha unido a la cadena α , la molécula clase I se disocia de la calnexina y se adhiere a la calreticulina, molécula chaperón que al retener nuevamente a este complejo molecular permite que la cadena peptídica antigénica se separe del TAP y se una a la molécula clase I, la que comienza con ello su migración del retículo endoplásmico a la superficie celular. En las infecciones por virus del herpes simple, en las que se producen proteínas que inhiben al TAP o en las infecciones por adenovirus, en las que las partículas virales se unen en forma irreversible a las moléculas clase I reteniéndolas en el retículo endoplásmico, su presencia pasa desapercibida para las células CD8.

Los procesos de restitución celular, en los que las proteínas son continuamente degradadas y reemplazadas por compuestos recientemente sintetizados, se llevan a cabo en complejos de proteasas multicatalíticas de 28 subunidades, con un peso molecular entre 20 y 30 kDa, denominados proteosomas. La ubiquitina, por ejemplo, que forma parte de estos complejos, produce varios ligandos peptídicos para las moléculas clase I, mejorando las características de su presentación. Algunos compuestos proteicos que migran en el interior de la célula deben protegerse en contra de estos sistemas de degradación, ya que de lo contrario sus péptidos pueden unirse a moléculas clase I, promoviendo la destrucción de la célula.

Moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad

Las moléculas clase II del CMH, en cambio, están constituidas por una cadena α y otra β , las que se expanden a través de la membrana celular (Fig. 11B). La cadena α contiene los dominios α 1 y 2 y la cadena β los dominios β 1 y 2. Su estructura se pliega en forma similar a la de las moléculas clase I, de tal forma que los dominios β 1 y α 1 forman la superficie de unión con el péptido. Las moléculas clase II transportan a cadenas peptídicas antigénicas hasta de 13 residuos de aa, que no se unen a la estructura de su transportador, sino que se extienden a todo lo largo de su hendedura, sujetándose por medio de cadenas laterales que la encierran entre sus bordes.

La Leishmania y las micobacterias, por ejemplo, al replicarse dentro de las vesículas protoplasmáticas del macrófago evitan su degradación por la vía proteosómica, pero sufren la acción de proteasas vesiculares que producen pequeños péptidos que se unen a las moléculas clase II del CMH. En el momento en el que las células profesionales procesadoras de Ag le presentan a la célula CD4 la cadena peptídica antigénica sobre las moléculas clase

II del CMH, se producen dos tipos de respuesta: la T_{H1} inicia los procesos de activación del macrófago para destruir al patógeno dentro de sus vesículas y la T_{H2} desencadena la producción de anticuerpos específicos por parte de las células B.

Las proteínas que se unen a las mIlg de las células B sufren endocitosis mediada por receptores y son procesadas por proteasas ácidas dentro del endosoma, el cual disminuye paulatinamente su pH a medida que se internaliza en la célula. La activación de las proteasas B, D y L, las más poderosas de la vía endosómica, se lleva a cabo dentro de un ambiente con un pH ácido, por lo que fármacos como la cloroquina, que incrementan el pH de las vesículas, inhiben la presentación del Ag al evitar su procesamiento endosómico. Las moléculas clase II presentan al linfocito T CD4 a los péptidos generados en las vesículas de las células B, en los macrófagos y en otras células profesionales presentadoras de Ag. Durante el transporte de los péptidos del citosol al retículo endoplásmico es imperativo evitar que estos se unan a otras proteínas transportadoras distintas a las moléculas clase II, ya que con ello se evitaría la presentación final del Ag.

Este proceso se inicia cuando la proteína denominada cadena invariante asociada a las moléculas clase II del CMH (Ii, *invariant chain*), se une a tres diferentes heterodímeros $\alpha:\beta$ clase II ($\alpha:\beta$ II) mediante tres extensiones polipeptídicas que se extienden desde el cuerpo principal de la Ii. Cada una de estas extensiones descansa en unión no covalente sobre la hendidura peptídica de cada uno de los heterodímeros $\alpha:\beta$ II, evitando que se unan a otros péptidos o proteínas semiplegadas. El complejo Ii-3 $\alpha:\beta$ II se adhiere posteriormente a la proteína de unión de membrana calnexina, que se disocia de la estructura hasta el momento en que se han formado tres diferentes complejos Ii-3 $\alpha:\beta$ II, liberándolos para su transporte hacia el retículo endoplásmico. Cuando la célula profesional presentadora de Ag carece de Ii, las moléculas clase II del CMH se acumulan en el retículo endoplásmico unidas a péptidos equivocados (Fig. 10).

El complejo Ii-3 $\alpha:\beta$ II permanece de 2 a 4 h en un compartimiento endosómico con pH ácido, permitiendo que la cathepsina L escinda en varios pasos a la Ii. En las fases iniciales se produce una forma truncada de la Ii que permanece unida a la molécula clase II del CMH dentro del mismo compartimiento proteolítico. Una escisión posterior libera a la molécula clase II del CMH unida a un pequeño fragmento de la Ii denominado péptido de la cadena invariante asociado a la molécula clase II del CMH (CLIP, *class II-associated invariant-chain peptide*). Las moléculas clase II unidas al CLIP no pueden unirse a otros péptidos, por lo que mediante una escisión posterior se disocian, permitiendo que cadenas peptídicas antigénicas se unan al complejo y puedan posteriormente aflorar sobre la superficie celular. Es decir, el CLIP es substituido por una cadena peptídica antigénica mediante una reacción mediada por el sistema mayor de histocompatibilidad DM (HLA-DM).

En general, la mayoría de las moléculas clase II llegan a la superficie celular en vesículas que se fusionan con los endosomas, aunque algunos complejos Ii-3 $\alpha:\beta$ II primero alcanzan la superficie celular y luego son reinternalizados en los endosomas. Todo este proceso se lleva a cabo en un compartimiento vesicular denominado compartimiento de las moléculas clase II del CMH (MIIC).

Existen por lo menos dos diferentes MIIC, uno que contiene varias membranas concéntricas y que se denomina vesícula multilaminar y otro que está constituido por múltiples vesículas y que se denomina cuerpo multivesicular. Dentro del MIIC multilaminar, la Ii no es escindida, mientras que dentro del compartimiento multivesicular, solo el fragmento CLIP permanece asociado a las moléculas clase II. De hecho, las moléculas clase

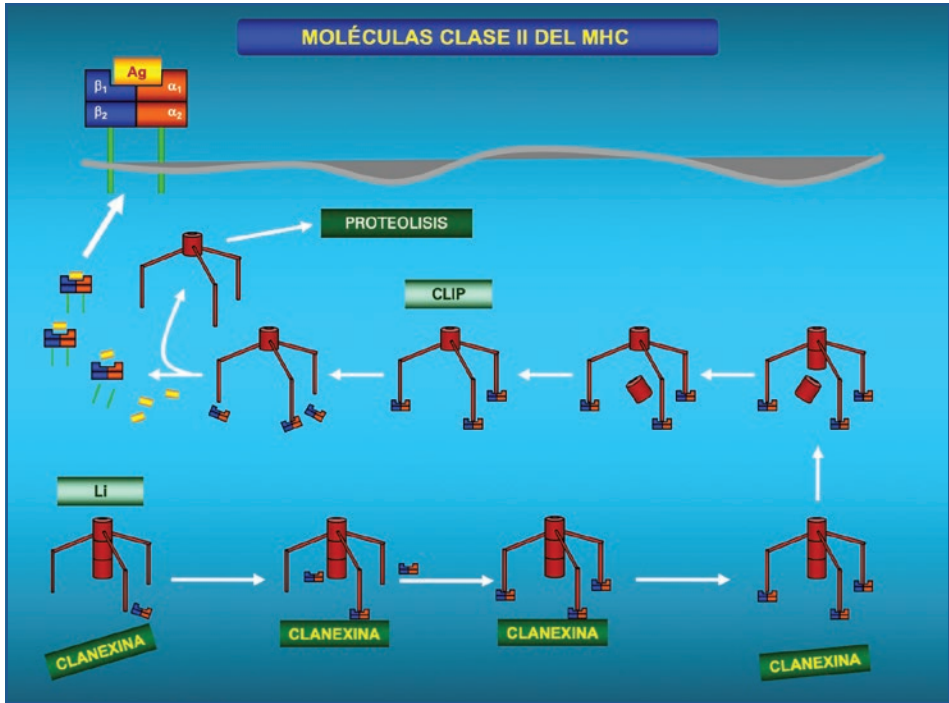


Figura 10. La cadena invariante asociada a las moléculas clase II del CMH (*Ii*, *invariant chain*) se une a tres diferentes heterodímeros $\alpha\beta$ clase II ($\alpha\beta$ II) mediante tres extensiones que parten de *Ii* y se unen de manera no covalente a los heterodímeros. El complejo *Ii*- $3\alpha\beta$ II se adhiere a la calnexina, que se disocia de la estructura hasta el momento en que se han formado tres diferentes complejos *Ii*- $3\alpha\beta$ II, liberándolos para su transporte hacia el retículo endoplásmico. Ag: antígeno; CLIP: péptido de la cadena invariante asociado a la molécula clase II del CMH.

II que no se unen a un péptido después de su disociación de la *Ii* se vuelven inestables, degradándose rápidamente a un pH ácido dentro del mismo compartimento endosómico.

Receptor de las células B

Cuando el Ag entra en contacto con la célula B, su receptor antigénico (BCR, *B-cell receptor*) produce una señal transmembrana que da lugar a: a) la expresión de las moléculas clase II del CMH; b) el paso de la célula de una fase G0 a una fase G1, y c) proliferación celular. El BCR es una estructura divalente que aflora cuando la célula B es activada. Después de la interacción entre el Ag y la célula B, el BCR se internaliza llevando consigo al Ag para degradarlo en los endosomas. A nivel de las células profesionales presentadoras de Ag, estos se unen al canal que forman las moléculas clase II del CMH, para emerger posteriormente a la superficie celular y estimular a los linfocitos T CD4, con los que se establece un estrecho y prolongado intercambio, sintetizando y liberando factores de diferenciación y crecimiento de las células B, así como citocinas, que pueden quedar en estado de libertad dentro de la misma médula ósea. Ante estas circunstancias, el linfocito

T-cooperador (*helper*), por ejemplo, expresa el ligando CD40 que interactúa con receptores en la célula B, produciendo señales de activación que promueven la proliferación, diferenciación y secreción de Ac en la zona de células T del órgano linfóide. De hecho, es precisamente en el centro germinal donde las células B inician la hipermutación somática de sus genes, produciendo dos grandes líneas celulares, la de las células B de memoria y la de las células plasmáticas que se especializan en la producción de Ac.

A pesar de que la respuesta de los Ac a los Ag proteicos requiere de la interacción de la célula B con el linfocito T-cooperador, algunos Ac responden en forma independiente al linfocito T. Los Ag capaces de despertar este tipo de respuesta reciben el término de TI (*independent T-cell antigen*) y pueden ser de dos tipos diferentes: a) los TI-1, que son activadores policlonales de las células B, y b) los TI-2, conformados por estructuras repetidas de polisacáridos que producen señales prolongadas y vigorosas en los BCR. Esta activación requiere de citocinas provenientes, incluso, de células no linfoides como los macrófagos.

Las células B recientemente generadas expresan IgM de membrana (mIgM) e inmediatamente después mIgD. La recombinación del *switch* de clases durante la respuesta inmunitaria permite que estas células expresen incluso mIgG, mIgA e mIgE. El dominio citoplasmático de las mIgD y M está conformado por tres residuos de aa (Lis.Val.Leu), mientras que el de las mIgG y E está conformado por 28 residuos de aa. Por otro lado, los BCR incluyen dentro de su estructura a un complejo de puentes disulfuro que se coloca entre las mIg y al menos dos heterodímeros transmembrana, la Ig- α , con 61 residuos de aa, y la Ig- β , con 48 residuos, que tienen como función la de transducir la señal (Fig. 11). Estos dos heterodímeros son similares a los tres polipéptidos de CD3 (γ , δ , ϵ). De tal forma que para que se lleve a cabo la transducción de la señal se requiere de la coagregación de BCR que promueve CD19. Sin embargo, se desconoce el número de heterodímeros Ig- α /Ig- β que se asocian con una molécula de mIg para la transducción de la señal.

Las colas intracitoplasmáticas de estos heterodímeros están constituidas por secuencias YxxL/I_x y YxxL/I en las que las «x» representan prácticamente cualquier aminoácido. A esta secuencia se le denomina motivo de activación del inmunoreceptor de tirosina base (ITAM, *immuno-receptor tyrosine-based activation motif*) (Fig. 11). La activación del BCR se lleva a cabo mediante el entrecruzamiento de las moléculas del receptor al unirse a Ag oligoméricos o multiméricos. Esta oligomerización permite que las colas intracitoplasmáticas de las mIg desencadenen la activación de una tirosincinasa, que en el caso de las células B puede ser Syk, Src o *Btk*. Una de estas tirosincinasas fosforila a las tirosinas de alguno de los ITAM, ya sea Ig- α o Ig- β (Fig. 12). Estos dos motivos son reconocidos por los dominios SH2 de Syk o de Src, los cuales pueden no estar formando parte del receptor o bien encontrarse solo en los linderos de la membrana protoplasmática. Como resultado, estos sitios de unión reclutan un mayor número de moléculas de Syk que se activan mediante la fosforilación de sus tirosinas en los dominios de cinasa. La parte C-terminal del dominio SH2 de alguna de las tirosincinasas reconoce y se une a la primera tirosina (Y) del ITAM convirtiéndola en la secuencia pYxxL/I, mientras que el extremo N-terminal del dominio SH2 de esta misma tirosincinasa se une a una segunda tirosina convirtiéndola en una secuencia pYxxL/I. De tal forma que Syk, al presentar dos dominios SH2 tiene una gran afinidad por los ITAM, en especial por las secuencias pYxxL y pYxxI; mientras que la tirosincinasa Src, al contener un solo dominio SH2, tiene una menor afinidad. Una vez que Syk se ha unido a los ITAM y los ha fosforilado, la misma Syk se fosforila en dos

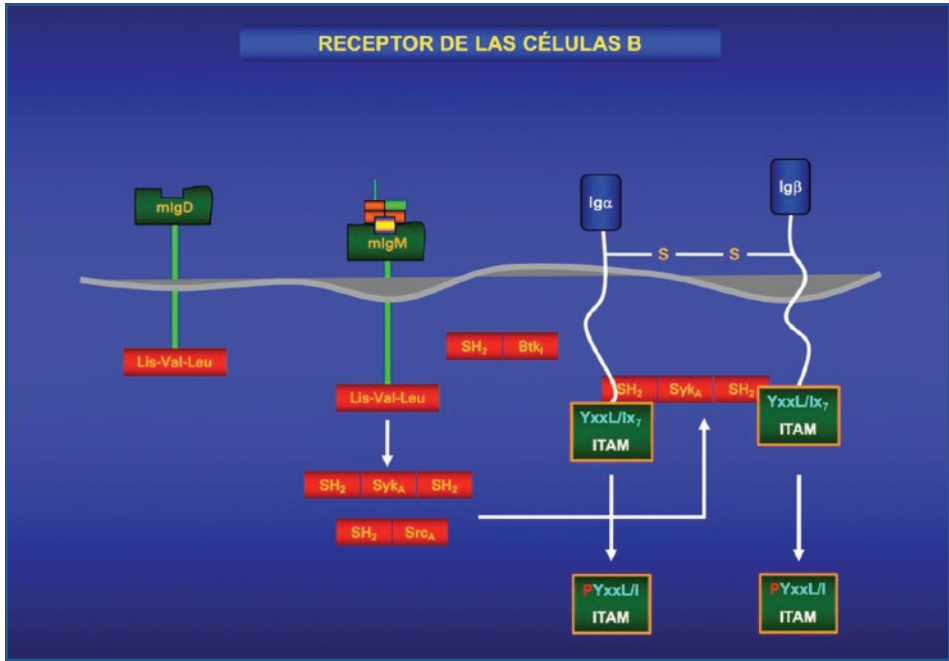


Figura 11. El receptor de células B (BCR) está formado por un complejo de puentes disulfuro que se coloca entre las inmunoglobulinas de membrana (mlg) y al menos dos heterodímeros transmembrana, la Ig- α con 61 residuos de aminoácidos y la Ig- β con 48 residuos; que son muy similares a los tres polipéptidos de CD3 (γ , δ , ϵ). Su cola intracitoplasmática contiene secuencias YxxL/Ix₇ y YxxL/I en las que las «x» representan prácticamente cualquier aminoácido. Esta secuencia es a la que se le denomina motivo de activación del inmunoreceptor de tirosina base (ITAM).

tirosinas adyacentes dentro del dominio de cinasa Y518-519, incrementando en al menos 10 veces su actividad. La función de estas tirosincinasas es regulada por la *Csk*, enzima que al fosforilar a su tirosina N-terminal inhibe su actividad de cinasa. Esto significa que para activar a este grupo de tirosincinasas es necesario fosforilar su sitio activador y desfosforilar a su sitio inactivador. Al CD45, por ejemplo, al desfosforilar el sitio inactivador de las tirosincinasas, específicamente Src, se le considera como regulador positivo. Una vez que estas tirosincinasas se han activado, la transducción de la señal puede seguir la vía de: a) la fosfolipasa Cr₂ (PLCr₂); b) la de *Ras*; c) la de la cinasa-3 del trifosfato de inositol (IP₃), o d) la de *Vav*, *Cbl* y *HST*, como a continuación se describe.

Activación de la fosfolipasa Cr₂

La PLCr₂ desencadena la hidrólisis del 4,5-difosfatidilinositol (PIP₂), produciendo diacilgliceroles (DG), los que al activar a una proteincinasa (PK) y al IP₃ liberan Ca⁺⁺ dentro del mismo espacio intracelular (Fig. 13).

A pesar de que en la mayoría de las células predomina la PLCr₁, en las células B predomina la PLCr₂. Cuando la tirosina del receptor se ha fosforilado, PLCr₂ migra del citosol

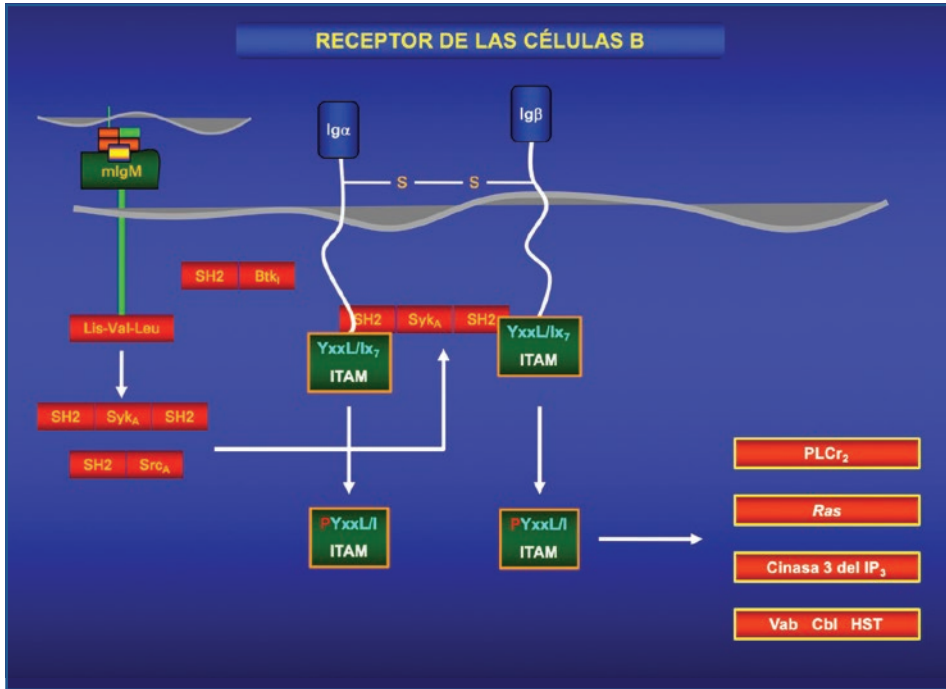


Figura 12. La oligomerización de las colas intracitoplasmáticas de las inmunoglobulinas de membrana (mIg) activa a una tirosincinasa, que en el caso de las células B puede ser Syk, Src o Btk; la cual a su vez desencadena la fosforilación de las tirosinas de alguno de los ITAM (motivos de activación del inmunoreceptor de tirosina base), ya sea Ig- α o Ig- β . Estos dos motivos son reconocidos por los dominios SH2 de Syk o de Src, que forman parte del receptor o se encuentran en los linderos de la membrana citoplasmática. IP₃: inositol-trifosfato; Cbl: protooncogén; HST: histona; PLCr₂: fosfolipasa Cr₂; Vab: protooncogén.

a la membrana, en donde hidroliza al PIP₂, produciendo 1.4.5-trifosfatidil inositol (IP₃) y DG. Al ser hidrosoluble, el IP₃ difunde al retículo sarcoplásmico, en donde interactúa con receptores que liberan Ca⁺⁺ intracelular. Este proceso provoca la apertura de otros canales iónicos del Ca⁺⁺, facilitando su influjo, lo que incrementa aún más su concentración intracelular. Finalmente, la gran concentración intracelular que alcanza este ion desensibiliza a sus propios canales, evitando su influjo. El Ca⁺⁺ intracelular se une a la calmodulina formando el complejo Ca⁺⁺-calmodulina (CaCAM) que activa a una PK Ser/Tre (PKII-CaCAM), así como a las proteinofosatasas de la Ser/Tre como la calcineurina, fosfatasa que al desfosforilar a los factores nucleares activadores de la transcripción (NFAT, *nuclear factor activating transcription*) y al factor-2 activador de la transcripción (ATF-2, *activating transcription factor-2*) evitan la transcripción de genes dependientes de NFAT, así como de genes independientes, como los que sintetizan NF- κ B.

El DG, en cambio, es un compuesto lipofílico que permanece en la membrana y activa a una PK y a sus isoenzimas, las cuales promueven a su vez la fosforilación de proteínas del citoesqueleto como la proteína de unión del elemento de respuesta del AMPc (CREB, *cAMP-response element binding protein*).

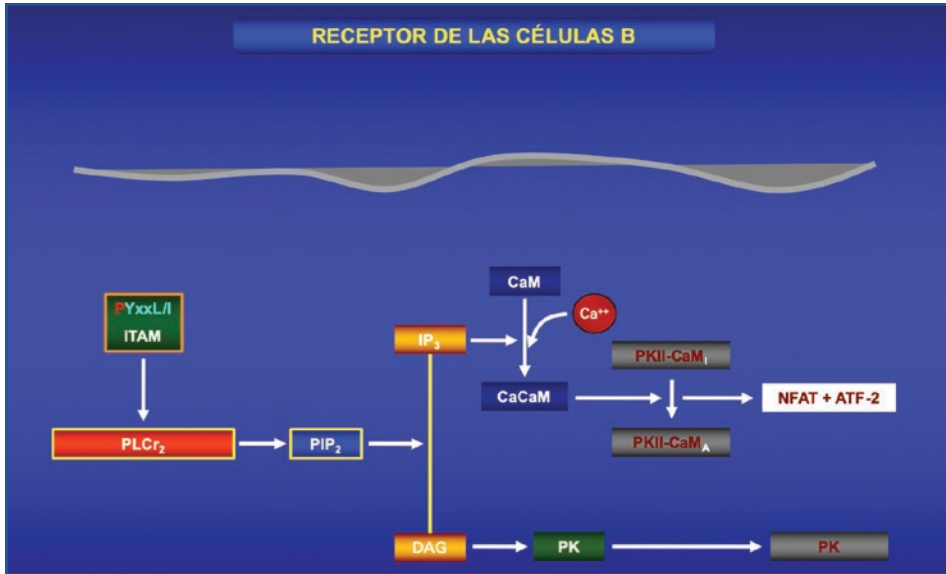


Figura 13. Al activarse la fosfolipasa Cr₂(PLCr₂) se produce la hidrólisis del 4.5-difosfatidilinositol (PIP₂), liberando diacilgliceroles (DG), los que al activar a una proteincinasa (PK) y al inositol-trifosfato (IP₃), liberan Ca⁺⁺ en el espacio intracelular. ATF-2: factor-2 activador de la transcripción; CaCaM: complejo Ca⁺⁺-calmodulina; ITAM: motivos de activación del inmunoreceptor de tirosina base; NFAT: factores nucleares activadores de la transcripción; PKII-CaCaM: proteincinasa Ser/Tre.

Activación de Ras

Gen que desencadena a su vez la activación de Erk1/Erk2 MAP-cinasas. Se trata de un importante regulador del crecimiento y diferenciación celular. Cuando el difosfato de guanosina (GDP) se une, *Ras* se inactiva y cuando el trifosfato de guanosina (GTP) se une, *Ras* se activa promoviendo nuevamente la función de la MAP-cinasa *Erk1/2* (Fig. 14). Para que esto se lleve a cabo en condiciones normales, es necesario que los denominados factores de intercambio de nucleótidos se transloquen del citoplasma a la membrana. De tal manera que estos factores de intercambio permiten que el *Ras* libere el GDP, promoviendo su unión con el GTP. *Ras* ejerce actividad de guanosina-trifosfatasa (GTPasa), hidrolizando al GTP para producir GDP y fosfato. El fosfato liberado convierte a la forma activa de *Ras* en su forma inactiva. Este último paso se ve reforzado por las proteínas activadoras de la GTPasa, específicamente la neurofibromina y la proteína activadora de la *Ras*-GTPasa (*RasGAP*, *Ras*-GTPasa activating protein).

El BCR promueve el incremento en la concentración del complejo GTP-*Ras* y la redistribución de *Ras* para que este se acumule en un sitio cercano al BCR. Es decir, el BCR induce la fosforilación de la tirosina de la proteína de adaptación Shc, que se une a su vez a la proteína de adaptación Grb2, la que a su vez se une al factor de intercambio m-SOS₁ y al mSOS₂, constituyendo el complejo Shc-Grb2-mSOS_{1/2}. En concreto, los mecanismos primarios activadores de *Ras* son: a) la activación de los factores de intercambio de nucleótidos mSOS₁ y mSOS₂, y b) la inhibición de los GAP. La translocación de la

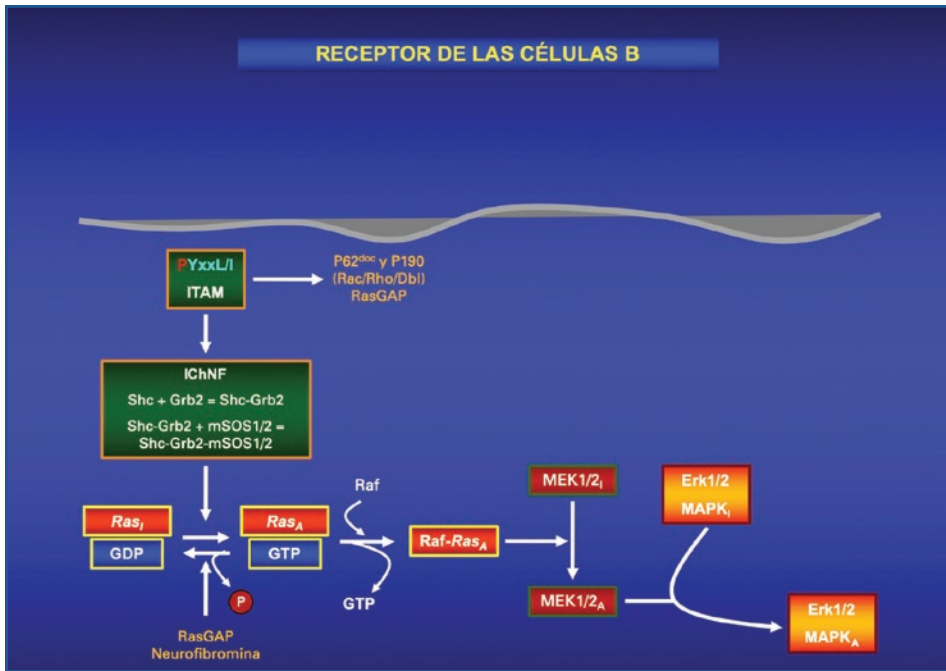


Figura 14. *Ras* activa a Erk1/Erk2 MAP-quinasas, desencadenando crecimiento y diferenciación celular. Cuando el difosfato de guanosina (GDP) se une, *Ras* se inactiva y cuando el trifosfato de guanosina (GTP) se une, *Ras* se activa promoviendo nuevamente la función de la MAP-quinasa Erk_{1/2}.

RasGAP a la membrana, en cambio, representa un mecanismo de retroalimentación inhibitoria que limita la activación de *Ras*. La activación del BCR, por otro lado, promueve la fosforilación de la tirosina de *RasGAP* y su asociación con las proteínas p62^{dok} y p190. De hecho, la p190 es por sí misma una GAP de la familia *Rac/Rho/Db1* de la superfamilia de las GTPasas de *Ras*, que regulan la actividad del citoesqueleto de actina. La p62^{dok}, en cambio, sirve para localizar a la *RasGAP* cercana al *Ras* activado, promoviendo otro mecanismo de contrabalance inhibitorio de *Ras*. Curiosamente p62^{dok} también se une a *Csk*, la tirosinasa que regula negativamente a la familia de las cinasas Src. De tal forma que el complejo p62^{dok}-*Csk* es estimulado por reacción cruzada con el BCR, pero su principal activador es la interacción BCR Fcγ RIIB. Por todo esto se considera que p62^{dok} es un inhibidor de la señalización celular, ya que lleva a *RasGAP* y a *Csk* a la región donde la señalización celular se lleva a cabo, provocando un estímulo de autorregulación negativa.

Ras cuenta con múltiples vías de señalización en cascada, de entre las que destacan las cascadas de PK de la *Raf* a la MAP-quinasa. La activación de *Raf* involucra inicialmente su unión a *Ras* y posteriormente su fosforilación a través de una PK aún desconocida. A su vez, *Raf* activo fosforila y activa a MEK1 y MEK2, los que finalmente activan a su vez a las MAP-quinasas Erk1 y Erk2. Se ha demostrado que estas MAP-quinasas son activadas en la célula B mediante el BCR. El blanco de estas MAP-quinasas incluye otras PK Ser/Tre p90^{Rsk} y varios factores de transcripción como los miembros de la familia *Ets* que cooperan con el factor de respuesta sérica para que active la transcripción de los elementos de respuesta sérica, como es el caso del gen *egr-1*.

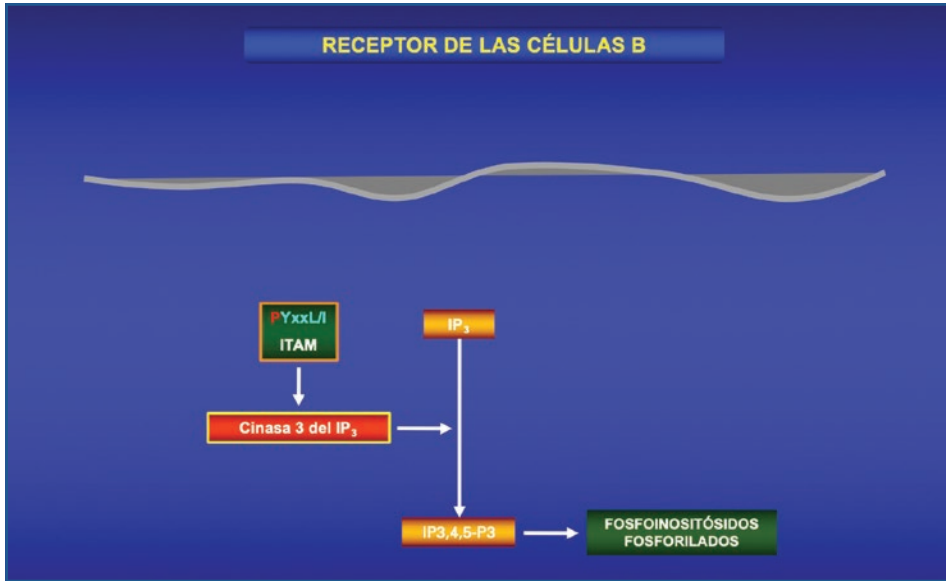


Figura 15. Al activarse la PI₃-cinasa, se produce PIP₃, ligando de la proteincinasa de la tirosina *Btk*, así como de la proteincinasa B (PKB) de la Ser/Tre o proteincinasa c-Akt. La PI₃-cinasa agrega un fosfato a la posición 3 del inositol.

Activación de la cinasa-3 del trifosfato de inositol

La activación de la cinasa-3 del IP₃ provoca la producción de PIP₃, el cual es precisamente el ligando de la PK de la tirosina *Btk*, así como de la proteincinasa B (PKB) de la Ser/Tre o PK c-Akt. La PI₃-cinasa agrega un fosfato a la posición 3 del inositol (Fig. 15). Inicialmente el BCR activo promueve la fosforilación de la tirosina de la PI₃-cinasa activándola, lo que desencadena la formación de PI_{3,4}-P₂. Sin embargo, dado que es precisamente el PI_{3,4}-P₂ el sustrato fundamental de esta enzima, su principal producto biosintético es el PI_{3,4,5}-P₃. La fosforilación que induce el BCR sobre la tirosina, también activa a la inositol 5-fosfatasa (SHIP), que al contener funciones SH convierte al PIP₃ en PI_{3,4}-P₂, por lo que la formación de PIP₂ depende directamente de la activación de la SHIP. Tanto la PIP₃-cinasa como la SHIP actúan como ligandos para los denominados homólogos de Pleckstrin, que forman parte de los componentes de señalización de los fosfoinositósidos fosforilados.

Activación de Vav, Cbl y HSI

Se trata de señales adicionales activadas a nivel de la tirosina (Fig. 16). El *Vav* es un protooncogén que aparentemente regula al *Ras*, cuya proteína contiene un dominio homólogo al de la proteína que codifica el *Dbl*. Los dominios homólogos de *Vav* y de *Dbl* ejercen actividad de factor intercambiador de nucleótidos, fundamentalmente sobre la familia *Rac* relacionada con *Ras* y no directamente sobre *Ras*, ya que este tiene su propio intercambiador. Por otro lado, *Vav*, al contener dominios tanto SH2 como SH3 participa también en los complejos de señalización de ensamble de multiproteínas.

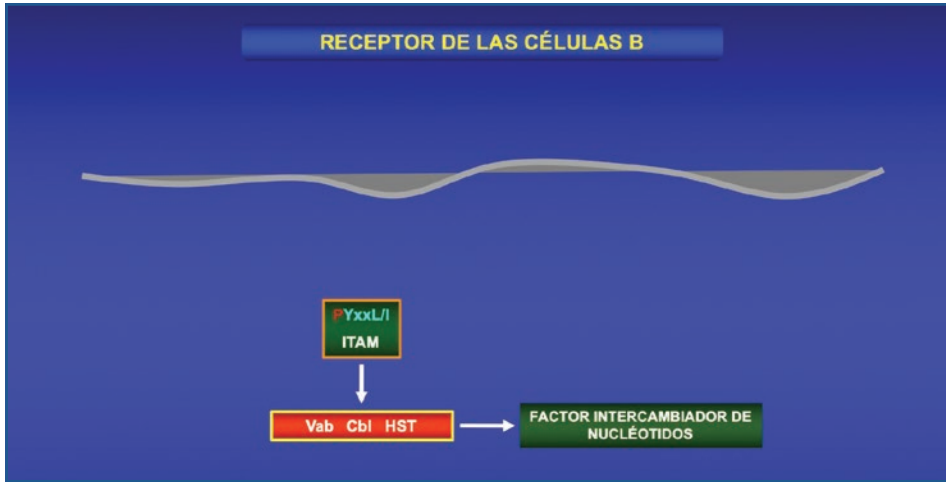


Figura 16. *Vav*, *Cbl* y HS1 son señales adicionales activadas a nivel de los residuos de tirosina. *Cbl*: protooncogén; HST: histona; ITAM: motivos de activación del inmunoreceptor de tirosina base; *Vav*: protooncogén.

Las proteínas *Rac*, *CDC42* y *Rho* forman parte de una de las más grandes subfamilias de *Ras*, constituyendo proteínas de bajo peso molecular que unen GTP y controlan la organización de los microfilamentos de actina-base. La neurotoxina botulínica, por ejemplo, promueve la ribosilación del ADP e inhibe a las proteínas de *Rho* a lo largo de las fibras de estrés, principal componente de la estructura de los microfilamentos, disociándolos. Otro componente es *Cbl*, protooncogén que regula negativamente a *Ras*. *Cbl* forma complejos con la proteína de adaptación de *Crk* y con C3G (factor de intercambio de nucleótidos de guanina). C3G funciona para la proteína *Rap1A* que une GTP y que actúa como inhibidor de *Ras*, al competir con *Ras* activo por sus propios efectores.

Finalmente, HS1, al ser activado por el BCR, se transloca al núcleo, regulando la apoptosis.

Correceptores de las células B

La señal emitida por el BCR es influenciada por dos correceptores: el receptor 2 del complemento (CR2), que promueve la activación de las células B, y el receptor $Fc\gamma RIIb$, que inhibe la activación de las células B:

- Correceptor CR2. Se encuentra formando dos complejos: CR2/CR1 y CR2/CD19/TAPA1(CD81). El mecanismo por el que el CR2 activa a la célula B se desconoce, pero se sabe que CD19 no es un componente esencial en la transducción del BCR. El dominio intracitoplasmático del CD19 está constituido por nueve tirosinas que son fosforiladas por la señal cruzada del BCR. Dos de estos sitios son reconocidos por los dominios SH2 de la PI3-cinasa, mientras que un tercer sitio es reconocido por el dominio SH2 de *Vav*. Esto significa que el CR2 probablemente activa a la célula B a través de *Vav* y de PI₃-cinasa, facilitando estímulos positivos e inhibiendo estímulos negativos como apoptosis.

- Correcceptor Fc γ RIIb. Se trata de un receptor Fc sobre las células B para las IgG, de tal manera que se expresa cuando la forma predominante del Ag es un complejo inmunitario. Actúa inhibiendo la proliferación de las células B y promoviendo su apoptosis. Sin embargo, cuando el complejo inmunitario entra inicialmente en contacto con la célula dendrítica folicular (FDC), el Ag es unido a la FDC mediante el receptor Fc γ Rs para presentarlo con actividad positiva a la célula B.

El mecanismo inhibitorio que promueve este correcceptor se lleva a cabo por medio del rompimiento de PIP₂ y del bloqueo del influjo de Ca⁺⁺. La inhibición en la entrada de Ca⁺⁺ depende del dominio citoplasmático del receptor Fc γ RIIb, así como de una de sus tirosinas y de sus aa circundantes. A esta región se la denomina, entonces, motivo de inhibición de tirosina-base del inmunoreceptor (ITIM, *immunoreceptor tyrosine based inhibitor motif*). El ITIM se fosforila exclusivamente cuando el receptor Fc γ RIIb se encuentra coligado al BCR. La región fosforilada de tirosina del FcR sirve de sitio de unión para tres fosfatasa que contienen SH2, las tirosinfosfatasa SHP-1, SHP-2 y la SHIP, que provocan señales inhibitorias. De tal forma que la SHIP y la SHP-1 son los principales inhibidores que utiliza Fc γ RIIb. En estas circunstancias, la fosforilación del dominio citoplasmático de Fc γ RIIb activa a Lyn o a Syk, evitando que la señalización del BCR sea inhibida por completo. La SHP-1 inhibe la fosforilación de la tirosina de CD19, evitando el reclutamiento de PI₃-cinasa y bloqueando el influjo iónico de Ca⁺⁺. Por otro lado, la SHIP puede degradar al PIP₃, evitando con ello la activación de la PI₃-cinasa. Ambos mecanismos tienden a disminuir la elevación del PIP₃, por lo que atenúan la transducción de la señal. Además, la SHIP, al convertir el PIP₃ en PI_{3,4}-P₂ actúa como inhibidor, ya que PI_{3,4}-P₂ no sirve como ligando para el dominio *Btk* PH. La correlación entre el BCR y el Fc γ RIIb también disminuye la activación de *Ras* a través de SHIP, al evitar la formación de Shc-*Grb2*-mSOS, complejo que activa a *Ras* en respuesta al BCR.

Respuesta celular a algunos Ag

La respuesta celular a algunos Ag requiere de la intervención de células T maduras, por lo que se les denomina dependiente de células T (TD). Existen sin embargo, algunos Ag que no desencadenan directamente la respuesta de las células T, por lo que a la respuesta que se obtiene mediante la introducción de estos Ag se denomina independiente de células T (TI); de hecho, la respuesta inicial de la IgM a la mayoría de los agentes infecciosos es del tipo TI. Los Ag TI se subdividen en TI-1 y TI-2:

Ag TI-1. Tienen la dramática e inusual propiedad de ser activadores policlonales de las células B. Muchos de estos compuestos son componentes de la pared bacteriana (LPS, péptidoglicanos, lipoproteínas, etc.) y su actividad policlonal se potencia con la señalización del BCR. El macrófago responde a los LPS mediante la producción de citocinas (interleucina [IL]-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF]- α), quimiocinas (IL-8 y proteínas inflamatorias macrofágicas 1 y 2) y prostaglandinas. Esta respuesta disminuye cuando el macrófago expresa CD14, ya que este se une al monómero de LPS.

Ag TI-2. Permiten la formación de inmunones, complejos que activan eficiente y persistentemente la señalización del BCR. Desencadenan la activación del complemento y conforman el complejo CR2/CD19/CD81 para promover la función del BCR. En una palabra, incrementan la activación de las células B. Los Ag TI-2 son polímeros repetidos como polisacáridos con un patrón específico o mínimo de repetición de haptenos capaces

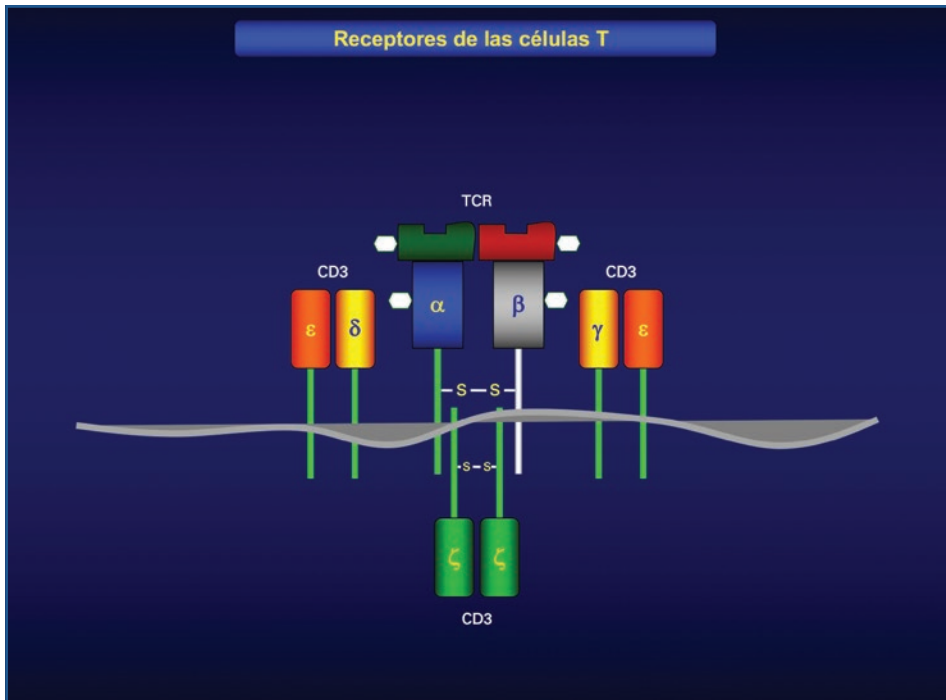


Figura 17. El receptor de las células T (TCR) es un heterodímero con un dominio constante y otro variable, en donde se localiza el sitio de reconocimiento antigénico; su extremo N-terminal representa su región variable, mientras que la zona de bisagra que une a sus dos extremos contiene un residuo de cisteína que forma un puente disulfuro. Sus dos cadenas helicoidales atraviesan la bicapa lipídica mediante un dominio hidrofóbico transmembrana con dos residuos de aminoácidos con carga positiva (+) en la cadena- α y un aminoácido con carga positiva también en la cadena- β .

de inducir una adecuada respuesta TI-2. Dado que la pared bacteriana presenta tanto repetición de polisacáridos como de activadores policlonales de las células B, el BCR recibe un poderoso estímulo de activación.

Receptor de las células T

El receptor antigénico de las células T (TCR) es un fragmento Fab de una Ig unida a la membrana asociado a un complejo invariante de proteínas de superficie que utiliza para la transducción de la señal. Cada célula T tiene sobre su superficie hasta 30,000 moléculas receptoras antigénicas, conformadas por dos cadenas polipeptídicas, la α y la β frecuentemente o la γ y la δ esporádicamente, unidas por un puente disulfuro. La función de los TCR es la de reconocer a los Ag clase I y II del CMH. En concreto, el TCR es un heterodímero con un dominio constante y otro variable, en donde se localiza el sitio de reconocimiento antigénico (Fig. 17). En su extremo N-terminal se forma su región variable, mientras que la zona de bisagra que une a sus dos extremos contiene un residuo de

cisteína que forma un puente disulfuro. Sus dos cadenas helicoidales atraviesan la bicapa lipídica mediante un dominio hidrofóbico transmembrana que contiene dos residuos de aa con carga positiva (+) en la cadena- α y un aa con carga positiva también en la cadena- β . Estos tres residuos de aa con carga positiva, dos en la cadena- α y uno en la cadena- β , son esenciales para su interacción con los péptidos opuestos de CD3 γ , δ y ϵ , los cuales son homólogos o muy parecidos a las mIg α y β del BCR.

Tanto la parte V como la C de las cadenas α y β contienen cadenas de carbohidratos, mientras que la zona de bisagra conecta al dominio Ig-símil con la membrana y forma un puente disulfuro entre ambas cadenas mediante dos residuos de cisteína. Mientras que la cadena α es codificada por los genes V y J, la cadena β depende del de los genes V, D y J. A diferencia del BCR, el TCR es una estructura monovalente que no es excretada, sino que permanece fija en la membrana.

Mientras que en los Ac el sitio de unión con el Ag está conformado por las regiones determinantes de complementariedad-3 (CDR3) de las cadenas pesadas y ligeras, en el TCR este sitio de unión con el Ag depende tanto de CDR3 en el centro, como de las asas de CDR1 y CDR2 en la periferia, que son codificadas dentro de la línea germinal de los segmentos génicos V para las cadenas α y β . Es en esta forma como el centro del TCR presenta una gran variabilidad, mientras que la periferia es menos variable. En concreto, el sitio de reconocimiento Ag del TCR recae sobre CDR3, su parte central, la más variable de su ligando; mientras que la parte periférica está conformada por las asas de CDR1 y CDR2 de los dominios V de las cadenas α y β , las que comprimen los aa de las α hélices de los dos dominios externos del CMH. De tal manera que la cadena α del TCR se coloca sobre el dominio α_1 de las moléculas clase I o clase II del CMH; mientras que la cadena β queda orientada sobre el dominio α_2 de las moléculas clase I o sobre el dominio β_1 de las moléculas clase II.

El receptor antigénico de la célula T está constituido por ocho cadenas polipeptídicas: las cadenas α y β del TCR; una cadena γ , otra δ , dos ϵ y dos homodímeros zita (ζ) de CDR3. En realidad, la traducción de la señal del TCR depende del complejo CD3 que se asocia en forma estable con el TCR. Las proteínas CD3 γ , δ y ϵ se codifican en genes unidos, mientras que la proteína ζ se codifica en un gen por separado. Los dominios de las proteínas CD3 γ , δ y ϵ son extracelulares, pero presentan pequeñas extensiones citoplasmáticas. Sus dominios transmembrana contienen aa ácidos con cargas negativas que forman puentes salinos con los aa básicos con cargas positivas de la región transmembrana de las cadenas α y β del TCR. La cadena ζ es un homodímero citoplasmático unido por un puente disulfuro en su región transmembrana, que apenas se extiende ligeramente sobre la superficie extracelular. Los dominios citoplasmáticos de CD3 no son más que secuencias de ITAM que traducen la señal mediante tirosincinasas.

Correceptores de las células T

Al asociarse las moléculas CD4 y CD8 a las moléculas del TCR constituyen los correceptores de las células T. La molécula de CD4 está conformada por una cadena simple con cuatro dominios Ig-símil. Los dominios D1 y D2 de CD4 están fuertemente unidos entre sí, constituyendo un rígido bastón de 60 Å de longitud, que se une mediante una bisagra flexible a los dominios D3 y D4, que a su vez constituyen otro bastón. El dominio citoplasmático de CD4 interactúa con la tirosincinasa Lck para traducir la señal; mientras que la cadena externa de D1 y probablemente D2, interactúan con las

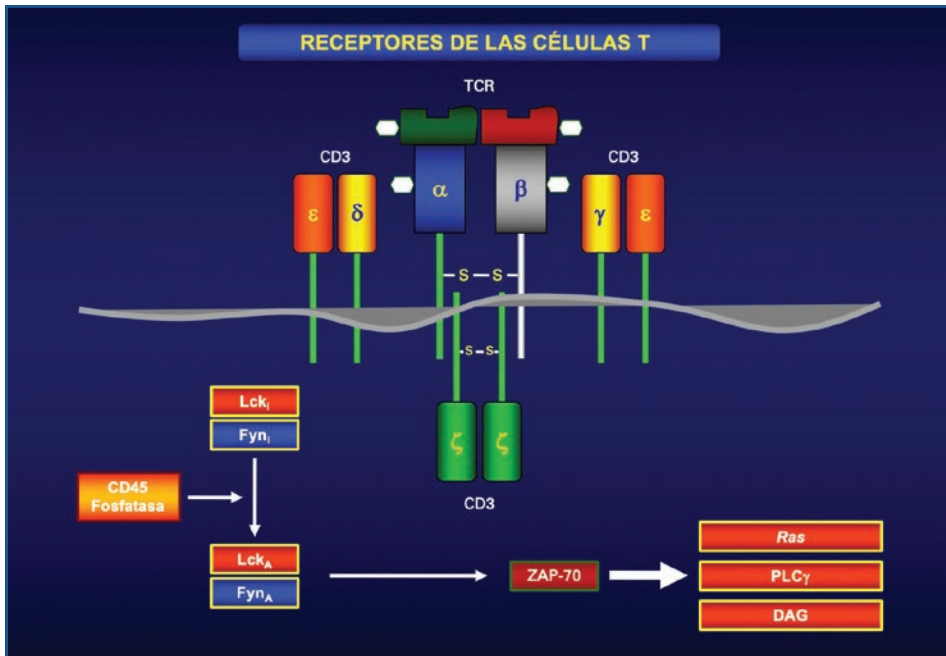


Figura 18. ZAP-70 (*Z associated protein*), está íntimamente relacionada con la tirosincinasa Syk de las células B. La falta de ZAP-70 impide la activación de las células T. Otro elemento regulatorio adicional es la CD45, que es una proteína transmembrana que al remover a los grupos fosfato inhibitorios de Lck y de Fyn los activa para que estos, a su vez, activen a ZAP-70. DG: dialgliceroles; TCR: receptor de las células T.

moléculas clase II del CMH. CD4 se une al dominio B2 de las moléculas clase II del CMH, lejos del sitio en el que estas moléculas interactúan con el TCR, por lo que CD4 puede unirse al mismo péptido CMH clase II que el TCR. Dado que las moléculas de CD4 y el TCR se unen en forma independiente al Ag, solo se juntan cuando interactúan sinérgicamente durante el reconocimiento del Ag. De tal forma que CD4, cuando está presente en la reacción, disminuye 100 veces la concentración necesaria de Ag para activar a la célula T CD4.

La molécula de CD8, por otro lado, es un heterodímero constituido por las cadenas α y β unidas por un puente disulfuro extracitoplasmático. El heterodímero CD8 α se une al dominio α_3 de las moléculas clase I del CMH, lo que le permite unirse en forma simultánea con el TCR. El dominio intracelular de la molécula CD8 también interactúa con la tirosincinasa Lck, incrementando unas 100 veces la sensibilidad del TCR al Ag.

Transducción de la señal CD4 y CD8

La fase inicial depende de dos tirosincinasas: a) Lck, que depende tanto de CD4 como de CD8, y b) Fyn, que depende de las moléculas CD3 ϵ y CD3 ζ . Ambas tirosincinasas fosforilan inicialmente a CD3 ϵ y CD3 ζ y posteriormente a ZAP-70 (*Z associated protein*), que está íntimamente relacionada con la tirosincinasa Syk de las células B. La falta

de ZAP-70 impide la activación de las células T. Otro elemento regulatorio adicional es CD45, que es una proteína transmembrana que al remover a los grupos fosfato inhibitorios de Lck y de Fyn los activa para que estos, a su vez, activen a ZAP-70. Finalmente, una vez que ZAP-70 se encuentra activa, esta promueve la función de tres cascadas independientes (Fig. 18):

1. *Ras*. Activa la transcripción de Fos y este a su vez la transcripción de Jun, que induce al activador de la transcripción de AP-1 (*activator protein-1*) y al NFAT, promoviendo la función de la célula T.
2. FLC- γ . Al producir IP₃ no solo libera Ca⁺⁺ de almacenes intracelulares, sino que activa a los ductos iónicos de este catión divalente en la célula T, incrementando su flujo. Como consecuencia se activa la calcineurina, la que al remover a los grupos fosfato del NFAT citoplasmático lo transloca al núcleo, en donde al unirse a AP-1 se transforma en NFAT activo. Es precisamente por este motivo que la ciclosporina A, al inhibir a la calcineurina, inhibe la activación del NFAT.
3. DG. Producido por FLC- γ , el cual al activar a una PK, induce al gen del NFk β .

Estas tres cascadas, al activar a AP/1, NFAT y NFk β , inducen la transcripción de nuevos genes, desencadenando la proliferación celular y su diferenciación. Todo esto permite a las células T CD8 liberar citoxinas y a las células T CD4 liberar citocinas.

Bibliografía

1. Anderson SK, Dewar K, Goulet ML, Leveque G, Makrigiannis AP. Complete elucidation of a minimal class I MHC natural killer cell receptor haplotype. *Genes Immun.* 2005;6:481-92.
2. Antoniou AN, Powis SJ. Pathogen evasion strategies for the major histocompatibility complex class I assembly pathway. *Immunol.* 2008;124:1-12.
3. Antoniou AN, Santos SG, Campbell EC, Lynch S, Arosa FA, Powis SJ. ERp57 interacts with conserved cysteine residues in the MHC class I peptide-binding groove. *FEBS Lett.* 2007;581:1988-92.
4. Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge in the hinge? *Immunol Today.* 1995;16:85-90.
5. Brink R, Goodnow CC, Basten A. IgD expression on B cells is more efficient than IgM but both receptors are functionally equivalent in up-regulating CD80/CD86 co-stimulatory molecules. *Eur J Immunol.* 1995;25:1980-4.
6. Brummendorf T, Rathjen FG. Structure/function relationship of axon-associated adhesion receptors of the immunoglobulin superfamily. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6:584-93.
7. Chen M, Bouvier M. Analyses of interactions in a tapsain/class I complex provides a mechanism for peptide selection. *EMBO J.* 2007;26:1681-90.
8. Clynes R, Ravetch J. Cytotoxic antibodies trigger inflammation through Fc receptors. *Immunity.* 1995;3:21-6.
9. Colman PM. Structure of antibody-antigen complexes: implications of immune recognition. *Adv Immunol.* 1988;43:99-132.
10. Constantinescu A, Schlissel MS. Changes in locus-specific V(D)J recombinase activity induced by immunoglobulin gene products during B cell development. *J Exp Med.* 1997;185:609-20.
11. Davies DR, Padlan EA, Sheriff S. Antigen-antibody complexes. *Annu Rev Biochem.* 1990;59:439-73.
12. Dent AL, Shaffer AL, Yu X, Allman D, Staudt LM. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science.* 1997;276:589-92.
13. Denzin LK, Cresswell P. HLA-DM induces CLIP dissociation from MHC class II $\alpha\beta$ dimers and facilitates peptide loading. *Cell.* 1995;82:155-65.
14. Denzin LK, Robbins NF, Carboy-Newcome C, Cresswell P. Assembly and intracellular transport of HLA-DM and correction of the class II antigen-processing defect in T2 cells. *Immunity.* 1994;1:595-606.
15. Dweck R. Glycobiology-towards understanding the function of sugars. *Biochem Soc Trans.* 1995;23:1-25.
16. Giblin PA, Leahy DJ, Mennone J, Kavathas PB. The role of charge and multiple faces of the CD8 α/α homodimer in binding to MHC class I molecules: support for a bivalent model. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:1716-20.
17. Grewal IS, Moudgil KD, Sercarz EE. Hindrance of binding to class II major histocompatibility complex molecules by a single amino acid residue contiguous to a determinant leads to crypticity of the determinant as well as lack of response to the protein antigen. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92:1779-83.
18. Guddat LW, Herron JN, Edmundson AB. Three-dimensional structure of a human immunoglobulin with a hinge deletion. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90:4271-5.
19. Han S, Dillon SR, Zheng B, Shimoda M, Schlissel MS, Kelsoe G. V(D)J recombinase activity in a subset of germinal center B lymphocytes. *Science.* 1997;278:301-5.
20. Hertz M, Nemazee D. BCR ligation induces receptor editing in IgM⁺IgD⁻ bone marrow B cells in vitro. *Immunity.* 1997;6:429-36.

21. Heyman B. The immune complex: possible ways of regulating the antibody response. *Immunol Today*. 1990;11:310-3.
22. Li H, Nourbakhsh B, Cullimore M, Zhang GX, Rostami A. IL-9 is important for T cell activation and differentiation in autoimmune inflammation of the central nervous system. *Eur J Immunol*. 2011; 41(8):2197-206.
23. Hsu E. The variation in immunoglobulin heavy chain C regions in evolution. *Semin Immunol*. 1994;6:383-91.
24. Huang B, Yachou A, Fleury S, Hendrickson WA, Sekaly RP. Analysis of the contact sites on the CD4 molecule with class II MHC molecule: co-ligand versus co-receptor function. *J Immunol*. 1997;158:216-25.
25. Hulett MD, Witort E, Brinkworth RI, McKenzie IF, Hogarth PM. Multiple regions of human FcγRII (CD32) contribute to the binding of IgG. *J Biol Chem*. 1995;270:21188-94.
26. Janeway Ch, Travers P, Hunt S, Walport M. *Immunobiology*. United Kingdom: Garland publishing; 1997.
27. Jefferis R, Lund J, Goodall M. Recognition sites on human IgG for Fcγ receptors: the role of glycosylation. *Immunol Lett*. 1995;44:111-7.
28. Jefferis R, Lund J. Glycosylation of antibody molecules: structural and functional significance. *Chem Immunol*. 1997;65:111-28
29. Kienast A, Preuss M, Winkler M, Dick TP. Redox regulation of peptide receptivity of major histocompatibility complex class I molecules by ERp57 and taspain. *Nat Immunol*. 2007;8:864-72.
30. Kilmann NR. The cellular origins of memory B cells. *Semin Immunol*. 1997;9:241-7.
31. Kirkham PM, Schroeder HWJr. Antibody structure and the evolution of immunoglobulin V gene segments. *Semin Immunol*. 1994;6:347-60.
32. Klix N, Jolly CJ, Davies SL, Bruggemann M, Williams GT, Neuberger MS. Multiple sequences from downstream of the J kappa cluster can combine to recruit somatic hypermutation to a heterologous, upstream mutation domain. *Eur J Immunol*. 1998;28:317-26.
33. Leahy DJ. A structural view of CD4 and CD8. *FASEB J*. 1995;9:17-25.
34. Lewis SM. P nucleotide insertions and the resolution of hairpin DNA structures in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91:1332-6.
35. Liu YJ. Sites of B lymphocyte selection, activation, and tolerance in spleen. *J Exp Med*. 1997;186:625-9.
36. Malhotra JD, Kaufman RJ. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. *Cell Develop Biol*. 2007;18:716-31.
37. Maness PF, Schachener M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily; signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci*. 2007;10:19-26.
38. Mariuzza RA, Poljak RJ, Schwarz FP. The energetic of antigen-antibody binding. *Res Immunol*. 1994;145:70-2.
39. Matsuda F, Honjo T. Organization of the human immunoglobulin heavy chain locus. *Adv Immunol*. 1996;62:1-29.
40. Giroux M, Schmidt M, Descoteaux A. IFN-γ-induced MHC class II expression: transactivation of class II transactivator promoter IV by IFN regulatory factor-1 is regulated by protein kinase C-α. *J Immunol*. 2003; 171(8):4187-94.
41. Miles JJ, Silins SL, Burrows SR. Engineered T cell receptors and their potential in molecular medicine. *Curr Med Chem*. 2006;13:2725-36.
42. Monroe JG. Tolerance sensitivity of immature-stage B cells. Can developmentally regulated B cell antigen receptor (BCR) signal transduction play a role? *J Immunol*. 1996;156:2657-60.
43. Morris SC, Lees A, Finkelman FD. In vivo activation of naïve T cells by antigen presenting B cells. *J Immunol*. 1994;152:3777-85.
44. Noelle RJ, Snow EC. Cognate interactions between helper T cells and B cells. *Immunol Today*. 1990;11:361-8.
45. Ohno S. The origin of Igs and T-cell receptors is likely to be the cell death sensor of macrophages. *Res Immunol*. 1996;147:247-52.
46. Or RI, Renz H, Terada N, Gelfand EW. IL-4 and IL-2 promote human T-cell proliferation through symmetrical but independent pathways. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;64(3):210-7.
47. Padlan EA. Anatomy of the antibody molecule. *Mol Immunol*. 1994;31:169-271.
48. Papavasiliou F, Misulovin Z, Suh H, Nussenzweig MC. The role of Ig beta in precursor B cell transition and allelic exclusion. *Science*. 1995;268:408-11.
49. Pascal V, Stulberg MJ, Anderson SK. Regulation of class I major histocompatibility complex receptor expression in natural killer cells: one promoter is not enough! *Immunol Rev*. 2006;214:9-21.
50. Paul WE. *Fundamental immunology*. Bethesda, Maryland: Lippincott-Raven; 1999.
51. Radic MZ, Zouali M. Receptor editing, immune diversification, and self-tolerance. *Immunity*. 1996;5:505-11.
52. Ramsden DA, Gellert M. Formation and resolution of double-strand break intermediates in V(D)J rearrangement. *Genes Dev*. 1995;9:2409-20.
53. Roth DB, Zhu C, Gellert M. Characterization of broken DNA molecules associated with V(D)J recombination. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90:10788-92.
54. Rush JS, Hodgkin PD. B cells activated via CD40 and IL-4 undergo a division burst but require continued stimulation to maintain division, survival and differentiation. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1150-9.
55. Santos SG, Campbell EC, Lynch S, Wong V, Antoniou AN, Powis SJ. MHC class I-ERp57-taspain interactions within the peptide-loading complex. *J Biol Chem*. 2007;282:17587-93.
56. Huen SC, Huynh L, Marlier A, Lee Y, Moeckel GW, Cantley LG. GM-CSF promotes macrophage alternative activation after renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1334-45.
57. Schlissel M, Constantinescu A, Marrow T, Baxter M, Peng A. Double-strand signal sequence breaks in V(D)J recombination are blunt, 5'-phosphorylated, RAG-dependent, and cell cycle regulated. *Genes Dev*. 1993;7:2520-32.
58. Schlissel MS, Marrow T. Ig heavy chain protein controls B cell development by regulating germ-line transcription and retargeting V(D)J recombination. *J Immunol*. 1994;153:1645-57.
59. Schumaker VN, Phillips ML, Hansen DC. Dynamic aspects of antibody structure. *Mol Immunol*. 1991;28:1347-60.
60. Sherman MA, Weber DA, Jensen PE. DM enhances peptide binding to class II MHC by release of invariant chain-derived peptide. *Immunity*. 1995;3:197-205.
61. Silverman GJ. Superantigens and spectrum of unconventional B-cell antigens. *Immunologist*. 1994;2:51-7.
62. Sims PJ, Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. *Semin Cell Biol*. 1995;6:275-82.
63. Sinigaglia F, Hammer J. Motifs and supermotifs for MHC class II binding peptides. *J Exp Med*. 1995;181:449-51.
64. Stern LJ, Wiley DC. Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins. *Structure*. 1994;2:245-51.

65. Stuber E, Strober W. The T cell-B cell interaction via OX40-OX40L is necessary for the T cell-dependent humoral immune response. *J Exp Med.* 1996;183:979-89.
66. Su X, Yu Y, Zhong Y, Giannopoulou EG, Hu X, Liu H, et al. Interferon- γ regulates cellular metabolism and mRNA translation to potentiate macrophage activation. *Nat Immunol.* 2015;16(8):838-49.
67. Suh W-K, Cohen-Doyle MF, Fruh K, Wang K, Peterson PA, Williams DB. Interaction of MHC class I molecules with the transporter associated with antigen processing. *Science.* 1994;264:1322-6.
68. Tomlinson IM, Walter G, Jones PT, Dear PH, Sonnhammer ELL, Winter G. The imprint of somatic hypermutation on the repertoire of human germline V genes. *J Mol Biol.* 1996;256:813-7.
69. Tormo AJ, Letellier MC, Sharma M, Elson G, Crabé S, Gauchat JF. IL-6 activates STAT5 in T cells. *Cytokine.* 2012;60(2):575-82.
70. van Endert PM. Peptide selection of presentation by HLA class I: a role of the human transporter associated with antigen processing? *Immunol Res.* 1996;15:265-79.
71. van Gent DC, Mizuuchi K, Gellert M. Similarities between initiation of V(D)J recombination and retroviral integration. *Science.* 1996;271:1592-4.
72. Vivier E, Daeron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today.* 1997;18:286-91.
73. Vivier E, Daeron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today.* 1997;18:286-91.
74. Vollers SS, Stern LJ. Class II major histocompatibility complex tetramer staining: progress, problems, and prospects. *Immunol.* 2008;123:305-13.
75. Wesemann DR, Benveniste EN. STAT-1 alpha and IFN-gamma as modulators of TNF-alpha signaling in macrophages: regulation and functional implications of the TNF receptor 1:STAT-1 alpha complex. *J Immunol.* 2003;15:171(10):5313-9.
76. Wood PL. *Neuroinflammation.* New Jersey: Humana Press; 1998.
77. Wu H, Kwong PD, Hendrickson WA. Dimeric association and segmental variability in the structure of human CD4. *Nature.* 1997;387:527-30.
78. Xu Y, Davidson L, Alt FW, Baltimore D. Deletion of the Ig kappa light chain intronic enhancer/matrix attachment region impairs but does not abolish V kappa J kappa rearrangement. *Immunity.* 1996;4:377-85.
79. Zhu C, Roth DB. Characterization of coding ends in thymocytes of scid mice: implications for the mechanism of V(D)J recombination. *Immunity.* 1995;2:101-12.

Neuroinmunología III.

Moléculas de adhesión

La integridad anatómica y estructural de un tejido tan delicado y complejo como el nervioso no depende simplemente de una serie de neuronas y contactos sinápticos inmersos en un contexto de materiales de tipo tanto orgánico como inorgánico incluidos en la matriz extracelular, sino de fuerzas físicas y químicas que en interacción dinámica consolidan la unión entre las distintas células que lo constituyen, modelando la forma y proporcionando las características de patrón, color y textura que distinguen al sistema nervioso central (SNC) de otros órganos y sistemas.

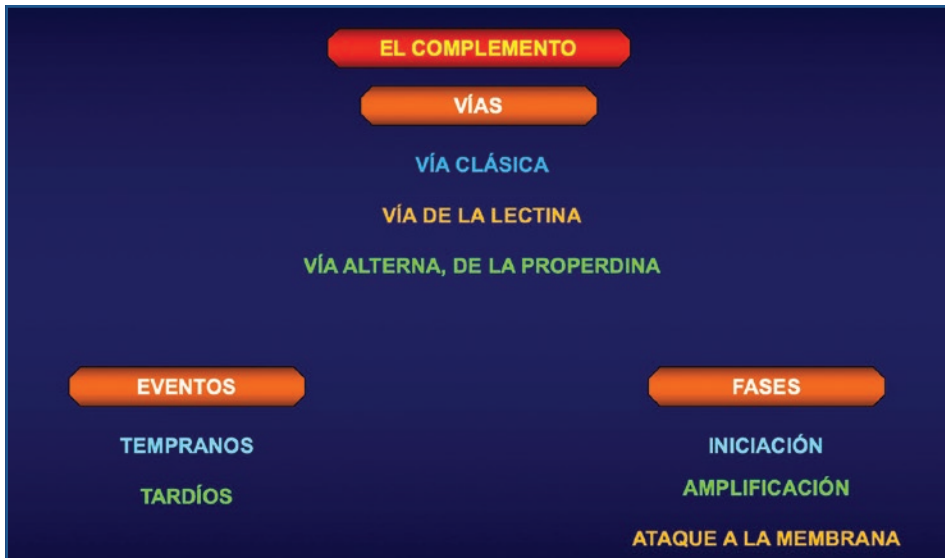
La fuente más importante de esta fuerza de adhesión tiene su origen en complejos de conjugados carbohidráticos exclusivos de células eucariotas, que además de participar en la conformación de la arquitectura celular, tisular y orgánica, intervienen en la fisiología del movimiento celular, la diapédesis leucocitaria, la fagocitosis y los mecanismos de reconocimiento inmunológico, y son elementos indispensables en los procesos de opsonificación. Por otro lado, las moléculas de adhesión presentan en muchas ocasiones segmentos transmembrana, que al relacionarse con diversas unidades catalíticas del citosol, intervienen en la transducción de distintas señales, influenciando en una u otra forma la actividad del núcleo. Son moléculas que de acuerdo con su estructura pueden presentar epítomos que se unen a un paratopo específico, o bien paratopos que se acoplan a un epítomo determinado o, incluso, intervienen como ligandos divalentes que unen y posteriormente fusionan membranas que pueden o no pertenecer a estructuras distintas. Es así como, además de activar al complemento hemolítico, participan en la comunicación intercelular.

En este capítulo se abordarán inicialmente las características funcionales que dentro del SNC presentan las proteínas del complemento. Posteriormente se expondrá la estructura y el papel que juegan las moléculas de adhesión a partir de la descripción de la selectinas, de las proteínas de adhesión endotelial como las moléculas de adhesión intercelular y de las integrinas. Finalmente, y con base en los conceptos vertidos, se discutirá la estructura y función de las moléculas de adhesión de las células neuronales (NCAM).

Sistema del complemento

El término «sistema de proteínas del complemento» se ha adoptado porque sus componentes, además de opsonificar, facilitan la destrucción de la bacteria mediante la intervención de algunos anticuerpos (Ac), consolidando su función. El sistema de proteínas del complemento está formado por 33 glucoproteínas, de las que 23 se encuentran en forma soluble en el plasma, el líquido cefalorraquídeo y la linfa, y 10 forman parte de la membrana citoplasmática de diferentes células. Su función se relaciona con la anafilaxia, la quimiotaxis, la opsonificación, la adherencia y la citotoxicidad, campos fundamentales de la inmunología.

Este complejo sistema puede ser activado mediante tres mecanismos diferentes (Cuadro 1): 1) la vía clásica, que depende de la unión del antígeno (Ag) con el Ac; 2) la vía



Cuadro 1. Este complejo sistema puede ser activado mediante tres mecanismos diferentes: 1) la vía clásica, que depende de la unión del Ag con el Ac; 2) la vía de la lectina o vía clásica independiente de Ac, ya que para su activación se requiere de la unión de la lectina a la manosa, carbohidrato contenido en las proteínas o carbohidratos de la superficie de las bacterias o virus, y 3) la vía alterna, que se inicia cuando algunos componentes del complemento han sido activados espontáneamente, uniéndose a la superficie de un patógeno.

de la lectina o vía clásica independiente de Ac, ya que para su activación se requiere de la unión de la lectina a la manosa, carbohidrato contenido en las proteínas o carbohidratos de la superficie de las bacterias o virus, y 3) la vía alterna, que se inicia cuando algunos componentes del complemento han sido activados espontáneamente, uniéndose a la superficie de un patógeno. De hecho, la vía alterna que dispara la activación del complemento en ausencia de Ac fue la primera en aparecer en la escala evolutiva, mientras que la vía de la lectina bien pudiera ser el resultado de la evolución de la vía alterna.

En realidad, las fases de activación del complemento pueden clasificarse en: a) eventos tempranos que implican desde la unión de C1q al Ac hasta la producción de la proteasa denominada C3-convertasa, y b) eventos tardíos que abarcan desde la intervención de la C3-convertasa para formar C5-convertasa hasta la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM). Pero también pueden clasificarse en: a) fase de iniciación, en la que la unión Ag-Ac activa a C1q hasta formar el complejo C1q,r,s con actividad de esterasa; b) fase de amplificación, que implica la activación de C4 y posteriormente de C2, culminando con la activación de C5, y c) fase de ataque a la membrana del patógeno, que parte de C5 hasta la formación del CAM.

Con relación a la nomenclatura que se utilizará a lo largo de este texto, es importante hacer hincapié en que la letra «C» se aplica para denominar a alguna proteína del complemento, a la que se agrega un número arábigo con el objeto de diferenciarlas entre sí. Cuando los componentes de una proteína se fraccionan, se les agrega la letra «a» minúscula para denominar a la fracción más pequeña y la letra «b» minúscula para la fracción

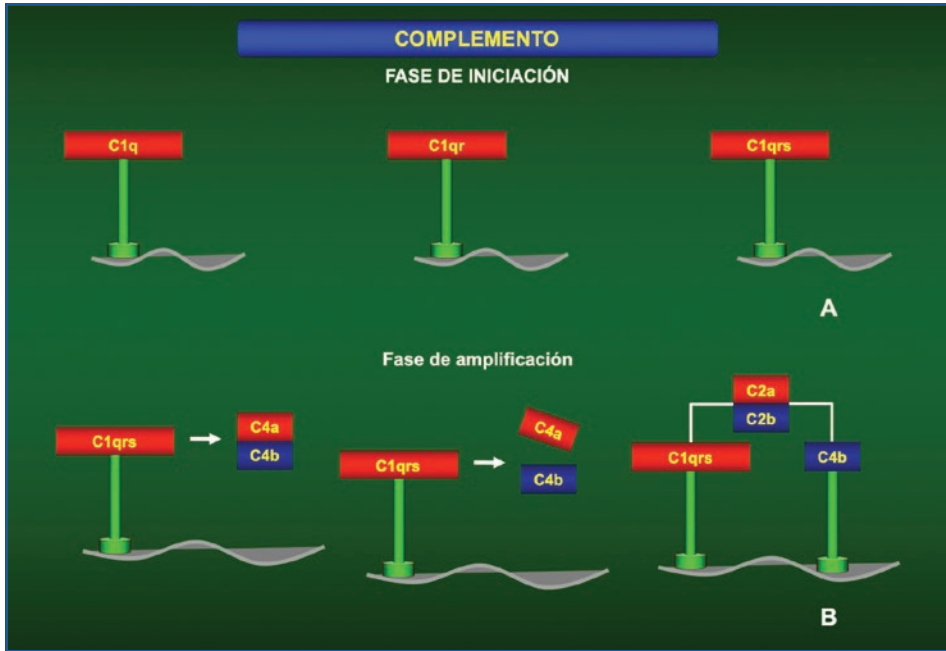


Figura 1. La unión de la IgM o de la IgG a la superficie del patógeno desencadena la fase de iniciación. La Ig expone sus sitios de unión para C1q, que contiene seis cabezas globulares unidas por un tallo similar a la colágena, activando y transformando logarítmicamente a C1q en la proteasa C1r, la que escinde a C1s que es, a su vez, una serinproteasa (A). C1s actúa sobre C4 y posteriormente sobre C2 (B).

de mayor tamaño, con excepción de C2, cuyo fragmento activo y de mayor tamaño es C2a. A los componentes de la vía alterna se les asignan letras mayúsculas y a sus fracciones, de acuerdo con su tamaño, letras minúsculas, al igual que a las fracciones de las proteínas del complemento. Finalmente, a los componentes que activan el complemento se les coloca una línea horizontal en su parte superior.

Vía clásica

FASE DE INICIACIÓN

Empieza cuando la inmunoglobulina (Ig) M o la IgG se han unido a la superficie del patógeno. Este fenómeno produce un cambio conformacional en la estructura de la Ig, que tiende a exponer sus sitios de unión para C1q (Fig. 1A). Esta proteína del complemento está conformada por seis cabezas globulares o tulipanes ligados por un tronco común cuya estructura es similar a la de la colágena. Cada una de sus cabezas se une a un dominio Fc, de tal forma que cuando dos o más de estas regiones se han unido a su dominio correspondiente, C1q se activa. Por este motivo cuando la IgM o la IgG se encuentran en su fase soluble, al no poder sufrir un cambio conformacional que exponga sus sitios de unión a la región globular de esta proteína del complemento, no pueden activar a C1q. De la misma

forma se explica el motivo por el que una sola molécula de IgM, al ejercer su función con actividad de pentámero, puede activar con mayor facilidad a un mayor número de moléculas de C1q, mientras que se requiere de dos o más moléculas de IgG separadas por un espacio de 30 a 40 nm (300 a 400 Å; 1 nm = 10 Å; 1 Å = 0.1 nm) para poder activar a C1q, fenómeno que promueve la unión al azar de una gran cantidad de moléculas de IgG. C1q tiene una gran afinidad por la IgG1, seguida por IgG3 e IgG2.

Una vez que la C1q se ha activado mediante su unión a la Ig previamente adherida al Ag, forma C1r, proteasa que escinde a C1s, cuya función, a su vez, es de serinproteasa. Una molécula de C1q activa a dos moléculas de C1r y a dos moléculas de C1s.

FASE DE AMPLIFICACIÓN

La C1s serinproteasa actúa sobre C4 y posteriormente sobre C2 (Fig. 1B). En efecto, la C1s escinde con su actividad de serinproteasa a C4 produciendo C4a (primera de las anafilotoxinas) y C4b, que se une en forma covalente por un lado al patógeno y por el otro a C2, permitiendo que C1s escinda ahora a C2, dividiéndolo en C2b (fragmento de menor tamaño), que queda libre en la circulación, y en C2a, que permanece unido a C4b, confiriendo al complejo C4b-2a actividad de serinproteasa, no obstante que el fragmento C2a por sí mismo es una serinproteasa. De tal forma que el complejo C4b-2a permanece unido a la membrana del patógeno y escinde a un gran número de moléculas de C3-convertasa, produciendo una fracción de C3a con actividad de anafilotoxina (segunda de las anafilotoxinas sin actividad quimiotáctica) que inicia el proceso inflamatorio local, y C3b que se comporta como opsonina, ya que sus moléculas se unen a la membrana (Fig. 2A). De hecho, es muy importante que C3b se adhiera firmemente a la superficie del patógeno, ya que de lo contrario podría actuar sobre la superficie de las células del huésped u hospedero. Esta unión empieza por el enlace covalente mediante una función tioéster (R-S-R: CH₃-S-CH₃ metil-tio-metil o tioéster metílico o sulfuro de metilo) altamente reactiva que se establece en un lugar dentro del perímetro que rodea al Ac que desencadenó la reacción; es decir, la cisteína N-terminal de C3b y el grupo carboxílico del Ac. El glutámico de C4b forma uniones tioéster con los grupos oxidrilo y amino de las proteínas de la superficie del patógeno. Si esta unión no se lleva a cabo rápidamente, los puentes tioéster son escindidos al reaccionar con el agua (hidrólisis), inactivando en forma irreversible a C4b, lo que evita la activación del complemento sobre células distintas al patógeno. De la misma forma, C2 no es susceptible a ser escindido por C1s mientras no se encuentre unido a C4b, por lo que la serinproteasa C2a queda confinada a la superficie del patógeno y como resultado C3 se activará exclusivamente en ese mismo sitio, quedando C3b unido en enlace tioéster a la superficie del patógeno.

El C3 es estructural y funcionalmente homólogo a C4, por lo que C3b, al igual que C4b, se une en enlace tioéster a las proteínas adyacentes de la superficie del patógeno, de lo contrario C3b quedaría inactivado por hidrólisis. La C3-convertasa es la proteína más abundante del complemento, alcanza concentraciones hasta de 1.2 mg/ml¹ en el plasma (Fig. 2B).

En este momento la C5-convertasa, que corresponde precisamente el complejo C4b-2a-3b, escinde a C5 mediante la actividad de serinproteasa generada por C2a, produciendo C5a que se libera a la circulación como la tercera y más poderosa de las anafilotoxinas (C4a, C3a y C5a) y C5b, que conforma el núcleo sobre el que se construirá el CAM (Fig. 2B). Es importante recalcar que C5 no puede ser escindido si no se ha unido a C3b.

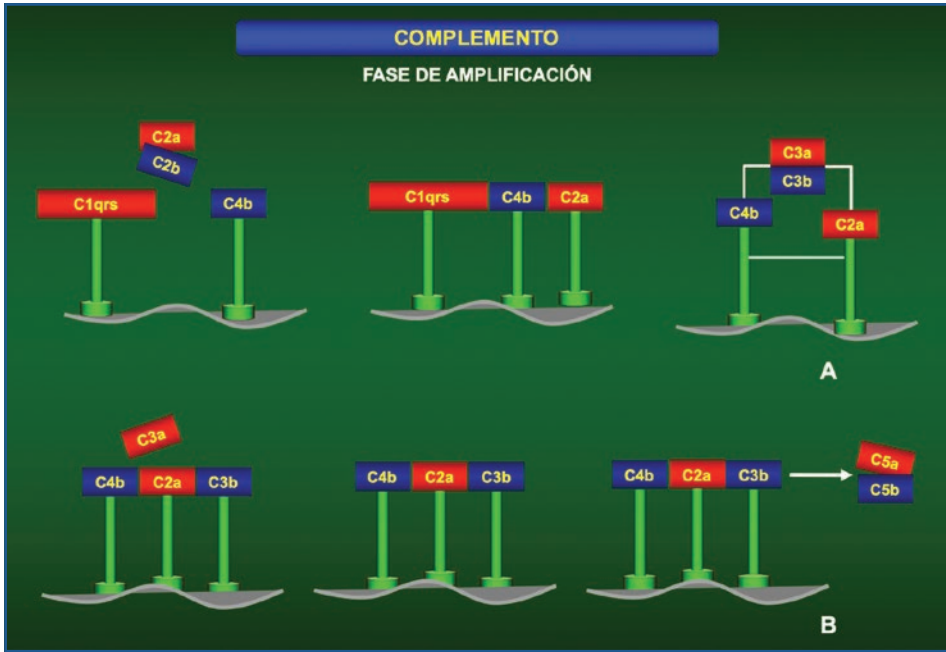


Figura 2. El complejo C1qrs-C4b-C2a permanece unido a la membrana del patógeno, escindiendo un gran número de moléculas de C3-convertasa, lo que libera C3a con actividad de anafilotoxina y C3b con actividad de opsonina (A). C3a se desprende, dejando al complejo C4b-C2a-C3b unido a la superficie, el que ejerce una función de C5-convertasa, liberando por un lado C5a (anafilotoxina al igual que C4a, C3a) y por el otro, C5b que es la base para la formación del complejo de ataque a la membrana (B).

FASE DE ATAQUE A LA MEMBRANA

C5b en realidad no ejerce acción enzimática, sino que expone regiones específicas para su unión con C6 y a su vez con C7, conformando el complejo C5b-6-7 (Fig. 3). En este momento C7 presenta un cambio conformacional que le permite exponer su dominio hidrofóbico, el cual se inserta dentro de la bicapa lipídica de la membrana. Lo mismo sucede cuando el complejo se une a C8 y a C9.

C8 es una estructura constituida por dos proteínas denominadas C8 β y C8 α - γ . C8 β al unirse al complejo C5b-6-7 permite que su componente C8 α - γ induzca la polimerización de 10 a 12 moléculas de C9, formando una estructura anular denominada CAM, la cual presenta una cara hidrofóbica externa que se asocia a la bicapa lipídica y un canal hidrofílico interno de 10 nm (100 Å) que permite el libre paso de solutos y agua a través de la bicapa lipídica, destruyendo al patógeno (Fig. 4).

El CAM actúa de manera similar a la perforina de los poros generados por las células T citotóxicas y por las células asesinas naturales (NK, *natural killer*). La diferencia estriba en que el diámetro de los poros que produce la perforina es de aproximadamente 16 nm (160 Å), superior al de los formados por el CAM, lo que permite incluso el acceso de granuloenzimas que desencadenan apoptosis. Es por ello por lo que tanto la perforina como



Figura 3. C5b expone regiones de unión con C6 y esta a su vez con C7, formando el complejo C5b-6-7, momento en el que C7 expone su dominio hidrofóbico y lo inserta en la bicapa lipídica de la membrana; y lo mismo sucede cuando el complejo se une a C8 y a C9.

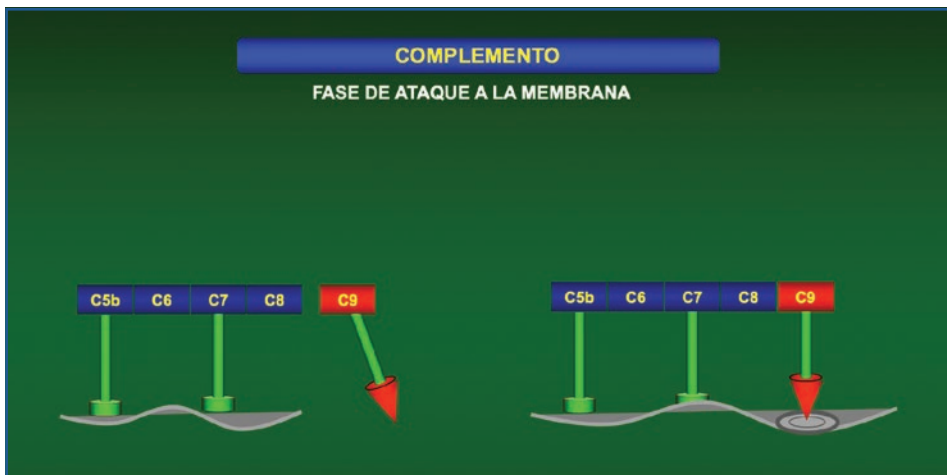


Figura 4. De hecho, C8 β al unirse al complejo C5b-6-7 permite que su complemento C8 α - γ induzca la polimerización de 10 a 12 moléculas de C9, formando lo que se denomina CAM, permitiendo el libre paso de solutos y de agua a través de la bicapa lipídica.

C9 se codifican en genes muy cercanos entre sí. Curiosamente, la deficiencia patológica de C5 y C9 solo se asocia a un incremento en la susceptibilidad a *Neisseria spp.*, lo que desencadena gonorrea o formas comunes de meningitis.



Cuadro 2. La vía de la lectina, que es realmente la vía clásica independiente de la intervención de anticuerpos, es activada por una lectina que une a manosa (MBL, *mannose binding lectin*), aunque también con una afinidad de mayor a menor se une a *N*-acetil-glucosamina, *d*-manosa, manosamina y, con la misma afinidad, a *l*-fucosa, maltosa, glucosa, galactosa y finalmente a *N*-acetil-*D*-galactosamina.

Vía de la lectina

Se trata de la vía clásica pero independiente de Ac, ya que es activada por una lectina que une a manosa (MBL, *mannose binding lectin*), ya que reconoce y se une sobre la superficie citoplasmática con una afinidad de mayor a menor a *N*-acetil-glucosamina, *d*-manosa y manosamina, y con la misma afinidad a *l*-fucosa, maltosa, glucosa, galactosa y finalmente a *N*-acetil-*D*-galactosamina (Cuadro 2). Todos estos carbohidratos se localizan sobre la superficie celular del patógeno, lo que permite a la MBL reconocerlo y unirse a su superficie. La MBL se parece mucho a C1q, incluso desde el punto de vista antigénico, de tal forma que al reconocer a alguno de estos carbohidratos sobre la superficie del microorganismo desencadena la activación del complemento. Cuando la MBL se fija a la superficie celular forma el complejo denominado serinproteasa asociada a la lectina que une a manosa (MASP, *mannose binding lectin associated serin-protease*), que equivale funcional y estructuralmente a C1q,r,s, por lo que activa a C4 hasta la formación del CAM (Fig. 5).

Vía alterna

A diferencia de la vía clásica, en la que el primer fragmento con unión covalente que se forma es C4b, en la vía alterna es C3b, que se une al factor B, cuya estructura y función son homólogas a C2. Esta reacción permite que el factor plasmático D con actividad de proteasa escinda al factor B liberando un pequeño fragmento denominado Ba y una



Figura 5. Cuando la lectina que une a manosa (MBL, *mannose binding lectin*) se fija a la superficie celular, forma el complejo denominado serinproteasa asociada a la lectina que une a manosa (MASP, *mannose binding lectin associated serin-protease*). Este complejo equivale funcional y estructuralmente a C1q,r,s, por lo que activa a C4 hasta la formación del CAM.

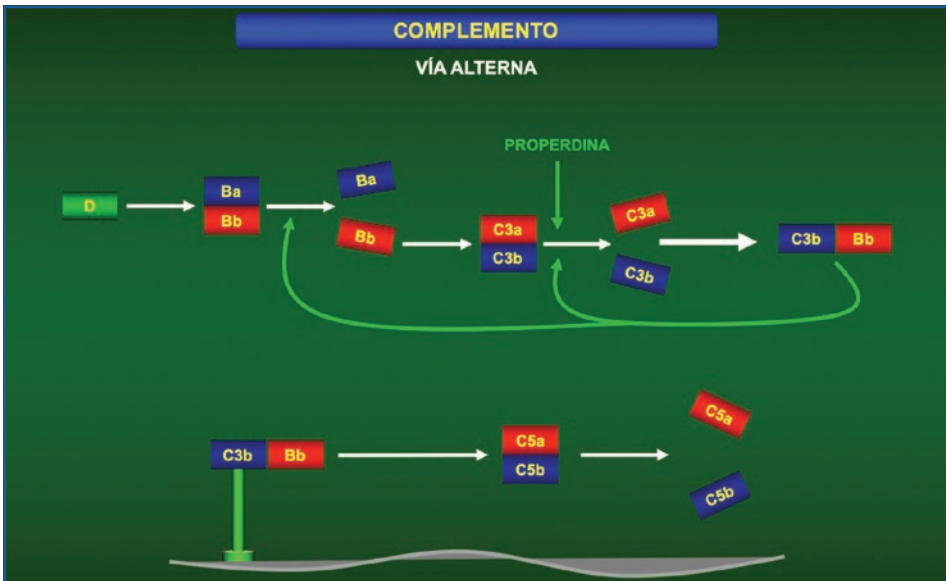


Figura 6. El factor plasmático D con actividad de proteasa escinde al factor B liberando un pequeño fragmento denominado Ba y una proteasa activa denominada Bb que se mantiene unida a C3b formando el complejo C3b-Bb, el que es homólogo al complejo C4b-2a. De tal forma que C3b-Bb escinde a C5 en C5a y en C5b.

proteasa activa denominada Bb que permanece unida a C3b, constituyendo el complejo C3b-Bb, que es estructural y funcionalmente homólogo al complejo C4b-2a (Fig. 6). Los genes de estos factores se encuentran en la región adyacente a la que codifica la clase III del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

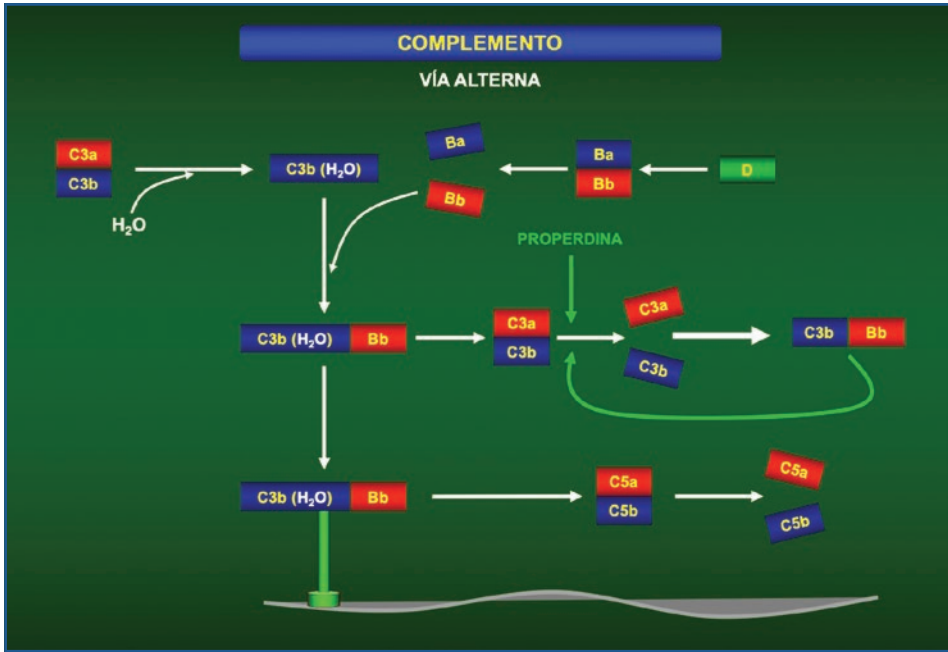


Figura 7. Un pequeño porcentaje de C3 rompe mediante hidrólisis su propio enlace tioéster Cis-Glu dentro de su cadena α , produciendo $C3H_2O$, que a pesar de preservar su fracción C3a, ejerce la misma función de C3b. $C3H_2O$ se une al factor B permitiendo que el factor D produzca el complejo $C3H_2O$ -Bb, que hidroliza a su vez a C3 nativo, produciendo C3a y C3b. La C3b-Bb convertasa actúa sobre C5 fraccionándolo en C5a y C5b.

En concreto, C3 está constituido por dos cadenas polipeptídicas, la α que contiene un enlace tioéster Cis-Glu y la β . De hecho, un porcentaje muy pequeño de C3 rompe este enlace mediante hidrólisis, produciendo C3 hidrolizado ($C3H_2O$), estructura proteica que incluso cuando conserva la fracción C3a ejerce la misma función que C3b. El $C3H_2O$ se une al factor B, el cual al permitir que el factor D escinda al factor B produce el complejo $C3H_2O$ -Bb, con actividad de convertasa que al hidrolizar los enlaces tioéster de C3 nativo, libera una gran cantidad de C3a y C3b (Fig. 7).

Una sola molécula de C3b a su vez genera una gran cantidad de complejos C3b-Bb, amplificando la reacción. La C3b-Bb-convertasa actúa sobre otras moléculas de C3, produciendo más C3b que entra en contacto con el factor B (glucoproteína), generando más C3b-Bb-convertasa. Finalmente, cuando las moléculas de C3b se unen a la superficie del patógeno, la C3b-Bb-convertasa comienza a actuar sobre C5, fraccionándolo en C5a y C5b (Fig. 7).

La properidina estabiliza al complejo C3b-Bb disociándolo en C3b y Bb, pero cuando existe un mínimo de dos moléculas de C3b y al menos una de Bb con o sin properidina, actúa como C5-convertasa, fraccionándolo en C5a y C5b. Por otro lado, el factor H ($\beta 1H$) compite con el factor B por su unión con C3b y disocia, además, al complejo C3b-Bb, liberando los fragmentos C3b y Bb (Fig. 8). Finalmente, el factor I (inactivador de C3b) se une a C3b cuando este se encuentra unido al factor H, produciendo C3bi, que carece de actividad de convertasa (Fig. 9).

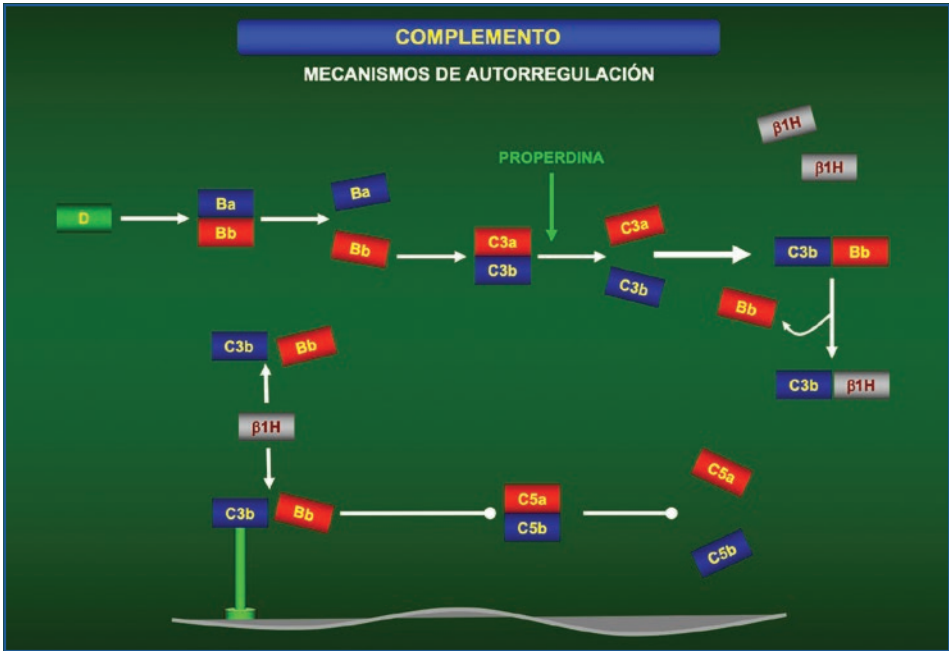


Figura 8. La properdina estabiliza al complejo Cb-Bb disociándolo en C3b y Bb, ya que C3b-Bb puede escindir a C5 en C5a y en C5b. Por otro lado, el factor H (β 1H) compite con el factor B por su unión con C3b y disocia, además, al complejo C3b-Bb, liberando los fragmentos C3b y Bb.

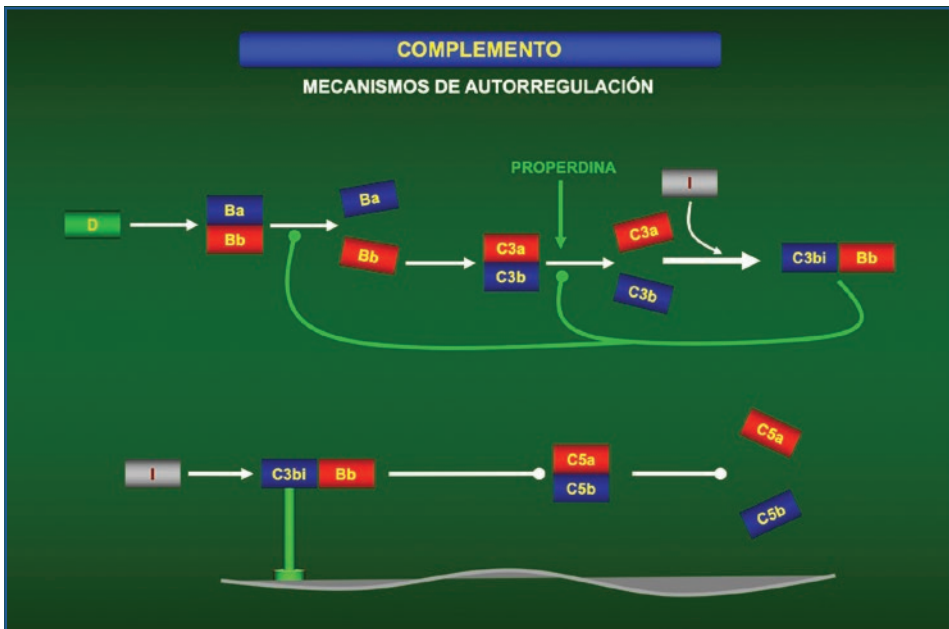


Figura 9. El factor I (inactivador de C3b) se une a C3b cuando este se encuentra unido al factor H, produciendo C3bi, que carece de actividad de convertasa.

Los fragmentos C4a, C3a y C5a que actúan en receptores específicos producen una respuesta inflamatoria local, por lo que se han denominado anafilotoxinas. De todas ellas, C5 es la más estable y potente, ya que cuenta con un receptor definido. Las tres anafilotoxinas producen contracción del músculo liso e incrementan la permeabilidad vascular, mientras que C3a y C5a específicamente desencadenan la desgranulación de los monocitos, reclutando con todo ello una gran cantidad de Ac, complemento y células fagocíticas. C5a, además, incrementa la adherencia de los monocitos y neutrófilos a la pared vascular, facilita la migración transendotelial y estimula la expresión de CR1 y CR3 sobre la superficie de estas células.

RECEPTORES DEL COMPLEMENTO

Los receptores del complemento (CR) se expresan sobre la superficie de los fagocitos, que al reconocer a los componentes del complemento sobre el patógeno se unen a él y lo fagocitan. Es precisamente a este fenómeno al que se denomina opsonificación. De hecho, C3b es la opsonina más poderosa por su concentración plasmática, aunque C4b, molécula homóloga de C3b, actúa también como una poderosa opsonina, pero por su menor concentración su función no es tan relevante. Los CR son seis y se describen a continuación:

- CR1. Es específico para C3b y C4b. Se expresa sobre macrófagos, monocitos, polimorfonucleares (PMN), linfocitos B y eritrocitos. C3b por sí misma no puede estimular la fagocitosis, pero puede incrementarla y facilitar la actividad microbicida que induce mediante la unión de IgG a su receptor Fc γ o a otros mediadores de la inmunidad, como la citosina denominada interferón- γ (IFN- γ), derivado de las células T. Su función consiste en eliminar de la circulación a los fragmentos C3b y C4b, además de estimular la fagocitosis y el transporte de los complejos inmunitarios que se han formado sobre la superficie de los eritrocitos, eliminándolos.
- CR2. Se expresa sobre la superficie de las células B y es específico para las formas inactivas de C3b, es decir C3d, C3dg y C3bi, así como para el virus de Epstein-Barr (EBV). C3dg y C3bi forman parte importante del correceptor de las células B, ya que al unirse a CR2 incrementan de 100 a 10,000 veces la sensibilidad de estas células por el Ag específico. CR2, además, vuelve a las células B susceptibles al EBV, de tal forma que el virus se une específicamente a CR2, provocando el cuadro clínico de mononucleosis infecciosa.
- CR3 (CD11b/CD18). Se expresa sobre macrófagos, monocitos y PMN. Es específico para C3bi y al unirse a CR3 estimula de inmediato la fagocitosis.
- CR4 (CD11c/CD18 o p150/95). Se expresa sobre macrófagos, monocitos y PMN. Es específico para C3bi y estimula también la fagocitosis.
- Receptor para C1q. Se expresa sobre macrófagos, monocitos, células B, plaquetas y células endoteliales. Promueve la unión de los complejos inmunitarios a los fagocitos.
- Receptor de C5a. Contiene siete dominios de membrana y está acoplado al sistema de proteínas G. Al unirse a su receptor, C5a activa por sí mismo a los macrófagos, que fagocitan bacterias cubiertas por complemento e IgM, ya que los fagocitos carecen de receptores Fc para IgM.

Por otro lado, una gran cantidad de pequeños Ag solubles forman complejos Ag-Ac que se unen rápidamente al receptor Fc γ de la IgG, tal y como sucede con las toxinas

unidas a Ac neutralizantes y detritos de distintos microorganismos. Todos ellos circulan en la sangre después de cualquier proceso infeccioso y son eliminados de la circulación por medio del complemento. Es decir, C4b y C3b unidos a CR1 sobre la superficie del eritrocito capturan a estos complejos inmunitarios y los transportan al hígado y al bazo, donde los macrófagos los atrapan y destruyen sin llegar a lesionar al eritrocito.

Cuando los complejos inmunitarios no pueden ser eliminados, se depositan en la membrana basal de arteriolas y capilares, principalmente a nivel renal. Posteriormente se unen a CR1 sobre la superficie de los podocitos, desencadenando la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes.

Mecanismos de regulación del complemento

C1 es controlado por el inhibidor de C1 (C1INH), el que al unirse a la parte activa C1r-s la disocia de C1q y evita con ello la activación espontánea de C1 en la circulación. Su deficiencia provoca el denominado edema angioneurótico, en el que la activación espontánea del complemento escinde a C4 y a C2, permitiendo que C2 forme la C2-cinasa, provocando edema angioneurótico y en ocasiones la muerte por asfixia. En esta enfermedad se liberan también bradicininas, cuya función es similar a la cinina C2, dado que se pierde la inhibición provocada por otra proteasa regulada por C1INH. Si se administra este inhibidor (C1INH), la enfermedad se controla por completo. Por otro lado, a pesar de que durante la enfermedad se liberan grandes cantidades de C4b, este es inactivado en el plasma, evitando la lesión de las membranas celulares del huésped.

Por otro lado, la proteína que une a C4 (C4BP, C4 binding protein) y el factor de decremento de la aceleración (DAF, *decay-accelerating factor*) desplazan a C2a del complejo C4b-2a. Estas dos proteínas compiten con C2a por su unión a C4b y cuando C4b está libre en la circulación es escindido por el factor I, formando los subfragmentos C4c y C4d. C3b, en cambio, es regulado por CR1 y por el factor H, los cuales al unirse a C3b desplazan a C2a, permitiendo que el factor I escinda a C3b. El factor H, además, se une al ácido siálico (ácido N-acetil-neuramínico), ausente en la mayor parte de las bacterias. Sin embargo, las bacterias que llegan a contener sobre su superficie ácido siálico se unen al factor H, por lo que desplazan al factor B en su unión con C3b y facilitan la acción del factor I, evitando que la bacteria sea destruida. Otra proteína asociada de membrana, el cofactor proteolítico o proteico de membrana (MCP, *membrane co-factor protein*), se une a las membranas asociadas a C3b, catalizando la destrucción de C3b por medio del factor I.

La CD59 o protectina y el DAF se unen a la superficie celular por medio de una cola de glucopéptidos de fosfoinositol, evitando la formación de CAM. Cuando no se forma CD59 o DAF se presenta hemoglobinuria paroxística nocturna con episodios de hemólisis intravascular provocada por la activación del complemento. El complejo C3b-Bb es regulado por CR1, DAF, MCP y por el factor H. CR1 y DAF son moléculas asociadas de membrana, mientras que el factor H tiene una gran afinidad por el ácido siálico de las glucoproteínas de membrana, por lo que se une a las células del huésped. Tanto CR1 como DAF, MCP y el factor H se unen a C3b desplazando el fragmento Bb, lo que evita la activación de los siguientes componentes de la cascada del complemento. Además, el factor H, CR1 y MCP permiten que C3b sea escindido por el factor I, serinproteasa que circula en forma activa y es capaz de transformar a C3b en C3bi y posteriormente

en C3dg, inactivándolo permanentemente. El factor P o properdina, en cambio, facilita la permanencia del complejo C3b-Bb evitando la disociación que promueve el factor H. Cuando las células del huésped pierden el ácido siálico de su superficie, son capturadas por los macrófagos con receptores para manosa y en esta forma se separan de la circulación.

Moléculas de adhesión

Las vénulas de endotelio alto expresan proteínas específicas de superficie denominadas adhesinas, que se unen en forma selectiva a diferentes leucocitos que transportan sobre su superficie receptores complementarios. Se han descrito cuatro diferentes grupos de adhesinas: 1) del nódulo linfático periférico (PNAd); 2) del nódulo linfático mucoso (MAd), como las placas de Peyer y el apéndice intestinal; 3) del tejido sinovial, y 4) de la piel. Los cuatro grupos fueron descritos más que por sus características estructurales, por su localización y el estudio de su función mediante el uso de anticuerpos monoclonales (MoAb) dirigidos en contra de los receptores de cada una de estas moléculas, provocando inhibición de la adherencia. Fue en esta forma como se encontró que los MoAb dirigidos en contra de la I-selectina inhibían la unión de los leucocitos con las PNAd, mientras que los dirigidos en contra de las integrinas inhibían la adhesión de los leucocitos con las MAD.

Selectinas

Esta familia comprende tres proteínas: la endotelial (E), la plaquetaria (P) y la leucocitaria (L). Las selectinas E y P se expresan tanto sobre la superficie de las células endoteliales como sobre la de las plaquetas, mientras que la selectina-L, como su nombre indica, se expresa sobre la superficie de los leucocitos. Las selectinas comparten algunas características en común: a) se codifican en el cromosoma 1q₂₁₋₂₄; b) presentan una región dependiente del Ca⁺⁺ en su extremo N-terminal, y c) poseen dos dominios específicos, un lectina-símil y otro factor de crecimiento epidérmico-símil.

- Selectina-E. Su estructura es de 115 kDs con una parte central de 64 kDs; presenta 11 sitios de N-glucosidación. Su dominio citoplasmático contiene 32 residuos de aminoácidos y son los residuos de tirosina los que regulan la internalización de algunas proteínas de superficie. La Arg₉₇, la Lis₁₁₁ y la Lis₁₁₃ son esenciales para mantener su función como ligando. La selectina-E se une a las estructuras carbohidricas sialiladas o fucosiladas de las gluco o letitoproteínas de la superficie de los leucocitos, específicamente a: a) la parte sialato «x» de Lewis (SLe^x); b) el ligando-1 de la glucoproteína de la selectina-P (PSGL-1) y de la selectina-L; c) CD11/CD18, y d) el Ag-linfocítico cutáneo que se expresa en algunas sublíneas de linfocitos T de memoria.
- Selectina-P. Tiene una dimensión de 122 kDs con una parte central de 86 kDs; contiene 12 sitios para N-glucosidación. Su estructura posee seis residuos de cisteína con los que establece varios puentes disulfuro y su cola intracitoplasmática es de 35 aminoácidos, de entre los que la Ser, la Tre y la Tir forman los dominios de fosforilación. La Tir₄₈ y la Lis₁₁₁ son esenciales para mantener su función de ligando. Se localiza fundamentalmente en los gránulos α de las plaquetas, así como en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y se une a: el SLe^x, y el PSGL-1 y de otras glucoproteínas.

- Selectina-L. La selectina-L de los linfocitos es de 75 kDs, la de los neutrófilos de 95 a 105 kDs y la de los monocitos es de 110 kDs, considerando que contiene un centro de 37 kDs y 10 sitios de glucosidación en el extremo N-terminal. Los nueve aminoácidos de su parte N-terminal y en especial la Iis_{111} , son esenciales para mantener su función de ligando. Es importante señalar que las formas solubles de las selectinas P y L disminuyen la adhesividad celular, por lo que contribuyen con la autorregulación del proceso. Se une de manera selectiva a: a) la molécula-1 de adhesión celular dependiente de glucosidación (GlyCAM-1); b) el Ag CD34 que se expresa sobre la superficie de las vénulas de endotelio alto, y c) la molécula-1 de adhesión celular de la adreína de las mucosas (MAdCAM-1).

Es importante señalar que todos los procesos metabólicos y genéticos que modifican el metabolismo de la fucosa alteran la función de las selectinas P y E, desencadenando síndromes como el de la deficiencia de la adhesión leucocitaria (LAD, tipo I o II), que se caracteriza por una disminución de la adhesión de los neutrófilos, además de neutrofilia e infecciones recurrentes. Tanto en el LAD tipo I como en el II se pierde la expresión del SLe^x . Finalmente, el LAD tipo II se diferencia del tipo I en que en el LAD tipo II se presentan además niveles normales de β_2 -integrina.

Proteínas de adhesión endotelial

Se trata de un grupo de moléculas de adhesión inmunoglobulina-símil que está formado por proteínas de superficie celular que sirven para el reconocimiento de Ag o para su unión al complemento (proteínas tipo C1) o para la adhesión celular (proteínas tipo C2). Dentro del grupo de las proteínas C2 se encuentran tres subgrupos: el CD2, el CD56 o NCAM y el CD58 o proteína-3 asociada a la función linfocítica (LFA-3). De las proteínas tipo C2, solo cinco miembros se expresan sobre la superficie endotelial:

- 1) La molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1), que corresponde a CD54. Se trata de una copia simple de uno de los genes del cromosoma 19. Su magnitud alcanza entre los 76 y los 114 kDs, con un centro de 55 kDs y cinco dominios inmunoglobulina-símil. Cuenta con ocho sitios de N-glucosidación y además de expresarse sobre la superficie de las células endoteliales, se expresa en leucocitos, fibroblastos y células epiteliales. Su dominio citoplasmático es de 28 aminoácidos ricos en Arg y Lis. Presenta una región en bisagra entre los dominios 3 y 4 y su afinidad por los leucocitos es inversamente proporcional al grado de glucosidación de la molécula. La ICAM-1 se une al citoesqueleto por medio de la α -actina, molécula que le sirve a su vez como estructura de anclaje entre los filamentos de actina y la membrana celular, facilitando la adherencia leucocitaria y el fenómeno de transmigración. La integrina $\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18 [Mac-1, Mo-1 o CR3]) de la superficie leucocitaria se une al dominio 3 de la ICAM-1 en la superficie de las células endoteliales.
- 2) La molécula-2 de adhesión intercelular (ICAM-2), que corresponde a CD102. Es una copia simple de uno de los genes del cromosoma 17. Tiene una magnitud de 46 kDs, con un centro de 29 kDs y dos dominios inmunoglobulina-símil. Posee seis sitios de N-glucosidación y se expresa sobre las células endoteliales. La integrina $\alpha_1\beta_2$ (CD11a/CD18 [LFA-1]) de la superficie leucocitaria se une al primer dominio de la ICAM-2 en la superficie de las células endoteliales.

- 3) La molécula-1 de adhesión de las células vasculares (VCAM-1), que corresponde a CD106. Tiene una dimensión de 102 kDs, con un centro de 81 kDs. Se puede presentar con seis dominios (6D VCAM-1) o con siete dominios (7D VCAM-1) y cuenta con siete sitios para N-glucosidación. El dominio adicional de la 7D VCAM-1 sirve para la adherencia del leucocito al endotelio vascular. La integrina $\alpha_4\beta_1$ (CD49d/CD29 [VLA-4]) de la superficie leucocitaria se une al primero y cuarto dominios de la VCAM-1 en la superficie de las células endoteliales.
- 4) La molécula-1 de adhesión de las células endoteliales y plaquetarias (PECAM-1), que corresponde a CD31. Su estructura alcanza los 130 kDs, con un centro de 80 kDs y seis dominios inmunoglobulina-símil, de los que dos son intracelulares. Cuenta con nueve sitios de N-glucosidación y además de expresarse en las células endoteliales, se expresa en las plaquetas y en algunos leucocitos. De hecho, se encuentra en el 95% de los monocitos y neutrófilos, así como en el 50% de los linfocitos T de memoria CD8+ que son CD31-; mientras que solo se encuentra en el 20% de los linfocitos CD4+ y en unos cuantos linfocitos de memoria CD4- que son a su vez CD31+. El 40% de la molécula es glucosilada y su estructura es homóloga a la de la ICAM-1 así como al Ag carcinoembrionario. Su función, además de promover la adhesión de los leucocitos al endotelio, estriba en promover el fenómeno de trans migración. CD31 soluble o la presencia de MoAb contra CD31 insoluble evita la trans migración de monocitos y neutrófilos pero no la de linfocitos. La PECAM-1 se une a PECAM-1 permitiendo la adhesión homofílica de las células endoteliales, además de intervenir en la producción de señales de activación leucocitaria.
- 5) La molécula-1 de adhesión celular de la adreína de las mucosas (MAdCAM-1). Su estructura es de 58 a 66 kDs y presenta tres dominios. Entre el segundo y tercer dominios emerge una cadena de 37 aminoácidos ricos en Ser y Tre, que son los sitios de O-glucosidación. Se expresa en las vénulas de endotelio alto y en los nódulos linfáticos de las mucosas. Su primer dominio, que es N-terminal, es homólogo al dominio 1 de la VCAM-1, su segundo dominio es homólogo al dominio cinco de la VCAM-1 y su tercer dominio es inmunoglobulina-símil. La integrina $\alpha_4\beta_7$ y la selectina-1 de la superficie leucocitaria, se unen a la MAdCAM-1 de la superficie de las células endoteliales.

En concreto, la interacción entre las integrinas de la superficie leucocitaria y las moléculas de adhesión endotelial inmunoglobulina-símil se lleva a cabo de la siguiente manera:

- 1) La integrina $\alpha_4\beta_2$ (CD11a/CD18 [LFA-1]) de la superficie leucocitaria con el primero y segundo dominios de la ICAM-1 y con el primer dominio de la ICAM-2.
- 2) La integrina $\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18 [Mac-1, Mo-1 o CR3]) de la superficie leucocitaria con el tercer dominio de ICAM-1.
- 3) La integrina $\alpha_x\beta_2$ (CD11c/CD18 [p150/95 CR4]) de la superficie leucocitaria con ligandos no identificados.
- 4) La integrina $\alpha_4\beta_1$ (CD49d/CD29 [VLA-4]) de la superficie leucocitaria con el primero y cuarto dominios de la VCAM-1 (CD106).
- 5) La integrina $\alpha_4\beta_7$ de la superficie leucocitaria con MAdCAM-1.

Integrinas leucocitarias

Se trata de proteínas transmembrana que se unen a las proteínas del citoesqueleto para comunicar señales extracelulares. Cada integrina está constituida por un heterodímero unido en forma no covalente a una cadena α y a una β , de las que se conocen actualmente 15 diferentes cadenas α y unas ocho cadenas β .

Las cadenas α son homólogas a las proteínas de unión del Ca^{++} como la calmodulina y la troponina. Forman dominios para la unión con cationes divalentes como el Ca^{++} , el Mg^{++} y el Mn^{++} y presentan una región de 180 aminoácidos similar a los dominios de las proteínas de la matriz del cartílago, del factor de von-Willebrand y del factor B del complemento. Las cadenas $\alpha_{3,5}$ y α_6 ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ y $\alpha_6\beta_1$: VLA-3, 5 y 6 respectivamente) forman puentes disulfuro en la región extracelular, sitios en los que son susceptibles de fosforilación, y uniones intracelulares con la calreticulina, lo que les permite participar en la regulación de la afinidad de las integrinas leucocitarias.

Las cadenas β en cambio, están constituidas por cuatro regiones ricas en cisteína, que se repiten una a otra para conservar su estructura terciaria. Por otro lado, los últimos 100 residuos de aminoácidos de su cadena N-terminal sirven para mantener la estructura heterodímera de la integrina $\alpha\beta$. Cualquier alteración de esta región, modifica la expresión de esta, como sucede en el síndrome de LAD tipo I. Las cadenas β que son las que se relacionan con la adhesividad leucocitaria son la 1, la 2 y la 7: $\alpha_4\beta_1$ (CD49d/CD29 [VLA-4]); $\alpha_1\beta_2$ (CD11a/CD18 [LFA-1]), $\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18 [Mac-1. Mo-1 o CR3]), $\alpha_X\beta_2$ (CD11c/CD18 [p150/95]); $\alpha_4\beta_7$.

- Integrina β_1 . Todo este grupo comparte a CD29 y sus ligandos con la VCAM1, la fibronectina, la trombospondina, la laminina, la vitronectina y la invasina; esta última proteína se expresa sobre la superficie bacteriana.
- Integrina β_2 . Es un grupo que comparte a CD18 con todas las subunidades β . Sus ligandos ya fueron abordados en párrafos anteriores. En el síndrome de LAD tipo I se expresa en forma autosómica recesiva; la ausencia parcial o total de integrinas β_2 en los neutrófilos, disminuye su desplazamiento a los sitios de inflamación, sin alterar la función ni de los monocitos ni de los eosinófilos.
- Integrina β_7 . Sus ligandos corresponden a las MAdCAM-1, a la fibronectina y a la VCAM-1.

Mecanismos de regulación de las moléculas de adhesión

La ICAM-2 no se encuentra sujeta a la acción activadora del factor de necrosis tumoral (TNF) α , la interleucina (IL) 1, el IFN- γ ni a la acción de los lipopolisacáridos (LPS).

La selectina-P alcanza su máxima expresión 10 minutos después de haberse activado el genoma y regresa a sus niveles basales 20 a 30 minutos después. Una vez que su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se ha dejado de producir, la actividad de la proteína precursora de la selectina-P continúa hasta 2 h después y la selectina-P hasta 24 h después. Los activadores de la síntesis de selectina-P son: trombina, histamina, ésteres del forbol, ionóforos del Ca^{++} , complemento y radicales; de hecho, estos últimos sostienen la concentración de selectina-P entre 1.5 y 4 h.

La selectina-E alcanza su máxima concentración a las 4 h y regresa a sus niveles basales a las 24 h, la ICAM-1 alcanza su máxima concentración a las 12 h y regresa a sus niveles

basales a las 72 h, y la VCAM-1 alcanza su máxima concentración a las 6 h y regresa a sus niveles basales a las 72 h. La síntesis de estas tres moléculas de adhesión es estimulada por: citosinas, LPS, TNF- α e IL-1, ya sea en forma individual o en su conjunto. Durante una hiperlipidemia, por ejemplo, estas moléculas se unen a la estructura de las LDL para ser transportadas a diferentes sitios de la microcirculación activando el proceso de adhesión o bien las bacterias gramnegativas que provocan la liberación de TNF- α e IL-1 activan también el proceso de adhesión.

La síntesis de selectina-E es estimulada en forma individual por la IL-3 y por la acción conjunta del TNF- α con el IFN- γ .

La síntesis de la ICAM-1 es estimulada en forma individual por el IFN- γ .

La síntesis de la VCAM-1 depende de la actividad de la IL-4 y de la acción conjunta de TNF- α e IL-4, pero esta asociación reduce la síntesis de selectina-E y la de ICAM-1.

La expresión conjunta de selectina-E y de la ICAM-1 es estimulada por la presencia de radicales y por el TNF- β durante el síndrome de isquemia-reperusión.

La expresión conjunta de la ICAM-1 y la VCAM-1 es estimulada por la lipofosfatidilcolina que se libera en los procesos de dislipidemia.

Por otro lado, el gradiente quimiotáctico que se presenta a través de la capa de células endoteliales, como se señaló en el capítulo 2, promueve la transmigración de hasta el 40% de los neutrófilos circulantes que han entrado en contacto con el endotelio. Sin embargo, cuando la capa de células endoteliales ha sido estimulada mediante la acción de IL-1 β , TNF- α o con LPS, el fenómeno de transmigración se magnifica considerablemente. De tal manera que los neutrófilos esféricos adquieren una forma bipolar de 1 a 2 min después de haber entrado en contacto con las células endoteliales y 5 a 10 min después, el 50 al 90% de los neutrófilos activados ya han traspasado la capa de células endoteliales. Las fuerzas de adhesión que evitan el rodamiento de los neutrófilos y los fijan a la superficie del endotelio están representadas por la integrina CD18, que además de enganchar inicialmente al neutrófilo activa a otras ligandinas como CD11b/CD18 y CD11a/CD18 y a las selectinas P y E, que contribuyen como fuerza adicional de adhesión, evitando que los neutrófilos sean desplazados de la superficie endotelial por las fuerzas de fricción provocadas por el potencial de flujo.

Este fenómeno se presenta también durante la inflamación, proceso durante el cual las células endoteliales estimulan la producción del factor activador de las plaquetas (PAF) y con ello la liberación de histamina promueve la expresión de selectina-P y de las ICAM-1, que al actuar como factores quimiotácticos detienen el rodamiento de los neutrófilos. En esta situación, la interacción IL-8-PAF estimula la actividad motriz de los neutrófilos, cuya orientación a través del endotelio va a depender de la expresión e internalización de diversas moléculas de adhesión. Inicialmente la selectina-L que se localiza en la punta de las proyecciones membranosas de los neutrófilos facilita su contacto con las células endoteliales y con el SLe^x, mientras que la VCAM-1 que se localiza en la superficie apical de las células endoteliales y la ICAM-1 que se localiza tanto en la región apical como basal e intercelular facilitan quimocinéticamente la adhesión de los neutrófilos a las diversas integrinas del grupo CD18, siempre y cuando la IL-1 β haya estimulado el proceso, desde la parte basal de las células endoteliales. Posteriormente CD11b/CD18, al facilitar la agregación homofílica, promueve la locomoción y migración transendotelial inducida por gradientes quimiotácticos, por lo que la presencia de los factores quimiotácticos solubles en la parte apical del endotelio es esencial para la migración de los neutrófilos.

Moléculas de adhesión de las células neuronales

Las NCAM representan la estructura prototipo de los miembros que forman parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas con función de adhesión. Se encuentran sobre la superficie de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos participando en las reacciones de adhesión tanto homofílica neurona con neurona, como heterofílica célula con matriz; en los procesos de migración neuronal, crecimiento y rectificación direccional del axón durante el desarrollo; y desde luego, en los mecanismos de plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, como se verá más adelante en el capítulo 14 de esta obra. Existen tres isoformas de NCAM: Moléculas de 120 kDs, de 160 kDs y de 180 kDs, y se caracterizan por contener cinco dominios inmunoglobulina-símil y dos dominios de fibronectina-3 (FN3). El anclaje de las NCAM de 120 kDs se caracteriza por estar constituido por un glucofosfatidilinositol, por lo que la molécula puede desprenderse fácilmente y quedar libre en el líquido intersticial; mientras que el anclaje de las NCAM de 160 y 180 kDs, en cambio, depende de su unión a la neurona por medio de una hélice transmembrana y de varios dominios intracelulares que les permiten interactuar con el citoesqueleto o con los componentes de la densidad postsináptica.

En general, las NCAM presentan sitios de inserción en el dominio Ig4 y entre los dos dominios de FN3; además, el dominio Ig5 posee tres sitios de inserción para el ácido polisialílico (PSA), que es un carbohidrato formado por homopolímeros largos de la estructura química del ácido 2,8 *N*-acetilneuramínico. La región Ig1 a Ig3 al parecer da lugar a uniones homofílicas tipo cremallera tanto en su forma *cis* como *trans*; sin embargo, su estructura también da lugar a interacciones homofílicas como la relación *cis* que establecen con el receptor-1 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR1), cuyos cuatro isotipos y 23 ligandos de crecimiento controlan desde la angiogénesis hasta el mismo crecimiento neuronal, la hematopoyesis y el desarrollo tumoral. La parte más grande del FGFR1 contiene tres dominios de Ig (D1-D3) con un sitio de inserción para el PSA, el cual se localiza entre los dominios D1-D2, sitio al que se le conoce con el término de «caja ácida». La parte más pequeña del FGFR1, en cambio, carece del dominio D1, así como de la «caja ácida». La unión de las NCAM al FGFR1 se lleva a cabo mediante los dominios FN3, activando y desencadenando su función. En este fenómeno intervienen las fracciones peptídicas FRM y FGL del dominio FN3 (¹FN3 y ²FN3), considerando que la fracción FRM pertenece al primer dominio de la FN3 y la fracción FGL pertenece al segundo dominio de la FN3.

El dominio FN3 consiste en siete tiras β distribuidas en dos hojas antiparalelas, quedando la hoja ABE en contraposición con la hoja GFCD. La tira βA dirige los anillos de Pro₅₀₀-Pro₅₀₃ de la fracción peptídica ¹FN3 y de Pro₆₀₁-Pro₆₀₄ de la fracción peptídica ²FN3 hacia el centro hidrofóbico de la molécula, considerando que la fracción peptídica ¹FN3 contiene una α hélice que se introduce entre las tiras βD de la hoja GFCD y βE de la hoja ABE. La interfase ¹FN3-²FN3 de unos 6.3 nm² depende de interacciones polares entre las asas formadas por las tiras βA y βB de la fracción peptídica ¹FN3 y el asa βC de la fracción peptídica ²FN3, de tal manera que la α hélice de la fracción ¹FN3 empaqueta prácticamente a la hoja GFCD.

Con base en lo anterior, se considera que el hectodominio de la NCAM corresponde a un bastón de ~28 nm que se dobla mediante una bisagra localizada a ~10 nm de la región C-terminal de la molécula, dando lugar a un ángulo de 50 a 140° entre ambos brazos. Esta bisagra es rica en Pro y está localizada entre el dominio Ig5 y su unión con la fracción peptídica ¹FN3, lo que produce dos brazos estructuralmente rígidos, uno largo que abarca el segmento localizado entre los dominios Ig1 e Ig5 y otro corto, conformado

por las fracciones peptídicas $^1\text{FN3}$ y $^2\text{FN3}$. Esta bisagra y la unión $^1\text{FN3}$ - $^2\text{FN3}$ influyen la función de las NCAM, ya que pueden alterar las propiedades de la unión homofílica con el FGFR1 o las de la unión heterofílica con otras proteínas.

La unión del PSA al dominio Ig5 de las NCAM de 180 kDa produce el complejo PSA-NCAM. Al formarse esta estructura molecular disminuye el poder de adhesión de las NCAM, pero se incrementa su influencia sobre procesos tales como la migración celular, el crecimiento axonal y la plasticidad sináptica. De tal manera que una vez que las proyecciones neuronales han quedado establecidas con sus respectivos contactos sinápticos, la concentración del complejo PSA-NCAM disminuye. Este complejo se ha relacionado también, desde un punto de vista bioestadístico, con la fisiopatología de la esquizofrenia, la esclerosis múltiple y los tumores pituitarios; de la misma manera, su expresión guarda una relación inversamente proporcional con el grado de mielinización cerebral.

Parece ser que el complejo PSA-NCAM duplica el radio hidrodinámico del dominio extracelular de las NCAM, incrementando el rango y magnitud de la repulsión intermembrana, por lo que la fuerza de adhesión disminuye y se presenta desfasciculación neuronal; fenómeno que se magnifica ante la presencia de la semaforina 3D, ya que esta ejerce la función de una molécula de repulsión. Por otro lado, se considera también que el ambiente repleto de cargas electronegativas provocado por la estructura carbohidrática del PSA en las áreas pre y postsinápticas es indispensable para abrir el espacio intersináptico, facilitando con ello la desfasciculación y, como resultado, la promoción del crecimiento del árbol dendrítico; este fenómeno culmina con el establecimiento posterior de nuevos y diferentes contactos sinápticos, que al remodelar la sinapsis representan el pilar esencial sobre el que giran los procesos de memoria a largo plazo, que serán tratados en el capítulo 14. De tal manera que cuando experimentalmente se destruyen las NCAM puras, es decir, aquellas que no se encuentran unidas al PSA, se bloquea el proceso de la consolidación sináptica, fase que se caracteriza por la creación de nuevas redes de comunicación neuronal una vez que se ha completado el proceso de desfasciculación y arborización dendrítica. Clínicamente el resultado de este proceso se manifiesta por alteraciones en el comportamiento motivacional y emocional, además de la pérdida de la capacidad de aprendizaje y memoria, y de un estado de hipersensibilidad a la acción de los sistemas serotoninérgicos. Sin embargo, cuando se restablece la síntesis de las NCAM de 180 kDs se rescata el comportamiento emocional y se estabiliza la respuesta a la acción de la serotonina como neuromodulador y neurotransmisor, pero no se recupera el déficit en el aprendizaje ni en la memoria.

Se han descrito también otras funciones de las NCAM que son medidas por su interacción lateral con receptores tales como el del factor neurotrófico derivado de la glía, proceso para el que resulta indispensable la presencia del complejo PSA-NCAM. Esta misma actividad la ejercen las NCAM con otros factores tróficos como el factor neurotrófico derivado de las plaquetas, el factor neuronal derivado del cerebro y el factor neurotrófico ciliar. Además, la difusión lateral de las NCAM depende también de la integridad e interacción del complejo PSA-NCAM con el citoesqueleto de actina de la neurona.

Bibliografía

1. Abe K, Takeichi M. EPLIN mediates linkage of the cadherin complex to F-actin and stabilizes the circumferential actin belt. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13-9.
2. Anderson AA, Kendal CE, García-Maya M, Kenny AV, Morris-Triggs SA, Wu T. A peptide from the first fibronectin domain of NCAM acts as an inverse agonist and stimulates FGF receptor activation, neurite outgrowth and survival. *J Neurochem*. 2005;95:570-83.

3. Antel J, Birnbaum G, Hartung H-P. Clinical neuroimmunology. Reino Unido: Blackwell Science; 1998.
4. Arnold JN, Dwek RA, Rudd PM, Sim RB. Mannan binding lectin and its interaction with immunoglobulins in health and in disease. *Immunol Lett.* 2006;106:103-10.
5. Arnold JN, Wormald MR, Suter DM, Radcliffe CM, Harvey DJ, Dwek RA, et al. Human serum IgM glycosylation: identification of glycoforms that can bind to mannan-binding lectin. *J Biol Chem.* 2005;280:29080-7.
6. Arumugam TV, Tang SC, Lathia JD, Cheng A, Mughal MR, Chigurupati S, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:14104-9.
7. Atkins AR, Gallin WJ, Owens GC, Edelman GM, Cunningham BA. Neural cell adhesion molecule (N-CAM) hemophilic binding mediated by the two N-terminal Ig domains is influenced by intramolecular domain-domain interactions. *J Biol Chem.* 2004;279:49633-43.
8. Barcia C, Curtin J, Zirger J, Larocque D. Immunology and the central nervous system. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:512684.
9. Basta M. Ambivalent effect of immunoglobulins on the complement system: Activation versus inhibition. *Molecular Immunol.* 2008;45:4073-9.
10. Bork K, Gagiannis D, Orthmann A, Weidemann W, Kontou M, Reutter W, et al. Experimental approaches to interfere with the polysialylation of the neural cell adhesion molecule in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 2007;103(1):65-71.
11. Braden BC, Poljak RJ. Structural features of the reaction between antibodies and protein antigens. *FASEB J.* 1995;9:9-16.
12. Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge in the hinge? *Immunol Today.* 1995;16:85-90.
13. Brummendorf T, Rathjen FG. Structure/function relationship of axon-associated adhesion receptors of the immunoglobulin superfamily. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6:584-93.
14. Carafoli F, Saffell LJ, Hohenester E. Structure of the tandem fibronectin type 3 domains of neural cell adhesion molecule. *J Mol Biol.* 2008;377:524-34.
15. Carman CV, Springer TA. *Trans*-cellular migration: cell-cell contacts get intimate. *Curr Opin Cell Biol.* 2008;20:533-40.
16. Cavallaro U, Niedermeyer J, Fuxa M, Christofori G. NCAM modulates tumor-cell adhesion to matrix by inducing FGF-receptor signalling. *Nat Cell Biol.* 2001;3:650-7.
17. Christensen C, Lauridsen JB, Berezin V, Bock E, Kiselyov VV. The neural cell adhesion molecule binds to fibroblast growth factor receptor 2. *FEBS Lett.* 2006;580:3386-90.
18. Clynes R, Ravetch J. Cytotoxic antibodies trigger inflammation through Fc receptors. *Immunity.* 1995;3:21-6.
19. Crossin KL, Krushel LA. Cellular signaling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Dev Dyn.* 2000;218:260-79.
20. Dailey L, Ambrosetti D, Mansukhani A, Basilico C. Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:233-47.
21. DiCara D, Rapisarda C, Sutcliffe JL, Violette SM, Weinreb PH, Hart IR, et al. Structure-function analysis of Arg-Gly-Asp helix motifs in alpha v beta 6 integrin ligands. *J Biol Chem.* 2007;282:9657-65.
22. Doherty P, Walsh FS. CAM-FGF receptor interactions: a model of axonal growth. *Mol Cell Neurosci.* 1996;8:99-111.
23. Duchesne L, Tissot B, Rudd TR, Dell A, Fernig DG. N-Glycosylation of fibroblast growth factor receptor 1 regulates ligand and heparin sulfate co-receptor binding. *J Biol Chem.* 2006;281:27178-89.
24. Dwek R. Glycobiology-towards understanding the function of sugars. *Biochem Soc Trans.* 1995;23:1-25.
25. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiol.* 2006;211:283-93.
26. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:139-49.
27. Gascon E, Vutskits L, Kiss JZ. Polysialic acid-neural cell adhesion molecule in brain plasticity: from synapses to integration of new neurons. *Brain Res Rev.* 2007;56:101-18.
28. Giblin PA, Leahy DJ, Mennone J, Kavathas PB. The role of change and multiple faces of the CD8 α/α homodimer in binding to MHC class I molecules: support for a bivalent model. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:1716-20.
29. Gilcrease MZ. Integrin signaling in epithelial cells. *Cancer Lett.* 2007;247:1-25.
30. Gorman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nature Reviews Immunology.* 2009;9(6):393-407.
31. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:179-86.
32. Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Weinhold B, Gerardy-Schahn R. Dissecting polysialic acid and NCAM functions in brain development. *J Neurochem.* 2007;103(1):56-64.
33. Huveneers S, Truong H, Danen EHJ. Integrins: Signaling, disease, and therapy. *Int F Radiat Biol.* 2007;83:11-2.
34. Ido H, Nakamura R, Kobayashi R, Ito S, Li S, Futaki S, et al. The requirement of the glutamic acid residue at the third position from the carboxyl termini of the laminin gamma chains in integrin binding by laminins. *J Biol Chem.* 2007;282:11144-54.
35. Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol.* 2009;187(6):761-72.
36. Jefferis R, Lund J. Glycosylation of antibody molecules: structural and functional significance. *Chem Immunol.* 1997;65:111-28.
37. Johnson CP, Fujimoto I, Perrin-Tricaud C, Rutishauser U, Leckband D. Mechanism of homophilic adhesion by the neural cell adhesion molecule: use of multiple domains and flexibility. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101:6963-8.
38. Kiselyov VV, Skladchikova G, Hinsby AM, Jensen PH, Kulahin N, Soroka V. Structural basis for a direct interaction between FGFR1 and NCAM and evidence for a regulatory role of ATP. *Structure.* 2003;11:691-701.
39. Kiselyov VV, Soroka V, Berezin V, Bock E. Structural biology of NCAM homophilic binding and activation of FGFR. *J Neurochem.* 2005;94:1169-79.
40. Law SKA, Dodds AW. Then internal thioester and the covalent binding properties of the complement proteins C3 and C4. *Protein Sci.* 1997;6:263-74.
41. Lundell A, Olin AI, Morgelin M, al-Karadaghi S, Aspberg A, Logan DT. Structural basis for interactions between tenascins and lectican C-type lectin domains: evidence for a cross-linking role for tenascins. *Structure.* 2004;12:1495-506.
42. Maness PF, Schachner M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily; signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci.* 2007;10:19-26.

43. McCoy AJ, Grosse-Kunstleve RW, Storoni LC, Read RJ. Likelihood-enhanced fast translation functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2005;61:458-64.
44. McMullen ME, Hart ML, Walsh MC, Buras J, Takahashi K, Stahl GL. Mannose-binding lectin binds IgM to activate the lectin complement pathway *in vitro* and *in vivo*. *Immunobiol*. 2006;211:759-66.
45. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006;86:297-387.
46. Mendiratta SS, Skellic N, Hernandez-Guzman FG, Close BE, Lavic A, Colley KJ. A novel alpha-helix in the first fibronectin type III repeat of the neural cell adhesion molecule is critical for N-glycan polysialylation. *J Biol Chem*. 2006;281:36052-9.
47. Merry AH, Gilbert RJ, Shore DA, Royle L, Miroshnyshenko O, Vuong M. O-glycan sialylation and the structure of the stalk-like region of the T cell co-receptor CD8. *J Biol Chem*. 2003;278:27119-28.
48. Mihai S, Chiriac MT, Takahashi K, Thurman JM, Holers VM, Zillikens D, et al. The alternative pathway of complement activation is critical for blister induction in experimental epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Pathol*. 2007;170:52-64.
49. Mochizuki S, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression. *Cancer Sci*. 2007;98:621-8.
50. Morgan BP, Gasque P. Expression of complement in the brain: role in health and disease. *Immunol Today*. 1996;17:461-6.
51. Morgan BP, Gasque P. Extrahepatic complement biosynthesis; where, when and why? *Clin Exp Immunol*. 1997;107:1-7.
52. Mrosek M, Labeit D, Witt S, Heerklotz H, von Castelmu BA, Labeit S, et al. Molecular determinants for the recruitment of the ubiquitin-ligase MuRF-1 onto M-line titin. *FASEB J*. 2007;21:1383-1392.
53. Muller D, Wang C, Skibo G, Toni N, Cremer H, Calaroa V. PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity. *Neuron*. 1996;17:413-22.
54. Naughton MA, Walport MJ, Würzner R, Carter MJ, Alexander GJM, Goldman JM. Organ-specific contribution to circulating C7 levels by the bone. *Eur J Immunol*. 1996;26:2108-12.
55. Owens T, Weckerle H, Antel J. Genetic models for CNS inflammation. *Nat Med*. 2001;7:161-6.
56. Parks WC. What is the alpha2beta1 integrin doing in the epidermis? *J Invest Dermatol*. 2007;127:264-6.
57. Pekny M, Wilhelmsson U, Bogestal YR, Pekna M. The role of astrocytes and complement system in neural plasticity. *Internat Rev Neurobiol*. 2007;82:95-111.
58. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rustani M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16:159-78.
59. Radic MZ, Zouali M. Receptor editing, immune diversification, and self-tolerance. *Immunity* 1996;5:505-11.
60. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1164-71.
61. Reid KBM, Colomb MG, Loos M. Complement component C1 and the collectins: Parallels between routes of acquired and innate immunity. *Immunol Today*. 1998;19:56-9.
62. Saffell JL, Williams EJ, Mason IJ, Walsh FS, Doherty P. Expression of a dominant negative FGF receptor inhibits axonal growth and FGF receptor phosphorylation stimulated by CAMs. *Neuron*. 1997;18:231-42.
63. Sanchez-Heras E, Howell FV, Williams G, Doherty P. The fibroblast growth factor receptor acid box is essential for interactions with N-cadherin and all of the major isoforms of neural cell adhesion molecule. *J Biol Chem*. 2006;281:35208-16.
64. Santuccione A, Strynyk V, Leshchynska I, Schachner M. Prion protein recruits its neuronal receptor NCAM to lipid rafts to activate p59fyn and to enhance neurite outgrowth. *J Cell Biol*. 2005;169:341-54.
65. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9:627-34.
66. Shi C, Simon DI. Integrin signals, transcription factors, and monocyte differentiation. *Trends Cardiovasc Med*. 2006;16:146-52.
67. Sims PJ, Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. *Semin Cell Biol*. 1995;6:275-82.
68. Soroka V, Kolkova K, Kastrop JS, Diederichs K, Breed J, Kiselyov VV. Structure and interactions of NCAM Ig1-2-3 suggest a novel zipper mechanism for homophilic adhesion. *Structure*. 2003;11:1291-301.
69. Stockinger H. Interaction of GPI-anchored cell surface proteins and complement receptor type 3. *Exp Clin Immunogenet*. 1997;14:5-10.
70. Storoni LC, McCoy AJ, Read RJ. Likelihood-enhanced fast rotation functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2004;60:432-8.
71. Takagi J. Structural basis for ligand recognition by integrins. *Curr Opin Cell Biol*. 2007;19:557-64.
72. Takahashi M, Mori S, Shigeta S, Fujita T. Role of MBL-associated serine proteases (MASP) on activation of the lectin complement pathway. *Adv Exp Med Biol*. 2007;598:93-104.
73. Terai I, Kobayashi K, Matsushita M, Fujita T, Matsumo K. Alpha 2-macroglobulin binds to and inhibits mannose-binding protein-associated serine protease. *Int Immunol*. 1995;7:1579-84.
74. Thiebtemont N, Cavaillon N, Haeflner A, Cholley B, Weiss L, Kazatchkine MD. Triggering of complement receptors CR1 (CD35) and CR3 (CD11b/CD18) induces nuclear translocation of NF-kappa B (p50/p65) in human monocytes and enhances viral replication in HIV-infected monocytic cells. *J Immunol*. 1995;155:4861-7.
75. Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate. *Immunol Today*. 1996;17:532-40.
76. Vestweber D, Winderlich M, Giuseppe C, Nottebaum AF. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player. *Trends Cell Biol*. 2008;19(1):8-15.
77. Vestweber D. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev*. 2007;218:178-96.
78. Vivier E, Daeron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today*. 1997;18:286-91.
79. Volanakis JE, Narayana SV. Complement factor D, a novel serine protease. *Protein Sci*. 1996;5:553-64.
80. Volanakis JE. Transcriptional regulation of complement genes. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:277-305.
81. Wallez Y, Huber P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis. *Biophys Acta*. 2008;1778:794-809.
82. Walmod PS, Kolkova K, Berezin V, Bock E. Zippers make signals: NCAM-mediated molecular interactions and signal transduction. *Neurochem Res*. 2004;29:2015-35.
83. Walpen AJ, Laumonier T, Acbi C, Mohacs PJ, Rieben R. Immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin inhibits classical pathway complement activation, but not bacterial activity of human serum. *J Immunol*. 2007;179:4101-9.

84. Walsh FS, Doherty P. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily; role in axon role and guidance. *Annu Rev Cel Dev Biol.* 1977;13:425-56.
85. Wieland JA, Gewirth AA, Leckband DE. Single molecule adhesion measurements reveal two homophilic neural cell adhesion molecule bonds with mechanically distinct properties. *J Biol Chem.* 2005;280:41037-46.
86. Wietsel RA. Structure, function and cellular expression of complement. *Curr Opin Immunol.* 1995;7:48-53.
87. Williams EJ, Furness J, Walsh FS, Doherty P. Activation of the FGF receptor underlies neurite outgrowth stimulated by L1, N-CAM, and N-cadherin. *Neuron.* 1994;13:583-94.
88. Wraith DC, Nicholson LB. The adaptative immune system in diseases of the central nervous system. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1171-9.
89. Würzner R, Joysey VC, Lachmann PJ. Complement component C7. Assessment of in vivo synthesis after liver transplantation reveals that hepatocytes do not synthesize the majority of the C7. *J Immunol.* 1994;152:4624-9.
90. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmatic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007;170:52-64.
91. Zipfel PF, Skerka C. Complement actor H and related proteins: an expanding family of. *Immunol Today.* 1994;15:121-6.

Transcripción neuronal

La neurona, tal y como sucede con todas las células del organismo con excepción de las células germinales como el óvulo y el espermatozoide, contiene dentro de los límites de su membrana nuclear toda la información genética que caracteriza la expresión fenotípica y la función de todos y cada uno de los tejidos, independientemente de lo especializado de la actividad que estos realizan. Sin embargo, solo expresa los genes que le proporcionan los sistemas enzimáticos con los que desarrolla la actividad metabólica que le corresponde al interactuar con las células circunvecinas, así como aquellos con los que adopta las características estructurales necesarias para el desempeño del trabajo que realiza, de acuerdo con la localización tridimensional que ocupa en el espacio, al tipo de información que recibe y procesa y de acuerdo con los sitios a los que transmite esta información. Una característica que comparten y que en cierta forma depende del hecho de que provienen de la misma capa germinal, es el que las neuronas pertenecen al grupo de células del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), ya que además de tener la capacidad de sintetizar y almacenar a los precursores de las aminas biogénicas, cuentan con sistemas de reconocimiento y transporte específico transmembrana, con los que capturan del espacio interneuronal a las catecolaminas, las cuales, una vez en su interior, pueden ser degradadas mediante procesos de descarboxilación.

De tal manera que en la selección de los genes que una neurona expresa intervienen factores como su localización en el espacio, su relación con los sistemas celulares que la rodean, el tipo de información que recibe y el o los contactos que establece con otras células situadas a distancias indefinidas. Con base en este concepto, existen neuronas que se encargan de procesar la información procedente del medio ambiente por medio de los distintos órganos de los sentidos, que mediante la expresión fenotípica de ciertos genes adquieren características citoarquitectónicas diferentes y una actividad metabólica específica, lo que les permite desarrollar funciones muy especializadas. Lo mismo sucede con las neuronas que se encargan de transmitir la información que genera una actividad motora, aquellas que se especializan en establecer contactos interneuronales formando circuitos reverberantes y aquellas que facilitan o inhiben la actividad de esos mismos circuitos reverberantes o que modulan las características electrostáticas de sus vecinas. Todas estas neuronas, de hecho, contienen una misma información genética, pero cada una de ellas expresa exclusivamente esa parte de la información que le confiere una actividad propia y muy especializada que la diferencia de las otras.

A lo largo de este capítulo se abordarán conceptos relacionados con la estructura y formación de las nucleoproteínas, se describirán los procesos básicos de la transcripción genética y se fundamentará la síntesis de proteínas y su repercusión sobre las características fenotípicas de la neurona.

Nucleoproteínas

Dado que se trata de proteínas conjugadas o heteroprotidos con estructura cuaternaria, las nucleoproteínas están constituidas, por un lado, por un núcleo proteico de histonas



Cuadro 1. Las nucleoproteínas son proteínas conjugadas o heteroprotidos cuya estructura cuaternaria está formada, por un lado, por un núcleo proteico de histonas que envuelve a la molécula, y por el otro, por una fracción no proteica o núcleo prostético que integra un ácido nucleico.

que envuelve a la molécula, y por el otro, por una fracción no proteica o núcleo prostético que está formado por un ácido nucleico (Cuadro 1). A su vez, la estructura fundamental de los ácidos nucleicos depende del contenido de una base pirimidínica o una purínica, la que al unirse a la ribosa o a la 2-desoxirribosa forma un derivado hidrocarbonado que se denomina nucleósido. Cuando este nucleósido se conjuga con una molécula de ácido fosfórico (H_3PO_4) constituye un nucleótido, que al organizarse en grupos de cuatro moléculas forma un ácido nucleico. De tal manera que el ácido nucleico es el resultado de la unión de cuatro nucleótidos, que a su vez están formados por una molécula de H_3PO_4 y un nucleósido, el cual finalmente es un derivado hidrocarbonado (ribosa o 2-desoxirribosa) de una base purínica o pirimidínica.

Las bases pirimidínicas derivan de un anillo de seis carbonos y mientras que la citosina puede encontrarse formando parte de ambos ácidos nucleicos, la timina es exclusiva del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el uracilo del ácido ribonucleico (ARN) (Fig. 1A). La 5 metil-citosina y la 5 HO-metil-citosina, en cambio, son solo productos de degradación metabólica. Otro derivado de la pirimidina es la aloxana, que se utilizó durante largo tiempo en investigación para la producción de modelos biológicos de diabetes mellitus, ya que destruye a las células β de los islotes de Langherhans; sin embargo, con el advenimiento de la estreptozotocina, este fármaco ha caído en desuso. Finalmente, el tiouracilo que se ha aplicado en el tratamiento del bocio multinodular hipertiroides es también un derivado de la pirimidina.

Las bases purínicas más complejas, en cambio, derivan del anillo de cinco carbonos del imidazol, unido con el anillo de seis carbonos de la pirimidina (Fig. 1B). Estos derivados

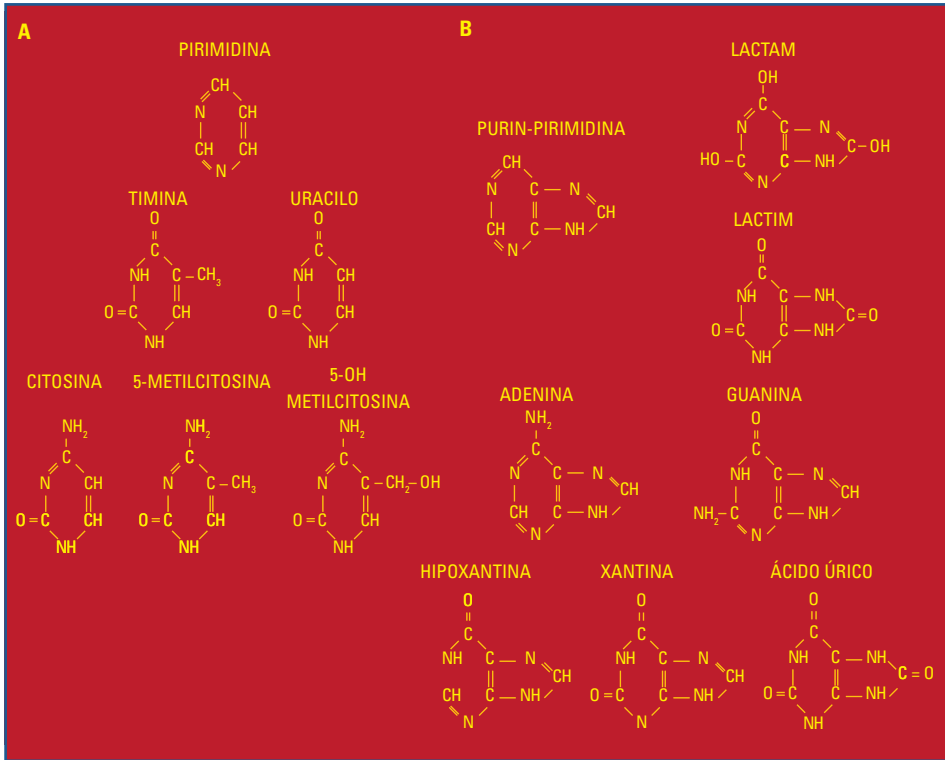


Figura 1. A: se puede observar como las bases pirimidínicas derivan de un anillo de seis carbonos, considerando que la citosina puede encontrarse formando parte de ambos ácidos nucleicos, que la timina es exclusiva del ADN y que el uracilo forma parte exclusivamente del ARN. La 5 metil-citosina y la 5 HO-metil-citosina, en cambio, son solo productos del catabolismo. **B:** se presentan las características de las bases purínicas, que derivan del anillo de seis carbonos del imidazol, unido con el anillo de seis carbonos de la pirimidina. Se encuentran tanto en su forma reducida (LACTIM) como en su forma oxidada (LACTAM); sin embargo, solo la adenina y la guanina forman parte de los ácidos nucleicos, considerando que la xantina, la hipoxantina y el ácido úrico son solo productos de degradación metabólica.

se encuentran en la naturaleza tanto en su forma reducida (LACTIM) como en su forma oxidada (LACTAM); sin embargo, solo la adenina y la guanina forman parte de los ácidos nucleicos del organismo, ya que la xantina, la hipoxantina y el ácido úrico son productos de degradación metabólica. Otros compuestos purínicos que provienen de las dimetil y de las trimetilxantinas son precisamente la cafeína, la teofilina y la teobromina, que se encuentran en el café, el té y el cacao respectivamente.

Cuando una base pirimidínica o purínica se conjuga con una ribosa o con una 2-desoxirribosa para formar un nucleósido, la unión se realiza entre las posiciones C_1 de la pentosa y la posición N_3 de una base pirimidínica o N_9 de una purínica (Fig. 2A). Este nucleósido se une al H_3PO_4 en una o varias de las posiciones C_2 , C_3 o C_5 de la ribosa o C_3 o C_5 de la 2-desoxirribosa, formando un nucleótido (Fig. 2B). La nomenclatura de estos nucleótidos puede consultarse en el cuadro 2.

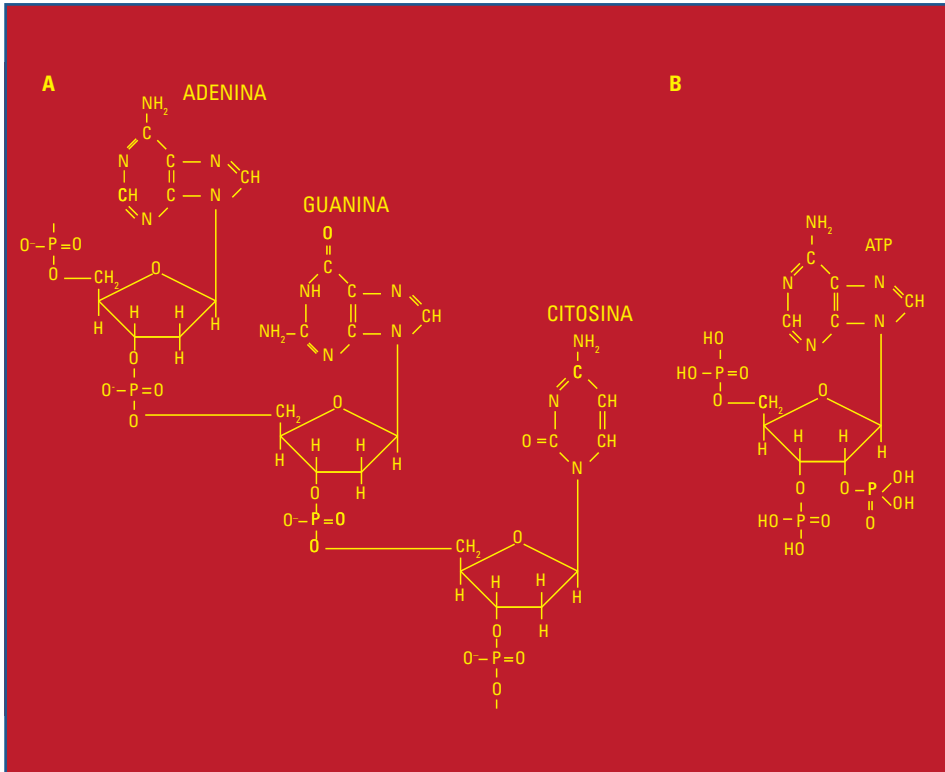


Figura 2. A: se esquematiza lo que sucede cuando una base pirimidínica o purínica se conjuga con una ribosa o con una 2-desoxirribosa para formar un nucleósido. Esta unión se lleva a cabo entre las posiciones C_1 de la pentosa y la posición N_3 de una base pirimidínica o N_9 de una purínica. **B:** un nucleósido se une al H_3PO_4 en una o varias de las posiciones C_2 , C_3 o C_5 de la ribosa o C_2 , C_3 o C_5 de la 2-desoxirribosa, formando un nucleótido.

De acuerdo con el modelo propuesto por Watson y Crick, la estructura de la molécula del ADN-B presenta las siguientes características:

- Está formada por dos bandas enrolladas sobre sí mismas en forma paralela constituyendo una doble hélice.
- La cara externa de esta doble hélice deja del lado del medio acuoso a las porciones hidrofílicas que la componen, de tal manera que al quedar expuesto el H_3PO_4 , este se une en función diéster al C_3 de la ribosa opuesta, que se encuentra evidentemente también en la cara externa de la molécula. Mientras que sobre la cara interna se sitúan las bases pirimidínicas y purínicas que son hidrofóbicas.
- Las dos bandas que forman parte de la doble hélice están unidas por puentes lió-fobos o hidrófobos de hidrógeno, que se establecen entre las bases pirimidínicas y purínicas.
- Siempre en contraposición a una base pirimidínica se encuentra una purínica.
- La doble hélice de ADN alcanza su estabilidad cuando las posiciones 6 y 1 de una adenina se unen respectivamente a las posiciones 4 y 3 de una timina, y cuando las posiciones 6, 1 y 2 de una guanina quedan unidas respectivamente a las posiciones 4, 3 y

NOMENCLATURA				
BASE		CARBOHIDRATO	H ₃ PO ₄	NOMBRE
ADENINA	+	RIBOSA	—	ADENOSINA
			1	ADENOSIN 2-monofosfato
			2	ADENOSIN 2,3-difosfato
		3	ADENOSIN 2,3,5-trifosfato	
		2-DESOXIRRIBOSA	1	ÁCIDO desoxiadenílico
GUANINA	+	RIBOSA	—	GUANOSINA
			1	GUANOSIN 2-monofosfato
			2	GUANOSIN 2,3-difosfato
		3	GUANOSIN 2,3,5-trifosfato	
		2-DESOXIRRIBOSA	1	ÁCIDO DESXIGUANÍLICO
HIPOXANTINA	+	RIBOSA	—	INOSINA
			1	INOSIN 2-monofosfato
			2	INOSIN 2,3-difosfato
		3	INOSIN 2,3,5-trifosfato	
TIMINA	+	2-DESOXIRRIBOSA	—	TIMIDINA
			1	ÁCIDO TIMIDÍLICO
URACILO	+	RIBOSA	—	URIDINA
			1	URIDIN 2-monofosfato
			2	URIDIN 2,3-difosfato
		3	URIDIN 2,3,5-trifosfato	
CITOSINA	+	RIBOSA	—	CITIDINA
			1	CITIDIL 2-monofosfato
			2	CITIDIL 2,3-difosfato
		3	CITIDIL 2,3,5-trifosfato	
		2-DESOXIRRIBOSA	1	ÁCIDO desoxicitidílico

Cuadro 2. Nomenclatura de los nucleótidos, de acuerdo con sus diferentes combinaciones.

- 2 de una citosina. La estabilidad de esta doble hélice depende también de los puentes de hidrógeno y de las fuerzas de van der Waals que se ejercen entre ambas cadenas.
- El diámetro de la doble hélice es de 19 Å (1.9 nm) y requiere de 10 nucleótidos para poder dar una vuelta completa en una extensión o perímetro de 34 Å (3.4 nm), por lo que la distancia que existe entre un nucleótido y otro es de 3.4 Å (0.34 nm), magnitud equivalente a la del grosor del anillo aromático. Los átomos de fósforo, en cambio, quedan a 10 Å (1 nm) del eje sobre el que gira la doble hélice.
 - La doble hélice de ADN corresponde a la fracción prostética de la nucleoproteína; mientras que la fracción proteica formada por una histona envuelve al núcleo prostético.

Cuando se cristaliza el ADN, su estructura adopta dos variantes distintas a la del ADN-B: a) el ADN-A, cuya doble hélice al continuar su rotación de izquierda a derecha con un diámetro de 2.3 nm acerca a sus bases hasta una distancia de 0.256 nm, permitiendo que cada vuelta contenga hasta 11 pares de nucleótidos, lo que produce una estructura más ancha aunque más corta que la del ADN-B, y b) el ADN-Z, en el que las secuencias de nucleótidos C:G y 5-metil C:G giran de derecha a izquierda, además de presentar un diámetro por vuelta de 1.8 nm dejando una distancia de 0.371 nm entre un nucleótido y otro, lo que permite acomodar 12 pares de bases por vuelta.

El ADN se asocia con las histonas mediante estructuras esféricas denominadas nucleosomas de unos 6 a 8 nm de diámetro, los cuales están formados por segmentos de pares de bases que rodean a las histonas. El nucleosoma representa una unidad cromatínica formada por ADN e histonas. Existen de hecho, cinco tipos de histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4) cuyo extremo N-terminal está conformado por aminoácidos básicos. Las histonas H2A y H2B, al presentar un alto contenido de lisina, se agrupan en forma de dímeros [H2A-H2B]; mientras que las histonas H3 y H4, al compartir un alto contenido en arginina, se agrupan en forma de tetrámeros [H3₂-H4₂]. Estas estructuras constituyen núcleos octaméricos compuestos por un tetrámero central [H3₂-H4₂] y dos dímeros [H2A-H2B] cuyo centro se une en forma covalente a la proteína nuclear ubiquitina mediante procesos de acetilación, metilación, fosforilación y ADP-ribosilación. De tal forma que en el centro del nucleosoma la superhélice de ADN gira 1.75 veces hacia la izquierda sobre el núcleo octamérico, lo que abarca un segmento de 146 pares de bases y permite que las histonas del centro ([H2A-H2B]-[H4-H3-H3-H4]-[H2B-H2A]) interactúen con el ADN del interior de la superhélice; mientras que en la periferia del mismo, el ADN gira dos veces alrededor de la histona H1, abarcando un segmento de 166 pares de bases que se unen al siguiente nucleosoma mediante un segmento de ADN de enlace formado por 30 a 70 pares de bases no protegidas.

Aunque las histonas son polipéptidos de naturaleza catiónica y el ADN es un poderoso anión, no forman puentes de unión salina entre una estructura y la otra, dado que interviene entre ambas una proteína pentamérica denominada nucleoplasmina, que al ser de naturaleza aniónica repele la carga negativa de la estructura del ADN e interactúa en forma reversible con el octámero de histonas. Al conformarse este ambiente iónico dentro del núcleo neuronal, se forman uniones específicas entre las histonas y el ADN mediante un proceso de distribución no aleatoria denominado ajuste de fase, que culmina con la formación del nucleosoma y la expulsión de la nucleoplasmina. Estas estructuras se organizan en fibrillas de 10 nm de longitud, que mantienen a los nucleosomas alineados por sus bordes y unidos mediante tiras de ADN de enlace, como si se tratara de «yo-yos» o ruedas de dos caras, una anterior y otra posterior, de cuyos bordes emerge una cuerda que se enrolla en el borde de la siguiente rueda y así sucesivamente, alineándolas por sus bordes y no por su superficie. A su vez, esta fibrilla se enrolla sobre sí misma de derecha a izquierda cada seis a siete nucleosomas, formando una fibra de cromatina de unos 30 nm de longitud.

En el núcleo de las neuronas bien diferenciadas, la cromatina que no interviene en la transcripción genética o cromatina inactiva se denomina heterocromatina; mientras que la cromatina activa se conoce con el término de eucromatina. De hecho, la heterocromatina que se localiza cercana al centrómero o a los télómeros del cromosoma y que permanece sin intervenir en la transcripción recibe el nombre de heterocromatina constitutiva, pero

cuando una fracción de esta heterocromatina se reactiva interviniendo en la transcripción, recibe el nombre de heterocromatina facultativa. Al igual que el resto de las células del organismo, con excepción de las células germinales, la neurona cuenta con 22 pares de cromosomas asexuales y dos cromosomas sexuales XY o XX. Considerando que cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas unidas por un centrómero y que cada cromátida no es más que una cadena de ADN de doble hélice, se acepta que el contenido genómico haploide de un ser humano es de 1.5×10^7 nucleosomas con 3.5×10^9 pares de bases, lo que significa que cada molécula o cadena de ADN de doble tira contiene aproximadamente 1.5×10^8 nucleótidos. Con base en estos conceptos, se acepta a la molécula de ADN como la base química de la herencia, cuya unidad es el gen o fracción de ADN que codifica para la síntesis de una cadena polipeptídica; de tal forma que la descodificación secuencial del grupo de genes que constituyen una molécula de ADN formará diversas cadenas polipeptídicas de cuya unión emergerá una proteína específica.

Aunque la neurona específicamente contiene en su núcleo toda la información genética del organismo, solo utiliza la estrictamente necesaria para la expresión fenotípica de unas 10,000 a 30,000 proteínas diferentes, ya que son solo estas las que requiere para el desarrollo de su función, mientras que mantiene el resto de la información en moléculas de ADN no codificable. Existen, entonces, segmentos de ADN de secuencia única o no repetitiva que representa a más del 50% del total, cuya función, al parecer, estriba en mantener el equilibrio intranuclear entre los estímulos epigenéticos y la expresión fenotípica de la neurona durante los procesos de transcripción. Otras secuencias de ADN que no codifican, pero que se intercalan desde una hasta 50 veces con secuencias que son descodificadas en cadenas de ARN mensajero (ARNm) constituyen los denominados intrones o secuencias intermedias que interrumpen la transcripción primaria de los exones o cadenas de ADN descodificable. La neurona posee también secuencias repetidas de ADN que no codifica y que se presenta en dos formas distintas: 1) ADN de cadenas altamente repetitivas que van desde los 5 hasta los 500 nucleótidos y que se localizan en los centrómeros y los telómeros de los cromosomas, y 2) ADN de cadenas moderadamente repetitivas que representan una proporción menor a 10^6 copias en el genoma haploide.

En contraste, otra de las nucleoproteínas cuya estructura primaria es el ARN consta de una cadena de nucleótidos de ribosa que carece de timina, pero que contiene adenina, guanina, citosina y uracilo unidos por enlaces fosfodiéster C_3-C_5 . A diferencia del ADN, la molécula de ARN se presenta como una tira sencilla con secuencias de nucleótidos cuya polaridad opuesta le permite plegarse produciendo la sensación de una tira doble, pero en realidad no es más que la correspondencia o copia de una de las dos tiras de un gen, por lo que su contenido de guanina no es proporcional al de citosina y su contenido de adenina tampoco es similar al de uracilo. Su estructura primaria es complementaria a la tira codificadora de un gen específico, por lo que al no poder unirse a la tira no codificadora tampoco produce híbridos, ya que su secuencia es idéntica y como resultado no complementa a la tira no codificadora. El ARN puede presentarse en cinco diferentes formas:

1. ARN mensajero (ARNm). Es en realidad la plantilla que utilizan los ribosomas para leer la información genética, obteniendo en esta forma la secuencia de aminoácidos con los que se sintetiza el segmento o cadena de una proteína. El proceso de traducción genética se inicia cuando el ARNm es reconocido por su extremo de trifosfato de 7-metilguanosina que se une al resto de la molécula en posición 5' con

un nucleótido habitualmente 2'-O-metilpurina; a este extremo se le conoce como extremo 5' o extremo rematado. El extremo opuesto del ARNm denominado extremo 3'-hidroxilo o cola poli(A), en cambio, está formado por residuos de adenilato de hasta 250 nucleótidos de longitud cuya función, al parecer, consiste en estabilizar bioquímicamente a la tira de ARNm. Dado que la información que contiene una molécula de ARNm en la neurona es para la síntesis de un solo péptido, se le considera como monocistrónico y no como policistrónico, como ocurre en el caso del ARNm de las células procariotas.

2. ARN nuclear heterogéneo (ARNhn). Se trata de productos intermedios de la transcripción genética; es decir, son los precursores del ARNm, por lo que sus pesos moleculares son diversos.
3. ARN de transferencia (ARNt). Tiene un PM de 25 Da. Está formado por 75 nucleótidos y se presenta en 20 formas diferentes que se corresponden con cada uno de los aminoácidos que serán utilizados en la síntesis proteica, ya que se trata de una molécula adaptadora entre el ARNm y los polisomas para el inicio de la traducción genética. Su estructura tridimensional adopta la forma de un trébol de cinco hojas: a) el brazo aceptor emerge de dos tiras de 10 pares de bases con dirección 5'-3' que terminan en una secuencia -CCA, cuya adenina terminal se une en posición 3'-oxidrilo (3'-hidroxiladenosina) al extremo carboxiterminal de alguno de los aminoácidos específicos, mientras que el extremo 5' se encuentra habitualmente fosforilado; b) el brazo anticodón que es opuesto al brazo aceptor emerge al igual que él de dos tiras de 3 o 4 bases apareadas que terminan en un asa de bases no apareadas que son capaces de reconocer a un triplete de nucleótidos denominado codón que emerge del molde del ARNm; no obstante lo anterior, las moléculas de ARNt pueden reconocer a más de un grupo de codones sinónimos, como es el caso del alanil-ARNt, que puede reconocer y unirse a tres de los cuatro codones que codifican para la alanina (GCU, GCC y GCA); c) el brazo D, que contiene dihidouridina y se desprende de una secuencia de dos tiras de cuatro bases apareadas que termina también en un asa de bases no apareadas, cuya función estriba en facilitar el reconocimiento de la especie de ARNt por parte de una aminoacil-ARNt sintetasa; d) el brazo T ψ C contiene la secuencia T-pseudouridina-C que se desprende de dos tiras de cinco pares de nucleótidos que terminan en un asa de bases no apareadas que estabilizan el complejo aminoacil-ARNt sobre la superficie mitocondrial, y e) el brazo adicional que presenta dos tiras de bases apareadas de distinta longitud, que permiten reconocer y clasificar a los distintos tipos de ARNt.
4. ARN ribosomal (ARNr). Representa el 75% del ARN total de la célula y constituye el componente principal de los ribosomas, ya que a través de él se traduce la información genética. Los ribosomas están constituidos por dos subunidades: a) una pequeña, de 40 unidades Svedberg (S), que contiene unas 30 cadenas polipeptídicas y ARNr de 18 S, y b) otra mayor, de 60 S, que contiene más de 50 polipéptidos y ARNr de 5 S, 5.8 S y 28 S. El ARNr, al parecer, contribuye a establecer el ensamble de las subunidades ribosomales y a fijar el ARNm para su traducción.
5. ARN nuclear corto, estable o pequeño (ARNsn).- Se le conoce también como snurp (U) y está distribuido tanto en el núcleo como en el citoplasma. Su estructura abarca entre los 90 y los 300 nucleótidos. Sus funciones son diversas, por ejemplo: el U1

remueve a los intrones y procesa el ARNm, el U7 interviene en la formación del extremo 3' de las histonas del ARNm, y los U4 y 6 participan en la formación de la cola poli(A) del ARNm.

Organización neuronal del ADN

La diferencia fundamental entre un objeto inanimado y otro animado radica por lo general en su capacidad para producir e imprimir la sensación de vida en el observador. Esta sensación, producto de fenómenos extraordinariamente complejos, se ejerce, antes que nada, mediante la presencia de un objeto que en tiempo y en espacio tridimensional ocupa un lugar determinado, pero que simultáneamente manifiesta de una u otra forma movimiento de mayor o menor magnitud de una o varias de sus partes. Si en estas condiciones a la sensación que produce el objeto se le agrega un toque de expresión de autonomía y el poder de relacionarse con el medio ambiente en el cual se encuentra inmerso, así como el de duplicarse o bien reproducirse, la percepción de la sensación de vida, independientemente de las características físicas del objeto, será capturada por el observador como un hecho real. La neurona, estructura que si bien se restituye, pero no se reproduce, manifiesta todas estas características por medio de la expresión fenotípica de la información genética con la que fue dotada desde su origen. Este fenómeno tiene como base el desarrollo de los mecanismos de recombinación cromosómica, la síntesis y replicación del ADN, así como los procesos de reparación de su estructura molecular.

Recombinación cromosómica

Se trata de un proceso de intercambio de información genética entre cromosomas similares u homólogos. Este proceso se lleva a cabo en el sistema nervioso central exclusivamente en las células madres y en todas aquellas con capacidad mitótica durante la fase de meiosis. El mecanismo básico estriba en la alineación y entrecruzamiento de cromosomas homólogos, lo que genera un cromosoma recombinante. Cuando este cromosoma recibe una cantidad de información genética menor a la de los cromosomas originales, se presenta un fenómeno de supresión, mientras que en el caso contrario al fenómeno se le denomina inserción o duplicación.

Síntesis y replicación

Tanto la síntesis como la replicación de la molécula de ADN se inicia cuando la posición 3'-oxidriilo de una cadena de 10 a 20 nucleótidos de ARN (desoxirribonucleósido) ejerce un ataque nucleofílico mediante una ADN-polimerasa sobre la fracción α -fosfato del trifosfato de desoxinucleósido (ADN), liberando por un lado una molécula de pirofosfato y por el otro promoviendo su unión a la cadena de ADN. El 3'-oxidriilo del eslabón de ARN que acaba de unirse a la cadena de ADN busca la siguiente fracción α -fosfato del trifosfato de desoxinucleósido que de acuerdo con el modelo propuesto, se corresponde con la plantilla de ADN que está siendo replicada, de tal forma que siempre en contraposición a una base pirimidínica se encuentra una purínica. Cada vez que a esta tira, plantilla o cadena se agrega un nuevo desoxinucleósido, este se estabiliza mediante puentes de

hidrógeno hasta formar un polímero que es conocido como pieza de Okazaki, ya que fue este investigador el que lo descubrió. Finalmente, mediante la intervención del complejo de replicación se elimina la cadena original de 10 a 20 nucleótidos de ARN, permitiendo que las ADN-ligasas unan a los fragmentos de Okazaki recientemente formados.

El proceso se inicia en alguno de los lados de la burbuja de replicación, en donde el complejo constituido por la ADN-polimerasa comienza a construir una cadena continua de nucleótidos desde el extremo de la posición 5' al de la posición 3' y simultáneamente, pero desde el otro lado de la burbuja, se va formando otra cadena rezagada no continua sino discontinua, que se dirige también de la posición 5' a la 3' hasta alcanzar una dimensión entre los 150 y los 250 nucleótidos. Como resultado, las dos cadenas recientemente sintetizadas han quedado colocadas en contraposición o posición inversa, dejando que en los extremos de ambas cadenas quede la posición 5' de una de ellas frente a la posición 3' de la otra. Con esto se logra concluir la doble hélice tridimensional que caracteriza a la molécula de ADN. La velocidad de síntesis de la ADN-polimerasa alfa es de aproximadamente 100 nucleótidos por segundo.

Reparación del ADN

Más que un proceso catabólico de las cadenas de ADN, su estructura es reparada o restituida por fracciones de cadenas recientemente sintetizadas, eliminando las porciones que los sistemas enzimáticos han detectado como anormales o dañadas. De acuerdo con los fenómenos de diversidad de las especies y variabilidad biológica, este proceso llega a provocar cada año hasta seis cambios de nucleótidos sobre la cadena original de ADN. De tal forma que las fracciones de ADN dañado pueden ser reparadas, reemplazadas o retenidas, con la salvedad de que este último proceso puede conducir a la expresión fenotípica de modificaciones inesperadas que no habían sido codificadas previamente en una célula determinada. La reparación y el reemplazo, en cambio, dependerán de la información que se obtenga de las características de las cadenas complementarias cuya integridad se ha mantenido estable.

Las cadenas de ADN pueden lesionarse mediante procesos de desaminación, despurinación, inserción o supresión de nucleótidos o de bases, alquilación, dimerización y producción de enlaces cruzados entre bases de una misma cadena o de cadenas distintas, o bien entre una cadena de ADN y alguna proteína adyacente. La reconstrucción o restitución del ADN se lleva a cabo mediante dos mecanismos diferentes, la recombinación cromosómica que ya fue abordada previamente y la escisión-reparación con o sin replicación. Este último mecanismo abarca procesos tales como:

- Substitución de bases individuales. Cuando ciertos sistemas enzimáticos específicos reconocen las alteraciones que sufren los enlaces N-glucosídicos de las purinas del ADN, son reemplazados casi de inmediato por otra purina sin alterar el esqueleto original de la molécula; este mismo proceso permite la substitución de las bases alquiladas.
- Substitución de pares de bases. Cuando la adenina y la citosina que forman parte de la estructura del ADN se desaminan espontáneamente dando lugar a uracilo e hipoxantina que no constituyen parte de la molécula, interviene inicialmente una N-glucosidasa para eliminar a las bases modificadas. Posteriormente una endonucleasa apurínica o apirimidínica escinde a la estructura del ADN, facilitando la intervención de una ADN-polimerasa y de una ligasa que reparan el daño estructural.

- Unión directa. Las roturas de las cadenas sencillas de ADN son reparadas mediante la adición de parches cortos que han sido previamente resintetizados.

Organización neuronal del ARN

La expresión fenotípica del ADN no podría llevarse a cabo sin la participación determinante de la síntesis y procesamiento de la estructura del ARN, sobre la cual se transcribe la secuencia de nucleótidos que guardan una característica genética específica. En estas circunstancias, la organización neuronal del ARN implica, por un lado, la transcripción del ADN con la consecuente formación de una cadena de ARN y, finalmente, la traducción de la molécula de ARN que se ha formado a partir de la copia de una cadena de ADN, para la expresión final de una proteína.

A la tira de una molécula de doble hélice de ADN que es transcrita en una molécula de ARN se le conoce como tira descodificadora, mientras que a la tira opuesta se la denomina no descodificadora. Como resultado, la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARN transcrito es idéntica a la de la tira no descodificadora, con la excepción de U, que es substituido por T. El proceso se inicia con la presencia de una ARN-polimerasa que se adhiere a un promotor o sitio específico en la tira codificadora del gen y avanza con dirección 5'-3' hasta terminar cuando alcanza otra región específica denominada terminador. El área que abarca la tira descodificadora desde el promotor hasta el terminador corresponde generalmente a un gen completo y constituye una unidad de transcripción; mientras que el área de la copia de ARN que genera forma la copia primaria que queda separada de la siguiente por una molécula de trifosfato de 7-metilguanosina. Al acrecentarse la copia primaria, resulta indispensable que la tira de ADN se vaya desenvolviendo con dirección 3'-5', lo que implica, por un lado, la hidrólisis de los puentes de hidrógeno que se encuentran entre las bases de ambas cadenas, y por el otro, la exposición de 17 nucleótidos por molécula de ARN-polimerasa que interviene en la reacción. La síntesis de ARN se inicia con un nucleótido de purina que se complementa con el nucleótido de la cadena de ADN de la tira descodificadora, formando uniones fosfodiéster entre el grupo 3'-OH del primer nucleótido y el grupo α -fosfato del segundo nucleótido. A medida que avanza el proceso, los puentes de hidrógeno que se habían hidrolizado son reestablecidos, formando una especie de burbuja que se conoce como burbuja de transcripción, con una longitud de 17 pb.

La ARN-polimerasa está constituida por dos cadenas α idénticas, dos cadenas β (β y β') de longitud similar, pero composición diferente, y por un factor de sensibilización denominado factor sigma (σ), que tiene como función reforzar la unión de la enzima con la secuencia de desoxinucleótidos, lo que da lugar a un complejo que se adhiere al promotor, sitio donde se inicia la transcripción. Cuando esta enzima reconoce al terminador de la tira descodificadora o factor rho (ρ), el extremo 5' de la cadena de ARN se disocia de su porción complementaria en el ADN, produciendo una tira de ARNhn, la cual contiene las copias primarias de los genes estructurales, incluyendo tanto a la copia de sus exones como a la copia de las secuencias intercaladas de sus respectivos intrones. En consecuencia, esta unidad de transcripción habitualmente es asimétrica, ya que solo se transcribe una sola de las cadenas del ADN. Posteriormente, la molécula de ARN es sometida a varios procesos:

- El extremo cap de trifosfato de 7-metilguanosa unido en posición 5' es reducido con un grupo hidroxilo, conformando ahora el extremo cap I.
- La molécula de ARN se estabiliza mediante la adenilación del extremo 3'-oxidrilo, formando la cola poli(A) constituida por una cadena que varía entre los 10 y los 250 nucleótidos.
- Posteriormente, las regiones intercaladas son separadas y los exones son empalmados en un orden específico, generando una molécula de ARNm que se translocará al citoplasma para su traducción.

El proceso de empalme se lleva a cabo mediante la hidrólisis de la unión 5' y el enlace fosfodiéster 5'-2' entre el grupo fosfato 5' de un intrón y un residuo de adenosina 2' de otro intrón, reacción que permite, por un lado, la liberación de un exón 5', y por el otro, la adición de otros intrones en posición 5'-2'. Mientras tanto, los exones liberados mediante esta reacción y los liberados de la hidrólisis de los enlaces 3' establecen uniones fosfodiéster entre el HO-3' del exón 5' y el grupo fosfato 5' del exón 3', lo que permite la formación de una tira de exones que será utilizada para la traducción y la liberación de una tira de intrones que será rápidamente sometida a proteólisis.

Síntesis proteica

La secuencia de bases del ARNm no presenta afinidad por los aminoácidos, por lo que requiere de una molécula adaptadora de ARNt que le permita, en presencia de uno o de varios ribosomas, traducir la secuencia de sus bases en la cadena de aminoácidos que conforman una proteína. El ARNm puede estar conformado hasta por cuatro nucleótidos diferentes, mientras que un codón, como se señalaba en la descripción del ARNt, abarca un triplete de nucleótidos que codifican para un solo aminoácido, por lo que los cuatro nucleótidos del ARNm elevan a la tercera potencia ($4^3 = 64$) sus posibilidades de combinación, dando como resultado 64 diferentes codones de los que solo tres no codifican para aminoácidos específicos, sino que sirven como señales de terminación y se conocen con el término de codones sin sentido. Quedan entonces 61 codones que se agrupan en 16 familias que se diferencian por las dos primeras bases de sus tripletes es decir, las cuatro bases del ARNm (U, C, A y G) pueden ocupar cuatro veces cuatro, las dos primeras posiciones de cada codón. Cuando los cuatro codones de una familia codifican para más de un aminoácido se denominan familias mezcladas, pero cuando codifican para un solo aminoácido, lo que evidentemente sucede en ocho familias, se denominan familias sin mezcla.

Para que la secuencia de codones del ARNm sea reconocida por los anticodones del ARNt, es necesario que el ARNt sea cargado con un aminoácido específico, mediante un proceso de reconocimiento y unión que promueve un grupo de enzimas denominado aminoacil-ARNt-sintetasa. Esta enzima se une a algún aminoácido específico (aminoacil) constituyendo el complejo aminoacil-AMP-enzima, el que en presencia de ARNt une su extremo aminoacil en función éster a la posición 3'-hidroxiladenosina del ARNt, desencadenando el proceso de reconocimiento de los codones del ARNm por parte de la región anticodón del ARNt con dirección 3'-5', ya que las regiones codón-anticodón son anti-paralelas en complementariedad. Una vez que se inicia la lectura, el proceso continúa de triplete en triplete hasta alcanzar un codón sin sentido. La síntesis proteica se ha dividido en tres fases, la de iniciación, la de alargamiento y la fase de terminación:

- **Iniciación.** Durante esta fase, el extremo de trifosfato de 7-metilguanosina o 5' o extremo rematado del ARNm en presencia del factor proteico de iniciación 3 (FI-3), se une a la subunidad ribosómica 40S y simultáneamente, el ARNr 18S de la misma subunidad 40S se une a la región que precede al primer triplete de la cadena de codones. Una vez que este proceso ha terminado, el complejo ARNt 3'-hidroxiladenosina-aminoacil-AMP-enzima se une al factor de iniciación 2 (FI-2) en presencia de GTP, liberando a la enzima (aminoacil-ARNt-sintetasa) y permitiendo que el factor de iniciación 1 (FI-1) realice la unión del primer codón del ARNm con el anticodón correspondiente en el ARNt. Este fenómeno provoca la hidrólisis del GTP, la liberación de los F-3, F-2 y F-1, así como la adición de la subunidad 60S al complejo, con la consecuente formación del ribosoma 80S. Este ribosoma presenta dos dominios de gran importancia: El sitio A o sitio aminoacilo, que sostiene la estructura ARNt-anticodón-aminoacil=codón-ARNm y el sitio P o sitio peptidilo, que por el momento se encuentra vacío. En estas circunstancias, el complejo ARNt-anticodón-aminoacil=codón-ARNm abandona el sitio A para unirse al sitio P e iniciar en esta forma la transcripción. En este momento el sitio A queda vacío y el sitio P ahora sostiene al complejo peptidil-ARNt-anticodón=codón-ARNm.
- **Alargamiento.** Ante la presencia del factor de alargamiento 1 (FA-1) y con el sitio A libre, el FA-1 se une a una molécula de GTP y a una nueva estructura de ARNt 3'-hidroxiladenosina-aminoacil-AMP-enzima que al quedar sostenida por el sitio A libera a la enzima (aminoacil-ARNt-sintetasa), así como al FA-1/GDP + Pi, que es reciclado a FA-1/GTP. Posteriormente una peptidiltransferasa de la subunidad 60S remueve al aminoácido de la región peptidil del ARNt en el sitio P y lo transfiere al ARNt en el sitio A, liberando al ARNt del sitio P, el cual queda nuevamente vacío. Después, la molécula de peptidil-ARNt que se ha comenzado a formar en el sitio A se transloca al sitio P mediante la intervención del factor de alargamiento 2 (FA-2) y una molécula de GTP que se transforma en GDP + Pi. El sitio A entonces queda nuevamente libre para recibir a otra estructura de ARNt 3'-hidroxiladenosina-aminoacil-AMP-enzima, lo que requiere del consumo de dos moléculas de ATP.
- **Terminación.** En el momento en que llega una nueva estructura de ARNt 3'-hidroxiladenosina-aminoacil-AMP-enzima pero con un codón sin sentido, el proceso se detiene y el o los factores liberadores en presencia de GTP y de una peptidiltransferasa promueven la hidrólisis de la cadena peptídica ya formada en el ARNt del sitio P, disociándose el ribosoma 80S en sus subunidades.

Así como una tripleta de bases o codón codifica para la secuenciación de un solo aminoácido, un cistrón lo hace para una cadena polipeptídica o subunidad proteica. De tal forma que un cistrón representa el conjunto mínimo de tripletas necesarias para la constitución de una cadena polipeptídica. Un gen, en cambio, codifica para la estructuración de una proteína completa y su expresión; en el caso de los genes inductores puede activarse mediante estímulos específicos que amplifican la replicación, al utilizar secuencias repetitivas de ADN que generan otras tantas de ARNt y de ARNr, que proporcionan varios sitios para el desarrollo simultáneo del proceso. Existen, sin embargo, otros genes denominados constitutivos, cuya actividad es constante e independiente de estímulos inductores, ya que de su función depende la integridad estructural de la neurona.

Por ejemplo, tal y como se analizó en el capítulo 1 en lo referente a los sistemas de transporte axonal, las proteínas de membrana pueden ser constitutivas o de integración y periféricas. Las proteínas de integración de membrana son aquellas que se encuentran enclavadas o bien atraviesan de hecho la membrana, como es el caso de los receptores celulares y algunas moléculas de reconocimiento; cuando las tiras polipeptídicas de estas proteínas exponen su extremo amino-terminal sobre la superficie externa de la membrana, se las considera como proteínas de integración tipo I, mientras que las tipo II son aquellas en las que su extremo N-terminal se encuentra del lado citoplasmático. Las proteínas periféricas de membrana, en cambio, se encuentran en la cara citoplasmática y no la atraviesan, sino que interactúan con ella mediante diversos procesos bioquímicos con proteínas y/o carbohidratos que provienen de las diversas capas que la integran. En general, el ARNm que codifica para las proteínas de integración de la membrana citoplasmática se localiza en el retículo endoplasmático rugoso (RER), mientras que el ARNm que codifica para las proteínas periféricas de membrana se localiza en polisomas libres en el citoplasma. Al inicio de la traducción, el extremo N-terminal de la cadena polipeptídica que está siendo codificada en un polisoma libre y que permanece todavía separado del RER es reconocido y capturado por un ribonucleótido denominado partícula de reconocimiento de la señal (SRP, *signal recognition particle*). En este momento la traducción se detiene hasta que la SRP se une a un receptor específico sobre la superficie citoplasmática del RER, disociándose de la proteína nascente, la cual reinicia su síntesis. Una vez terminado el proceso la estructura se transloca, mediante la intervención de dos diferentes transportadores, a través de un poro acuoso en la membrana del RER al que se denomina translocón. Una de estas proteínas transportadoras de membrana se asocia a la cadena de translocación (TRAM, *translocated-chain associating membrane protein*) y la otra, corresponde a una proteína asociada al translocón (TRAP, *translocon-associated protein*). Estos transportadores se disocian de la estructura nascente mediante la intervención de una peptidasa en el lumen del RER. En esta forma, la síntesis proteica tiende a llevarse a cabo en los sitios cercanos a las estructuras de las que va a formar parte, con excepción de las proteínas que serán secretadas por la neurona, las que son codificadas en los polisomas del RER y transportadas posteriormente al aparato de Golgi, en donde son ordenadas y almacenadas en vesículas secretorias que serán finalmente liberadas al espacio extracelular, mediante un proceso de exocitosis.

El control de la traducción depende de diversos factores que le indican a la ARN-polimerasa dónde y cuándo iniciar el proceso. Uno de estos mecanismos recae sobre la actividad de los denominados elementos de amplificación, los que incluso a distancias considerables en cuanto a cientos de pares de bases y en cualquier dirección, pero dentro de la misma molécula de ADN, son capaces de interactuar con un promotor, facilitando y reforzando el inicio de la transcripción. Estos elementos de amplificación se localizan en muy diversas regiones dentro de los genes y parecen ser influenciados por estímulos epigenéticos. Los glucocorticoides, por ejemplo, tal y como se señala en el capítulo 8, son reconocidos y capturados en la superficie de la membrana neuronal, gracias a las características que les confiere su región C_3 ; posteriormente son capturados por dos diferentes proteínas transportadoras citoplasmáticas que modifican su estructura de acuerdo a su acoplamiento con la posición C_{17} del núcleo de los esteroides, atraviesan finalmente la membrana nuclear y se unen a diversos aceptores cromosómicos, interviniendo como elementos amplificadores de la transcripción, con lo que generan una respuesta fenotípica específica. La neurona

cuenta también con mecanismos que aún no han sido discernidos con claridad, pero que le permiten seleccionar de una manera muy precisa las copias primarias de ADN de las que se eliminarán los intrones necesarios para la formación de una cadena de ARNm. Finalmente, la neurona cuenta también con un sistema de estabilización de la molécula del ARNm que modula la magnitud de su expresión ante diversos estímulos epigenéticos.

Bibliografía

1. Akabari M, Otterlei M, Peña-Díaz J. Different organization of base excision repair of uracil in DNA in nuclei and mitochondria and selective upregulation of mitochondrial uracil-DNA glycosylase after oxidative stress. *Neurosci*. 2007;145:1201-12.
2. Almeida R, Allshire RC. RNA silencing and genome regulation. *Trends Cell Biol*. 2005;15:251-8.
3. Bergstralh DT, Sekelsky J. Interstrand crosslink repair: can XPF-ERCC1 be let off the hook? *Trends Genet*. 2008;24:70-6.
4. Bjork P, Jin S, Zhao J, Singh OP, Persson JO, Hellman U, et al. Specific combination of SR proteins associate with single pre-messenger RNAs in vivo and contribute different functions. *J Cell Biol*. 2009;184:555-68.
5. Blüml S, Moreno-torres A, Shic F, Nguy CH, Ross BD. Tricarboxylic acid cycle of glia in the in vivo human brain. *NMR Biomed*. 2002;15:1-5.
6. Branco MR, Pombo A. Chromosome organization: new facts, new models. *Trends Cell Biol*. 2007;17(3):127-34.
7. Buettner K, Wenig K, Hopfner KP. The exosome: a macromolecular cage for controlled RNA degradation. *Mol Microbiol*. 2006;61:1372-9.
8. Cerdan S, Künnecke B, Seeling J. Cerebral metabolism of [1,2-¹³C]acetate as detected by in vivo and in vitro ¹³C NMR. *J Biol Chem*. 1990;365:12916-26.
9. Ceseña TI, Cui TX, Piwien-Pilipuk G, Kaplani J, Calinescu AA, Huo JS, et al. Multiple mechanisms of growth hormone-regulated gene transcription. *Mol Genet Metab*. 2007;90:126-33.
10. Chen W, Zhu XH, Gruetter R, Seauquist ER, Adriany G, Ugurbil K. Study of tricarboxylic acid cycle flux changes in human visual cortex during hemifield visual stimulation using (1)H-(13)C MRS and fMRI. *Magn Reson Med*. 2001;45:349-55.
11. Christensen HN. Role of aminoacid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev*. 1990;70:43-7.
12. Conaco C, Otto S, Han JJ, Mandel G. Reciprocal actions of REST and a microRNA promote neuronal identity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;7:2422-7.
13. Costa FF. Non-coding RNAs: Lost in translation? *Gene*. 2007;386:1-10.
14. Cruz NF, Adachi K, Dienel GA. Metabolite trafficking during K⁺-induced spreading cortical depression: rapid efflux of lactate from cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:380-92.
15. D'occhio MJ, Hengstberger KJ, Johnston SD. Biology of sperm chromatin structure and relationship to male fertility and embryonic survival. *Animal Reprod Sci*. 2007;101:1-17.
16. Danbolt N. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001;65:1-105.
17. de Cesar MC, Wilson JE. Further studies on the coupling of mitochondrially bound hexokinase to intramitochondrially compartmented ATP generated by oxidative phosphorylation. *Arch Biochem Biophys*. 1998;350:109-17.
18. de Duve C. The origin of eukaryotes: a reappraisal. *Nature Rev Genet*. 2007;8:395-403.
19. Delsuc F, Brinkmann H, Philippe H. Phylogenomics and the reconstruction of the tree of life. *Nature Rev Genet*. 2005;6:361-75.
20. Dienel GA, Cruz NF. Neighborly interactions of metabolically-activated astrocytes in vivo. *Neurochem Int*. 2003;43:339-54.
21. Eppink B, Wyman C, Kanaar R. Multiple interlinked mechanisms to circumvent DNA replication roadblocks. *Exp Cell Res*. 2006;312:2660-5.
22. Exner V, Henning L. Chromatin rearrangements in development. *Curr Opin Plant Biol*. 2008;11:64-9.
23. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002;296:2225-9.
24. Gallagher E, Gao M, Liu YC, Karin M. Activation of the E3 ubiquitin ligase Itch through a phosphorylation-induced conformational change. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:1717-22.
25. Gold VA, Chrosocicki P, Bragoszewski P, Chacinska A. Visualization of cytosolic ribosomes on the surface of mitochondria by electron cryotomography. *EMBO Rep*. 2017;18:1786-800.
26. Grasser KD, Launholt D, Grasser M. High morbidity group proteins of the plant HMGB family: Dynamic chromatin modulators. *Biochem Biophys Acta*. 2007;1769:346-57.
27. Gruetter R, Seauquist ER, Ugurbil K. A mathematical model of compartmentalized neurotransmitter metabolism in human brain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;282:E100-12.
28. Han SM, Baig HS, Hammarlund M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration. *Neuron*. 2016;92:1308-23.
29. He Z, Jin Y. Intrinsic control of axon regeneration. *Neuron*. 2016;90:437-51.
30. Hirayama T, Shinozaki K. Perception and transduction of abscisic acid signals: keys to the function of the vertebrate plant hormone ABA. *Trends plant Sci*. 2007;12:343-51.
31. Holmquist GP, Ashley T. Chromosome organization and chromatin modification: influence on genome function and evolution. *Cytogen Genome*. 2006;114:96-125.
32. Hu Q, Kwon YS, Nunez E, Cardamone MD, Hutt KR, Ohgi KA, et al. Enhancing nuclear receptor-induced transcription requires nuclear motor and LSD1-dependent gene networking in interchromatin granules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:19199-204.
33. Jaeschke A, Karasirides M, Ventura JJ, Ehrhardt A, Zhang C, Flavell RA, et al. JNK2 is a positive regulator of the c-Jun transcription factor. *Mol Cell*. 2006;23:899-911.
34. Klattenhoff C, Theurkauf W. Biogenesis and germline functions of piRNAs. *Develop*. 2008;135:3-9.
35. Kloc A, Martienssen RA. RNAi, heterochromatin and the cell cycle. *Trends Genet*. 2008;24:511-17.

36. Kolasinska-Zwierc P, Down T, Latorre I, Liu T, Liu XS, Ahringer J. Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat Genet.* 2009;41:376-81.
37. Koley S, Rozenbaum M, Fainzilber M, Terenzio M. Translating regeneration: Local protein synthesis in the neuronal injury response. *Neuroscience Res.* 2018 Oct 12. doi: 10.1016/j.neures.2018.10.003. [Epub ahead of print]
38. Licalosi DD, Darnel RB. Splicing regulation in neurological disease. *Neuron.* 2006;52:93-101.
39. Liu Q, Greimann JC, Lima CD. Reconstitution, activities, and structure of the eukaryotic RNA exosome. *Cell.* 2006;127:1223-37.
40. Loeb LA, Monnat Jr RJ. DNA polymerases and human diseases. *Nat Rev Genet.* 2008;9:594-604.
41. Long JC, Caceres JF. The RS protein family of splicing factors: master regulators of gene expression. *Biochem J.* 2009;417:15-27.
42. Lorentzen E, Basquin J, Conti E. Structural organization of the RNA-degrading exosome. *Curr Opin Struct Biol.* 2008;18:709-13.
43. Lorentzen E, Conti E. The exosome and the proteasome: nano-compartments for degradation. *Cell.* 2006;125:651-4.
44. Lorentzen E, Dziembowski A, Lindner D, Serphin B, Conti E. RNA channeling by the archeal exosome. *EMBO Rep.* 2007;8:470-6.
45. Lorkovic ZJ. Role of plant RNA-binding proteins in development, stress response and genome organization. *Cell.* 2009;14(4):229-36.
46. Lynch M, Conery JS. The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science.* 2000;290:1151-5.
47. Malka F, Lombès A, Rojo M. Organization, dynamics and transmission of mitochondrial DNA: focus on vertebrate nucleotids. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763:463-72.
48. Malone CD, Hannon GJ. Small RNAs guardians of the genome. *Cell.* 2009;136:656-68.
49. Mansilla S, Portugal J. Sp1 transcription factor as a target for anthracyclines: Effects on gene transcription. *Biochimic.* 2008;90:976-87.
50. Martin D, Meisel H. Nucleoprotein-derived and unbound ribonucleosides: bioactivity and potential applications. *Curr Pharma Designs.* 2007;13:921-32.
51. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(Spec 1):R17-29.
52. Moore MJ, Proudfoot NJ. Pre-mRNA processing reaches back to transcription and ahead to translation. *Cell.* 2009;136:688-700.
53. Murphy LO, Blenis J. MAPK signal specificity: the right place at the right time. *Trends Biochem Sci.* 2006;31:268-75.
54. Navarro MW, Oliveira CC, Zanchin NI, Guimaraes BG. Insights into mechanism of pregressive degradation by the archea exosome. *J Biol Chem.* 2008;283:14120-31.
55. Neve RL, McPhie DL. Dysfunction of amyloid precursor protein signaling in neurons leads to DNA synthesis and apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772:430-7.
56. Nowacki M, Vijayan V, Zhou Y, Schotanus K, Doak TG, Landweber LE. RNA-mediated epigenetic programming of a genome-rearrangement pathway. *Nature.* 2008;451:153-8.
57. Nunomura A, Moreira PI, Takeda A, Smith MA, Perry G. Oxidative RNA damage and neurodegeneration. *Curr Med Chem.* 2007;14:2968-75.
58. Olsen GJ, Woese CR. Archeal genomics: an overview. *Cell.* 1997;89:991-4.
59. Owens K, King MC. Genomic views of human history. *Science.* 1999;286:451-3.
60. Pappura V, Basarsky TA, Liu F, Jęftinija K, Jęftinija S, Haydon PG. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signaling. *Nature.* 1994;369:744-7.
61. Patel VL, Mitra S, Harris R, Buxbaum AR, Lionnet T, Brenowitz M, et al. Spatial arrangement of an RNA zipcode identifies mRNAs under post-transcriptional control. *Genes Dev.* 2012;26:43-53.
62. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:10625-9.
63. Pokholok DK, Zeitlinger J, Hannett NM, Reynolds DB, Young RA. Activated signal transduction kinases frequently occupy target genes. *Science.* 2006;313:533-6.
64. Qiao F, Harada B, Song H, Whitelegge J, Courcy AJ, Bowie JU. Mae inhibits pointed-P2 transcriptional activity by blocking its MAPK docking site. *EMBO J.* 2006;25:70-9.
65. Raschle M, Knippscheer P, Enoui M, Angelov T, Sun J, Griffith JD, et al. Mechanism of replication-coupled DNA interstrand crosslink repair. *Cell.* 2008;134:969-80.
66. Reddy ASN. Alternative splicing of pre-messenger RNAs in plants in the genomic era. *Annu Rev Plant Biol.* 2007;58:267-94.
67. Sands WA, Palmer TM. Regulating gene transcription in response to cyclic AMP elevation. *Cell Signal.* 2008;20:460-6.
68. Sapra AK, Anko ML, Grishina I, Lorenz M, Pabis M, Poser I, et al. SR protein family members display diverse activities in the formation of nascent and mature mRNPs in vivo. *Mol Cell.* 2009;34:179-90.
69. Sasaki T, Kojima H, Kishimoto R, Ikeda A, Kunimoto H, Nakajima K. Spatiotemporal regulation of c-fos by ERK5 and the E3 ubiquitin ligase UBR1, and its biological role. *Mol Cell.* 2006;24:63-75.
70. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2017;1860:299-315.
71. Slotkin RK, Martienssen R. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat Rev Genet.* 2007;8:272-85.
72. Straub T, Becker PB. DNA sequence and the organization of chromosomal domains. *Genet Develop.* 2008;18:175-80.
73. Thompson LH, Hinz JM. Cellular and molecular consequences of defective Fanconi anemia proteins in replication-coupled DNA repair: Mechanistic insights. *Mutat Res.* 2009;668:54-72.
74. Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci.* 1996;16:877-85.
75. Tsacopoulos M, Veuthey AL, Saravelos SG, Perrotet P, Tsoupras G. Glial cells transform glucose to alanine, which fuels the neurons in the honeybee retina. *J Neurosci.* 1994;14:1339-51.
76. Tyson JJ, Chen KC, Novak B. Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15:221-31.
77. Ule J, Darnel RB. RNA binding proteins and the regulation of neural synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16:102-10.
78. Vanacova S, Stefl R. The exosome and RNA quality control in the nucleus. *EMBO Rep.* 2007;8:651-57.
79. Venter JC, Adams MD, Myers EW. The sequence of the human genome. 2001;291:1304-51.
80. Ventura JJ, Hubner A, Zhang C, Flavell RA, Shokat KM, Davis RJ. Chemical genetic analysis of the time course of signal transduction by JNK. *Mol Cell.* 2006;21:701-10.

81. Verslues PE, Zhu JK. New developments in abscisic acid perception and metabolisms. *Curr Opin Plant Biol* 2007;10:447-52.
82. Wachsmuth M, Caudron-Herger M, Rippe K. Genome organization: balancing stability and plasticity. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783:2061-79.
83. Wang W. A major switch for the Fanconi anemia DNA damage-response pathway. *Nat Struct Mol Biol*. 2008;15:1128-30.
84. Wang X, Tournier C. Regulation of cellular functions by the ERK5 signalling pathway. *Cell Signal*. 2006;18:753-60.
85. Wong HH, Lin JQ, Ströhl F, Roque CG, Cioni JM, Cagnetta R, et al. RNA docking and local translation regulate site-specific axon remodeling in vivo. *Neuron*. 2017;95:852-68.
86. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for desoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171:737-8.
87. Weterings E, Chen DJ. The endless tale of non-homologous end-joining. *Cell Res*. 2008;18:114-24.
88. Whitmarsh AJ. Regulation of gene transcription by mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1285-98.
89. Wilson III DM, Thompson LH. Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutat Res*. 2007;616:11-23.
90. Yan X, Liu J, Ye Z, Huang J, He F, Xiao W, et al. CaMKII-mediated CREB phosphorylation is involved in Ca²⁺-induced BDNF mRNA transcription and neurite outgrowth promoted by electrical stimulation. *PLoS One*. 2016;11:e0162784.
91. Zhong XY, Ding JH, Adams JA, Ghosh G, Fu XD. Regulation of SR protein phosphorylation and alternative splicing by modulating kinetic interactions of SRPK1 with molecular chaperones. *Genes Dev*. 2009;23:482-95.
92. Zhong XY, Wang P, Han J, Rosenfeld MG, Fu XD. SR proteins in vertical integration of gene expression from transcription to RNA processing to translation. *Mol Cell*. 2009;35:1-10.
93. Zhou T, Sun L, Humphreys J, Goldsmith EJ. Docking interactions induce exposure of activation loop in the MAP kinase ERK2. *Structure*. 2006;14:1011-9.
94. Zuo Y, Vincent HA, Zhang J, Wang Y, Duetscher MP, Malhotra A. Structural basis for processivity and single-stranded specificity of RNase II. *Mol Cell*. 2006;24:149-56.

Receptores celulares y comunicación intraneuronal

Langley en 1905 utilizó por primera vez el término «substancia receptora» para referirse a un material específico localizado sobre la superficie o en la profundidad de la membrana celular, con la cual un agente químicamente activo como la nicotina o la epinefrina interactúa, desencadenando una respuesta celular particular y característica. Años más tarde, en 1921, Loewi aplicó nuevamente el mismo término para referirse al sitio específico de acción de los neurotransmisores. Posteriormente, en 1936, Clark señaló que en los sistemas biológicos la reacción que se lleva a cabo entre el agente activo y la substancia receptora es un proceso reversible gobernado por la ley de acción de masas, por lo que la respuesta a un agente específico es directamente proporcional a la fracción de la substancia receptora que ha sido activada. Para el año 1948 y sin más información que la que hasta aquí se ha vertido, pero con base en las observaciones que a nivel experimental se habían practicado con relación a la respuesta del músculo estriado de la rana a la acción de diversos agentes químicos, Ahlquist clasificó por primera vez a la substancia receptora de las catecolaminas en alfa y beta. Toda esta investigación y los intentos que se realizaron en aquella época por tratar de identificar, cuantificar y aislar a la substancia receptora mediante métodos químicos o físicos resultó infructuosa hasta la aparición de los ligandos radioactivos, con los que Sutherland logró demostrar por primera vez la presencia de un área anatómica sobre la superficie de la membrana celular, con la cual los agentes químicos producidos por el mismo organismo interactúan transmitiendo diversos mensajes a células contiguas o situadas a distancias considerables. A partir de este momento se abandonó el término de substancia receptora para aplicar el de receptor celular, permitiendo avances cada vez más significativos en el conocimiento de su estructura y función. En 1976 Greengard propuso la posibilidad de que la actividad de los neurotransmisores pudiera estar relacionada con la fosforilación de algunas proteínas citoplasmáticas o de membrana a través de proteincinasas (PK) reguladas por nucleótidos cíclicos como el monofosfato de adenosina (AMP) y el monofosfato de guanosina (GMP); sin embargo, no fue sino hasta 1979 cuando Krebs, et al. demostraron la relación funcional entre el complejo substancia inductora-receptor y una proteincinasa dependiente del AMP cíclico (AMPC). Por lo anterior y considerando en aquel entonces que los receptores se encontraban exclusivamente sobre la superficie de la membrana celular, Krebs propone «que los sistemas de fosforilación y desfosforilación celular son los mecanismos que utilizan las células vivas para regular los procesos biológicos». De tal manera que los mecanismos de fosforilación producirían la activación o inactivación de distintos sistemas enzimáticos modificando la permeabilidad de membrana a los iones, mientras que la desfosforilación de los mismos sitios regresaría a la membrana a su estado de reposo. Posteriormente, Ross, Gilman y Lefkowitz logran separar a los complejos catalítico y regulatorio de los subsistemas de transducción de la señal y demuestran que los receptores no se encuentran exclusivamente sobre la superficie de la membrana, sino que pueden localizarse en otros organelos o en la misma membrana nuclear, formando tiras alfa y beta que llegan a atravesarla de un lado a otro conectándose con sistemas enzimáticos de transducción, desencadenando respuestas

de muy diversa índole. Por lo anterior, el concepto de receptor celular va más allá del de un área receptora, abarca a todo un complejo molecular que se organiza como una unidad inductora-receptora con una estructura molecular tridimensional capaz de seleccionar de una manera muy precisa a la sustancia inductora con la que se une mediante ciertos mecanismos fisicoquímicos, desencadenando la activación o inactivación de diversos sistemas enzimáticos que producen modificaciones en la permeabilidad de membrana a los iones, en el metabolismo mitocondrial y/o en el índice de síntesis proteica, mediante su interacción con genes de respuestas inmediata, mediata o tardía. De la misma manera y en términos generales, se considera que la unidad inductora-receptora está compuesta por un área de reconocimiento o área receptora, por una proteína reguladora que determina la activación o inactivación de una tercera parte o complejo catalítico que es el que, finalmente, desencadena una respuesta específica. Con base en esta breve reseña, se abordarán a continuación las características estructurales del receptor desde un punto de vista molecular y se fundamentarán los mecanismos que utiliza la célula en la transducción de la señal y consolidación de una respuesta específica.

Área de reconocimiento

En el caso de los receptores de la membrana citoplasmática, estos se localizan en invaginaciones denominadas *coated pits* o cisternas receptoras, que no representan más allá del 2% de la superficie celular. Su concentración dentro de la cisterna receptora depende directamente de las necesidades funcionales que la célula presenta por la acción de una determinada sustancia inductora; de hecho, cada cisterna receptora contiene mayor o menor proporción de distintos receptores celulares. En íntima relación con el funcionamiento de la cisterna receptora se encuentra una proteína de 180 kDa denominada proteína clatrina, la cual interviene en la interrelación que se establece entre la sustancia inductora y el área receptora. En ausencia de esta proteína, la formación del complejo sustancia inductora:área receptora se altera o no se establece, tal y como sucede en los casos de resistencia a la insulina, la hipercolesterolemia monogénica o en la diabetes insípida.

El área de reconocimiento de los receptores celulares posee la propiedad de reconocer, aceptar y recibir el mensaje que transmite una sustancia inductora mediante un mecanismo denominado afinidad; pero esta misma área también muestra una gran especificidad para seleccionar mediante un proceso de reconocimiento tridimensional a la molécula específica con la que promoverá su unión. La expresión fenotípica de los receptores celulares representa el mecanismo por el que la célula descodifica los mensajes que le son enviados mediante las moléculas formadas y liberadas por otras células o por la misma célula en cuestión, estableciendo un verdadero sistema de comunicación intercelular que armoniza y orquesta la función entre las células, los tejidos, los órganos y los sistemas en un momento determinado, proyectándolo a lo largo de la vida de un organismo. Una vez que la sustancia inductora ha sido seleccionada, se establece un enlace entre el receptor y la molécula mediante tres mecanismos distintos: 1) puentes de hidrógeno; 2) contactos lióforos, y 3) fuerzas de van der Waals. En esta forma, la sustancia inductora tiene que llenar características tridimensionales que le permitan acoplarse con la estructura del área de reconocimiento o área receptora, por lo que la síntesis de ambos elementos debe partir de códigos genéticos que comparten una misma especie, o bien que la estructura molecular de la sustancia inductora provenga de un proceso sintético, semisintético o

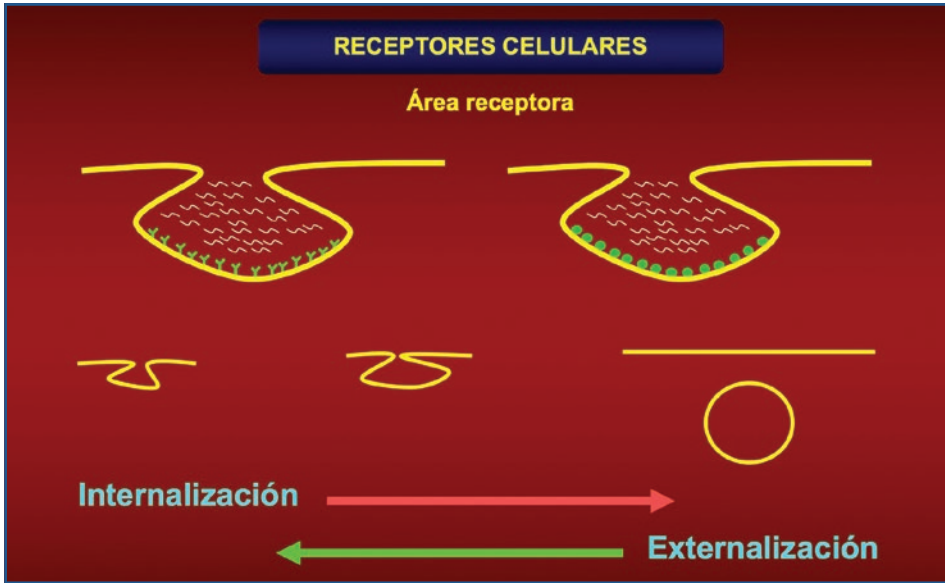


Figura 1. La interrelación que se establece entre la sustancia inductora y el receptor pierde fuerza mediante un proceso de desensibilización que representa el mecanismo de adaptabilidad por medio del cual la célula disminuye la magnitud de su respuesta a la acción persistente y continua de una sustancia inductora a lo largo del tiempo. Este proceso puede ser dependiente o independiente del monofosfato de adenosina cíclico.

biosintético que tienda a proporcionarle a la molécula las características morfológicas de la sustancia inductora que sintetiza el mismo organismo. De tal manera que una vez que la sustancia inductora ha sido sintetizada y liberada, esta puede interactuar con varios tipos de receptores desencadenando respuestas celulares diferentes; tal es el caso de la acetilcolina (ACh), neurotransmisor que al interactuar con el receptor muscarínico que es inhibido por la atropina y activado por la ACh o por la muscarina, pero no por la nicotina, desencadena la secreción de las células parietales del estómago; o bien, al interactuar con el receptor nicotínico que es inhibido por el pancuronio y activado por la ACh o por la nicotina, pero no por la muscarina, desencadena la contracción del músculo estriado. Esto implica que células que responden a la misma sustancia inductora pero que forman parte de distintos tejidos modifican las características fenotípicas de su receptor, adecuándolo a los requerimientos funcionales de la estructura a la cual pertenecen.

La interrelación que se establece entre la sustancia inductora y el receptor pierde fuerza mediante un proceso de desensibilización que representa el mecanismo de adaptabilidad por medio del cual la célula disminuye la magnitud de su respuesta a la acción persistente y continua de una sustancia inductora a lo largo del tiempo. Por el contrario, cuando un antagonista se acopla con el área de reconocimiento, se incrementa la sensibilidad del receptor o bien el número de áreas receptoras disponibles sobre la superficie celular, provocando un fenómeno de supersensibilidad. El proceso de desensibilización se puede llevar a cabo mediante varios mecanismos (Fig. 1):

- Reduciendo la concentración de la sustancia inductora en el medio, ya sea por medio de su catabolismo o mediante su captura por parte de la neurona que la ha

liberado, introduciéndola y reutilizándola en el proceso de neurotransmisión subsecuente. En la integración de este fenómeno intervienen transportadores de distintos pesos moleculares cuyas cadenas polipeptídicas atraviesan varias veces la membrana, exponiendo hasta 12 dominios cuya función está ligada a la actividad de los túbulos o canales iónicos que representan.

- Promoviendo la fosforilación covalente e irreversible del receptor mediante un mecanismo dependiente del AMPc, que al alterar las características tridimensionales del área receptora, evita el reconocimiento de la sustancia inductora, por lo que para poder recibir nuevamente la señal, la célula tendrá que resintetizar al receptor.
- Internalizando al área receptora mediante un proceso de endocitosis independiente del AMPc que evita la interacción entre ambas estructuras. En este caso, en cambio, cuando la célula necesita recibir nuevamente la señal que transmite la sustancia inductora, se activa un fenómeno de externalización o exocitosis, aflorando nuevamente el área receptora. Sin embargo, cuando la internalización se llega a prolongar, los lisosomas se fusionan con las vesículas receptoras destruyendo con ello el área receptora, por lo que en este caso la célula tendrá también que resintetizar al receptor.

El inductor o agonista es una sustancia con afinidad y actividad intrínseca capaz de activar a un receptor específico y de desencadenar una respuesta excitatoria o inhibitoria. Como se señalaba con anterioridad, los receptores celulares son descodificados para recibir los mensajes que transmiten los agonistas que el mismo organismo está produciendo, ya sea en tejidos vecinos, como es el caso de una parahormona o un neurotransmisor, o bien en tejidos a distancia, como sucede con las hormonas. Desde un punto de vista funcional, existen varios tipos de agonistas:

- Directo, el que al interactuar con su receptor específico produce la respuesta característica a la acción de esa sustancia, por ejemplo, la ACh al interactuar con el receptor nicotínico de la placa neuromuscular promueve la contracción del músculo estriado.

Indirecto, el que al interactuar con su receptor específico permite la liberación de otro agonista, cuya actividad es la que es considerada como el efecto clínico farmacológico esperado, tal y como sucede con la tiramina o la feniletilamina, que al interactuar con su receptor liberan norepinefrina, neurotransmisor que finalmente produce vasoconstricción.

Mixto, que comparte tanto las características de un agonista directo y las de uno indirecto. Por ejemplo, la fenilpropranolamina, además de promover un fenómeno de vasoconstricción al interactuar con su receptor específico, libera norepinefrina, potenciando la vasoconstricción inicial.

- Inverso, se presenta cuando la sustancia agonista interactúa con un receptor que en condiciones fisiológicas se mantiene activo cuando no está acoplado a su agonista, provocando la estabilización del receptor en un estado conformacional inactivo.

Los antagonistas, en cambio, desde un punto de vista molecular son sustancias que al unirse con un área receptora evitan la acción del agonista específico o producen la respuesta opuesta, es decir, inhiben la actividad molecular que en condiciones fisiológicas se presenta con la estimulación de un receptor. El atenolol, por ejemplo, bloquea la activación de los receptores β_1 desencadenando bradicardia, pero al mismo tiempo incrementa los requerimientos celulares por la activación y función de los receptores β_1 , por lo que la célula aflora a su superficie un mayor número de estos receptores mediante un proceso de externalización, disminuyendo en consecuencia el efecto producido por el antagonista, a menos que se

incremente la dosis de este de acuerdo al número de receptores que se han expuesto sobre la superficie de la membrana; a este tipo de antagonismo se le denomina antagonismo competitivo, ya que el agonista y el antagonista actúan simultáneamente luchando por acoplarse con la misma área receptora. Ahora bien, desde un punto de vista clínico farmacológico se describe también el denominado antagonismo no competitivo, que se presenta cuando el antagonista, al acoplarse con el receptor libre y específico para un agonista, altera las características tridimensionales del área receptora evitando el reconocimiento y el desarrollo del poder biológico de la sustancia agonista, lo que provoca la respuesta opuesta a la producida por el agonista; sin embargo, cuando el antagonista se acopla a una parte distinta del área receptora que está siendo ocupada simultáneamente por el agonista y logra disminuir el poder biológico del agonista, se produce entonces un antagonismo incompetitivo. También se da el caso de antagonistas que al acoplarse a un receptor distinto al de la sustancia agonista pero específico para el antagonista desencadenan el efecto opuesto al producido por el agonista sobre su propio receptor, dando lugar también a un antagonismo no competitivo. Es decir, el antagonismo no competitivo se presenta cuando el antagonista se une al receptor del agonista, exclusivamente cuando el agonista no está acoplado, mientras que el antagonismo incompetitivo se presenta cuando el antagonista y el agonista están acoplados simultáneamente con la misma área receptora. La oxitocina, por ejemplo, cuando activa a su receptor específico provoca la contracción de la musculatura uterina, pero si se administra simultáneamente isoxuprina, agonista directo de los receptores β_2 en el músculo uterino, esta provoca su relajación, disminuyendo el efecto desencadenado por la oxitocina.

Existen también los denominados agonistas parciales, que son fármacos que al interactuar con el área receptora promueven una respuesta estimuladora parcial, inferior a la respuesta máxima que se obtiene con el agonista directo específico, provocando un fenómeno que en ocasiones puede considerarse como antagónico. Por ejemplo, cuando a un paciente que acaba de salir de quirófano se le prescribe nalbufina por presentar dolor a pesar de encontrarse todavía bajo el efecto analgésico del fentanilo, lejos de potenciarse el efecto analgésico, se incrementa la intensidad del dolor, ya que el fentanilo es desplazado de sus receptores por la nalbufina, cuyo poder biológico es inferior al del fentanilo.

Proteína reguladora

Antes de que se active el complejo catalítico del receptor, las señales que transmiten la inmensa mayoría de las sustancias que son reconocidas por la unidad inductora-receptora de la superficie de la membrana celular son reguladas mediante la intervención de proteínas cuaternarias. De forma que este tipo de unidad inductora-receptora cuenta con un sistema de regulación que puede activar o inactivar la transducción de la señal mediante una proteína reguladora cuaternaria (N) formada por una fracción prostética cuyo núcleo es el trifosfato de guanosina (GTP) y otra fracción proteica constituida por cadenas de aminoácidos (Fig. 2).

Cuando la interacción entre el agonista y el área receptora ha logrado provocar una modificación en N, el GTP que constituye el núcleo prostético promueve la interacción de la fracción estimuladora (Ns) de la N con la unidad catalítica, desencadenando el inicio de la transducción mediante una serie de procesos catalíticos. Sin embargo, algunos agonistas después de interactuar con el área de reconocimiento y promover la formación de GTP activan a la fracción inhibitoria (Ni) de la N desencadenando la inactivación del receptor al bloquear

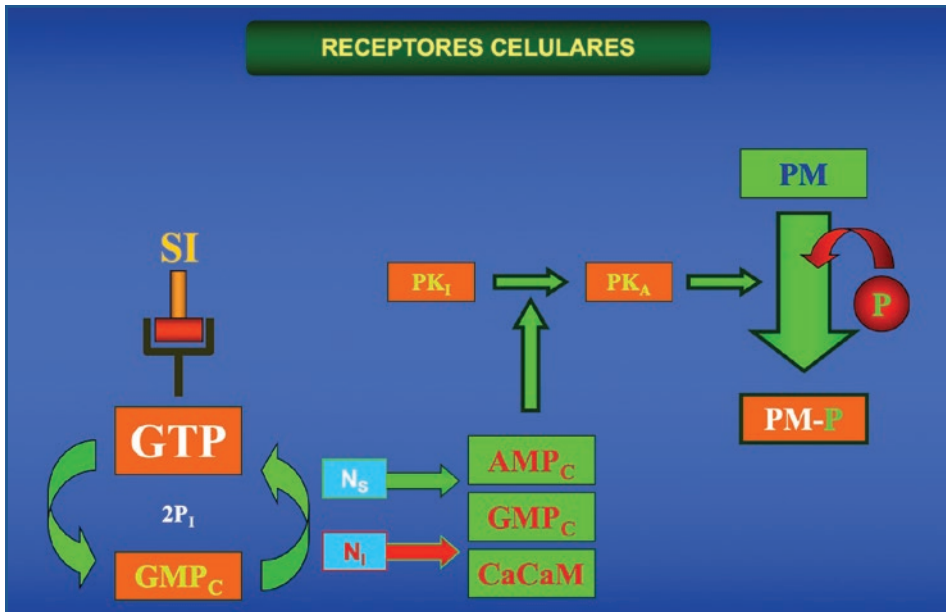


Figura 2. Las señales que transmiten las sustancias que son reconocidas por la unidad inductora-receptora se regulan mediante la intervención de proteínas cuaternarias. De tal manera que la unidad inductora-receptora cuenta con un sistema de regulación que puede activar o inactivar la transducción de la señal mediante una proteína reguladora cuaternaria (N) formada por una fracción prostética cuyo núcleo es el trifosfato de guanósina (GTP) y otra fracción proteica constituida por cadenas de aminoácidos. La N puede ser de naturaleza estimuladora (N_s) o inhibitoria (N_i). AMP_c: monofosfato de adenosina cíclico; CaCaM: sistema Ca⁺⁺-calmodulina; GMP_c: monofosfato de guanósina cíclico; PM: proteína de membrana; PM-P: proteína de membrana fosforilada; PK: proteincinasa; SI: sustancia inductora.

la transducción de la señal. Los receptores de los fotones, por ejemplo, que se localizan en la membrana de los discos de conos y bastones en la retina, presentan un área receptora cuyo dominio C-terminal se encuentra del lado citoplasmático y el N-terminal en la parte extracelular, lo que permite que la rodopsina en su forma 11-*cis*-retinal capture a los fotones transformándose a su forma 11-*trans*-retinal al provocar uniones covalentes con la lisina de su séptima asa transmembranal; esta interacción sustancia inductora:área receptora activa una proteína reguladora de la que dependerá, finalmente, la transducción o no de la señal.

La proteína-G reguladora es una proteína heterotrimérica conformada por una subunidad α que se une por un lado con el difosfato de guanósina (GDP) y por el otro, con el dímero $\beta\gamma$ que activa a las subfracciones N_s o N_i. La subunidad α tiene un peso molecular de 40-46 kDa con un residuo de metionina N-terminal que puede ser substituido durante el estado postraslacional inmediato por una glicina, de tal forma que ambos aminoácidos son susceptibles de acetilarse en función tio-éster con un ácido graso, fundamentalmente con ácido mirístico (C₁₄) durante el estado traslacional o palmítico (C₁₆) durante el estado postraslacional, como parte de la respuesta del receptor a la acción de una sustancia agonista o antagonista. La subunidad β por otro lado, es de 8 kDa y presenta un motivo constituido por siete asas idénticas denominadas repeticiones «WD», ya que terminan con los aminoácidos

triptófano (W) y aspártico (D). Cada repetición inicia con una cadena variable (X_{6-94}) que se continúa con un núcleo constante que empieza por los aminoácidos Gli-His (GH), se sigue con una cadena prácticamente constante de 23-41 residuos de aminoácidos y termina invariablemente con la unión peptídica WD: $\{X_{6-94} - [GH - X^{23-41} - WD]\}^{N7}$ y a pesar de que no están acetiladas, se asocian a la membrana mediante uniones peptídicas de su parte N-terminal con la C-terminal de la subunidad γ , que sí se encuentra acetilada. La subunidad γ , finalmente, tiene un peso molecular de ~ 6 kDa y es acetilada a nivel de la cisteína, que ocupa el cuarto residuo a partir del extremo C-terminal con una cadena lipídica de farnesilo (C_{15}) que puede ser fosforilada posteriormente a farnesil-pirofosfato o bien con dos cadenas lipídicas geranilo-geranilo (C_{10} - C_{10}) que también pueden ser fosforiladas posteriormente a geranil-pirofosfato, de tal forma que la parte C-terminal de la subunidad γ se encuentra íntimamente relacionada con las cadenas lipídicas de la parte N-terminal de la subunidad α .

Desde un punto de vista tridimensional, mientras que la subunidad β presenta siete hélices envueltas cada una por cuatro tiras antiparalelas β , la subunidad γ extiende completamente su cadena polipeptídica estableciendo, por un lado, contactos liófilos con la cadena β , y por el otro, una interacción asa-asa N-terminal $\beta\gamma$. La subunidad α , además, interactúa con la subunidad β mediante los residuos que forman sus regiones transicionales I y II con los aminoácidos de la cara externa de las hélices de la subunidad β , además de establecer contactos entre la parte N-terminal de la subunidad α y los bordes de la hélice de la subunidad β . Mientras tanto, la parte C-terminal de la subunidad γ se coloca cercana al ácido mirístico que forma parte de la parte N-terminal de la subunidad α , permitiendo la inserción de sus lípidos en la membrana citoplasmática.

En su estado inactivo, la subunidad α -GDP es muy sensible a la interacción del inductor con el área de reconocimiento del receptor, proceso que desencadena el cambio del GDP en GTP, transformándola a su estado activo (α -GTP), el cual es menos sensible a la interacción sustancia inductora:área receptora. Posteriormente, la subunidad α -GTP se disocia a su vez del dímero $\beta\gamma$ del que dependerá no solo la detención o la progresión de la señal, sino la selección de la cascada proteolítica que dará lugar a la transducción del mensaje. En estos casos que representan la inmensa mayoría de las situaciones que involucran a los receptores de membrana, la proteína G interviene como una proteína reguladora y no como parte de alguna de las cascadas enzimáticas que dentro del complejo catalítico terminan por transducir la señal; aunque desde luego, esta misma proteína reguladora puede a su vez, activar a otra proteína G que sí se encuentre formando parte de la unidad catalítica del receptor e intervenga en esta forma en la transducción final del mensaje. Todo este proceso puede explicar algunos de los mecanismos de acción de las catecolaminas, por ejemplo, la activación del receptor α_1 al inducir a la proteína reguladora sufre un cambio conformacional que al desencadenar la función de la subunidad N_s promueve en el complejo catalítico la activación, por un lado, del sistema de la adenilatociclasa (AC) con la consecuente formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y el disparo de una serie de PK que fosforilan distintos substratos en la célula, y por el otro, la activación de una fosfolipasa C (PLC) que en forma coordinada con el AMPC, al incrementar el flujo iónico de Ca^{++} , desencadenan un proceso de vasoconstricción. La activación del receptor α_2 , por otro lado, al inducir a la subfracción N_i de la proteína reguladora, bloquea la activación del sistema de la AC del complejo catalítico y con ello disminuye la tasa de síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), evitando la activación de una serie de sistemas enzimáticos que promoverían de estar activos la síntesis y liberación de catecolaminas. De

la misma manera, la activación del receptor β_1 al inducir a la subfracción Ns y facilitar con ello el influjo iónico de Ca^{++} en la célula miocárdica promueve la formación de una gran cantidad del complejo Ca^{++} -calmodulina y, como resultado, aumenta la energía de contracción de la fibra; mientras que el mismo proceso en el receptor β_2 inhibe tanto a la AC como al influjo iónico de Ca^{++} , provocando vaso y broncodilatación.

Complejo catalítico

Con base en los conceptos previamente señalados, si consideramos que la respuesta a la acción de una sustancia inductora depende fundamentalmente del grupo o grupos de cascadas enzimáticas que han sido activados dentro del complejo catalítico, los receptores celulares pueden clasificarse en metabotrópicos cuando sus mecanismos de acción son el resultado de la activación de diversos sistemas enzimáticos que influyen directa o indirectamente sobre el metabolismo celular, y en ionotrópicos cuando el receptor se encuentra ligado a la activación o inactivación de distintos túbulos o canales iónicos, fenómeno que también depende de diversas intervenciones enzimáticas (Fig. 2). A continuación se describirán las distintas cascadas enzimáticas con las que cuenta el complejo catalítico y que caracteriza a la función de los receptores.

Nucleótidos cíclicos

Los nucleótidos cíclicos que intervienen directamente en la transducción de la señal son el AMPc y el GMP cíclico (GMPc), cuyas estructuras fueron ampliamente descritas en el capítulo anterior. Su activación y el bloqueo de su activación dependen directamente de la función de la proteína reguladora y de la fracción proteica con la que su núcleo prostético se ha asociado, de acuerdo con el tipo de inductor reconocido por el área receptora. La inactivación de estos nucleótidos, en cambio, depende de otros factores ajenos a la proteína reguladora. De tal manera que una vez que la fracción Ns de esta proteína se ha asociado con su núcleo prostético se dispara la función de una AC, con la consecuente formación de AMPc o bien de una guanilatociclasa (GC) que producirá GMPc. Estos nucleótidos, a continuación, despiertan la actividad de diferentes PK que fosforilan a diversas proteínas citoplasmáticas, desencadenando cambios estructurales con los que la célula responde a los estímulos generados por la sustancia inductora. La función de estos nucleótidos es contrarregulada por la intervención de fosfodiesterasas que pueden ser específicas para cada nucleótido o bien provocar la hidrólisis indistinta del uno o del otro.

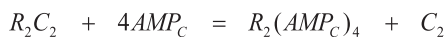
SISTEMA DE LA ADENILATOCICLASA

Se trata de glucoproteínas con actividad enzimática cuyo peso molecular oscila alrededor de los 120 kDa. Pertenecen al grupo de las ATP-pirofosfato-liasa-cicladoras que transforman al ATP en AMPc, liberando pirofosfato. Desde un punto de vista estructural presentan un dominio N-terminal del lado citoplasmático del que parten dos grupos o motivos (M_1 y M_2) transmembranales constituidos por seis α -hélices cada uno. La unión entre estos motivos depende de un asa intracitoplasmática de 350 residuos de aminoácidos (región C_1), que comprende las regiones C_{1a} y C_{1b} . De la región transmembranal M_2 se desprende una

cola intracitoplasmática de 250-300 residuos de aminoácidos (región C_2) que abarca las regiones C_{2a} y C_{2b} , conformando la parte C-terminal que también es intracitoplasmática. Al parecer, las regiones C_1 y C_2 son las que constituyen el dominio activo de la enzima. Se han descrito ocho isoformas distintas de la AC, de las que la isoforma 1 se relaciona con los mecanismos neurobioquímicos de la memoria, la 8 se encuentra exclusivamente en el cerebro, la 5 y la 6 se localizan tanto en cerebro como en el corazón y el resto se encuentran predominantemente en tejidos extracerebrales. Como se señalaba con anterioridad, la actividad de esta enzima está directamente relacionada con una proteína reguladora del grupo de las proteínas G, de tal manera que cuando la sustancia inductora se ha unido al receptor, promueve la formación de GTP a partir de GDP, disociándose la subunidad α -GTP del dímero $\beta\gamma$, el que se encarga de promover la expresión de la fracción Ns de la proteína reguladora, desencadenando la actividad de la AC por sí misma y mediante la activación simultánea de la forskolina, que es un diterpeno activador de todos los tipos de AC.

Sin embargo, cuando el sistema de la Ca^{++} -calmodulina (CaCAM) ha sido el primero en ser activado, antes que el de la AC mediante la intervención de la fracción Ns de la proteína reguladora, la CaCAM puede a su vez, por sí misma, activar al sistema de la AC, ya que este último contiene un sitio de unión para la CaCAM entre los aminoácidos 495-522 de su región C_1 . De hecho, son las isoformas 1, 3, 5, 6 y 8 las que contienen este sitio de unión. Curiosamente, los niveles μM bajos en Ca^{++} libre en el citosol producidos por una baja velocidad de flujo iónico independiente del CaCAM, en vez de activar, inactivan a las isoformas 5 y 6. Por otro lado, las distintas isoformas de la AC cuentan también con la presencia de dominios de unión, que permiten la acción de las PK tanto C (PK-C) como A (PK-A), cuando estas han sido previamente activadas mediante procesos de fosforilación desencadenados por otros sistemas de PK, que serán descritos cuando se aborden los temas sobre visión y memoria. La importancia de este concepto es que por una vía independiente a la de la proteína reguladora, la activación de las PK, tanto C como A, mediante sustancias inductoras específicas, puede activar la función de una AC, con sus respectivas repercusiones funcionales.

Una vez que el AMPc se ha formado, este puede provocar respuestas tanto excitatorias como inhibitorias, por ejemplo, la norepinefrina al estimular la síntesis de AMPc produce un fenómeno inhibitorio en las células del *locus coeruleus* en la cara posterior de la unión bulboprotuberancial en el piso del IV ventrículo, ya que este nucleótido cíclico hiperpolariza a las neuronas postsinápticas de esta estructura, incrementando la duración de la resistencia a su despolarización y con ello, la inhibición del proceso de inspiración. Es decir, el AMPc que se ha formado mediante la activación del sistema de la AC transluce ahora la señal mediante la intervención de otros sistemas enzimáticos y sus respectivos sustratos. La transducción de la señal a partir de este momento depende de la activación de otras PK dependientes del AMPc. Uno de estos grupos de PK introduce moléculas de fosfato en los residuos de tirosina de su sustrato específico, mientras que otro de los grupos las introduce en los residuos serina-treonina. Se trata de holoenzimas tetraméricas constituidas por dos subunidades regulatorias (R) y dos catalíticas (C):



Esta reacción permite que las subunidades libres fosforilen a sustratos proteicos en el citoplasma al conformar el complejo RRXS_Y (en donde R = subunidad regulatoria, X = cualquier aminoácido, S = unión e Y = aminoácido hidrofóbico), liberando a las subunidades C en el citoplasma, las cuales pueden migrar hasta el núcleo provocando

Cuadro 1. Muestra los pesos moleculares de las estructuras proteicas que forman parte de la unidad catalítica del receptor. PM: peso molecular.

SISTEMA	PROTEINCINASA		SUBSTRATO	
	Nombre	PM	Nombre	PM
Adenilatociclasa	PK-I	47,000 kDa	Sinapsina I	
			– Ia	86,000 kDa
			– Ib	80,000 kDa
	PK-II		Proteína II	
	– R-II	58,000 kDa	– IIa	50,000 kDa
	– R-II*	52,000 kDa	– IIb	54,000 kDa
			– IIc	52,000 kDa
Guanilatociclasa	Extremo I	74,000 kDa	Específica	23,000 kDa
			Inespecífica	50,000 kDa
	Extremo II	81,000 kDa		38,000 kDa
				16,000 kDa
Ca ⁺⁺ -Cal	Ligasa	No descrita	DPH-L	51,000 kDa
			DPH-M	62,000 kDa

diversas respuestas genéticas a la acción del AMPc. En términos generales, el fenómeno de transducción que promueve el AMPc depende de la activación de dos subunidades reguladoras insertas en dos PK dependientes del AMPc (PK-AMPc), una perteneciente a una PKI-AMPc y otra a una PKII-AMPc, de características inmunológicas, tamaño y distribución diferentes, pero con una muy baja constante de Michaelis-Menten (Km) por el AMPc (Cuadro 1). El peso molecular de la subunidad R de la PKI-AMPc de membrana es de 47 kDa, mientras que la de la PKII-AMPc se presenta en dos formas distintas, una subunidad R de 58 kDa y otra R* de 52 kDa.

Estas PK-AMPc fosforilan a su vez distintos substratos, pero al parecer son dos los más específicos una proteína denominada proteína-I o sinapsina-I y una proteína-II. La sinapsina-I se divide en las fracciones Ia de 86 kDa y Ib de 80 kDa, con características muy similares en cuanto a composición, coeficiente de sedimentación y punto isoeléctrico. De acuerdo con su respuesta a la acción de las colagenasas, la proteína I contiene dos fracciones, una colagenasosensitiva y otra colagenasoresistente y es precisamente en el residuo de serina de esta última fracción donde una PK-AMPc introduce 0.81 a 0.83 mol de fosfato/mol de proteína reactante. Este substrato es transportado a lo largo del axón y durante la sinaptogénesis se incrementa significativamente. El otro substrato específico de las PK-AMPc, la proteína-II, se presenta en tres diferentes fracciones, la proteína IIa de 50 kDa, la IIb de 54 kDa y la IIc de 52 kDa. Se ha observado, por ejemplo, que la actividad nuclear de los esteroides incrementa considerablemente la concentración de estas dos proteínas en las neuronas del sistema simpático, mejorando la respuesta de los receptores a la acción de las catecolaminas. Las PK-AMPc no solo fosforilan estas dos proteínas, sino que son capaces de fosforilar y de activar a otras proteínas como la tirosinhidroxilasa, desencadenando la síntesis de catecolaminas en la neurona. De hecho, las catecolaminas, las prostaglandinas, la hormona paratiroidea, la hormona antidiurética, los opioides y otras sustancias ejercen su función mediante este mecanismo de acción.

SISTEMA DE LA GUANILATOCICLASA

Este sistema, además de interactuar como parte fundamental de la función de la proteína reguladora, interviene en la transducción de la señal de sustancias tales como la acetilcolina, la serotonina, la histamina, el ácido glutámico, los péptidos natriuréticos, los pigmentos retinianos, las citocinas y muchos otros inductores como el óxido nítrico, considerado como un neurotransmisor atípico. Por otro lado, en algunos casos este sistema representa por sí mismo una unidad completa de transducción de la señal que no requiere de componentes adicionales, ya que de manera simultánea ejerce la función de señal receptora, transdutora y efectora. De tal forma que las vías de señalización reguladas por la GC son consideradas, por la amplia diversidad de funciones en las que intervienen, más influyentes que aquellas que dependen del sistema de la AC.

La GC se trata de una GTP-pirofosfato-liasa-cicladora que transforma al GTP en una molécula de GMPc y un pirofosfato. Su estructura heterodimérica presenta una doble parte transmembranal de unos 20 aminoácidos cada una. Esta parte se fija respectivamente, a su vez, por un lado a dos dominios extracelulares que contienen al extremo N-terminal de la molécula con 500 aminoácidos cada uno y, por el otro, a dos intracelulares con el extremo C-terminal de 500 aminoácidos cada uno también. Las dos colas intracelulares se dividen en una sección proximal a la membrana citoplasmática de 300 aminoácidos cada una y una parte distal C-terminal, en la que una de las cadenas corresponde a la subunidad α de 82 kDa con tres diferentes variantes (α 1-3) y la otra a la subunidad β de 76 kDa que también se presenta en tres diferentes isoformas (β 1-3). Mientras que las dos cadenas proximales actúan en forma conjunta como una PK, el dímero $\alpha\beta$ es precisamente el que se une al nucleótido cíclico ejerciendo su actividad, al transformarlo en GMPc y pirofosfato. La estructura $\alpha\beta$ se expresa fundamentalmente en cerebro, ojo, corazón y pulmón, aunque la cadena α es muy abundante en el tejido embrionario y la cadena β se expresa en forma abundante en la médula ósea, fenómeno que podría relacionar a este sistema enzimático con el desarrollo y función de las células troncales. Es tan importante este sistema enzimático por sí mismo, que su dímero extracelular puede actuar como área de reconocimiento, mientras que su parte transcelular en asociación con su dominio de cinasa, transducen la señal de algunas sustancias inductoras de naturaleza proteica, como es el caso del péptido natriurético cerebral, sintetizado a nivel tanto de las aurículas como del cerebro, o bien transducen la señal de otra serie de estímulos como los que ejercen los fotones a su llegada a las células de la retina, generando los procesos de neuroconducción que integran la imagen en la corteza calcarina del lóbulo occipital o incluso genera la respuesta a la acción de retroneurotransmisores atípicos como el óxido nítrico, que al ser liberado por la neurona postsináptica y ejercer su función en la neurona presináptica, promueve la liberación de otros neurotransmisores como los ácidos glutámico y aspártico. Los conceptos relacionados con estos estímulos inductores, serán abordados con detenimiento en el capítulo 13 de esta obra. La función del sistema de la GC está sujeta su vez a la intervención del Ca^{++} , tanto del que proviene del influjo celular como el liberado de los sitios de almacenamiento intracelular. En asociación con este proceso, participan dos proteínas fijadoras de dependientes de Ca^{++} GC, la GCAP-1 y la GCAP-2, de ~23 kDa, que pertenecen a la familia de las calmodulinas y contienen tres diferentes dominios de unión para este catión divalente.

Una vez activado, este dímero genera GMPc que se une a su vez a otro dímero, una PK-GMPc dependiente de 74 y 81 kDa respectivamente, cuya función depende de su estabilidad dimérica y de su unión al GMPc (Tabla 1). Al parecer, el sustrato específico de este complejo enzimático es una proteína de 23 kDa que se encuentra 40 veces más concentrada en las células de Purkinje en el cerebelo que en otras áreas del encéfalo. Se trata de una proteína plegada y no globular que permite a la PK-GMPc dependiente incorporar en un residuo de treonina, 2 mol de fosfato/mol de proteína reactante; sin embargo, se han descrito otros sustratos proteicos para esta misma PK, como las proteínas de 50, 38 y 16 kDa respectivamente, que se han querido relacionar con la sinapsina-I y la proteína-II, sustratos de la PK-AMPC; sin embargo, se trata de estructuras funcional y estructuralmente diferentes.

Calmodulina

La formación del complejo Ca^{++} /Calmodulina (CaCAM) es de alguna manera tan importante en la terminal presináptica, que DeLorenzo postuló la denominada «hipótesis de la calmodulina en la neurotransmisión», la cual señala que el Ca^{++} , al entrar en la terminal presináptica durante la despolarización, se une a la CAM, desencadenando una serie de procesos dependientes de la CM que modulan la actividad sináptica a través de PK de Ser-Tre. La influencia de este sistema abarca tanto la activación de algunas fosfodiesterasas como la estimulación de ciertas adenilato-ciclasas, por lo que además de desencadenar la síntesis de AMPc promueve su catabolismo, según la circunstancia biológica en la que se encuentre la neurona. De hecho, desde el punto de vista de su interrelación con la CAM, el sistema de la AC puede ser dependiente o independiente del complejo CaCAM; de tal forma que el 80% de la actividad basal del sistema de la AC es dependiente del sistema CaCAM mediante una acción directa sobre la unidad catalítica, sin la intervención de la proteína reguladora. Por otro lado, la influencia que ejerce el sistema CaCAM sobre la fosfodiesterasa se inhibe mediante la interacción de la calcineurina con la CaCAM mediante un mecanismo dependiente del Ca^{++} .

Las PK-CaCAM fueron descritas originalmente de acuerdo con la actividad enzimática que ejercían sobre la sinapsina I, el sustrato específico de las PK-AMPC. De tal forma que se describían dos diferentes PK-CaCAM, una capaz de fosforilar a la región colagenasosensitiva de la sinapsina I, en donde la PK-AMPC no puede ejercer su acción, y otra capaz de fosforilar la región colagenasoresistente de la sinapsina I, sitio en el que la PK-AMPC ejerce su función específica. Actualmente el sistema de las PK-CaCAM se clasifica en: a) PKK-CaCAM o activadora de la parte inicial de la cascada de señalización enzimática, de la que existen las isoformas α y β en el citoplasma y el núcleo respectivamente, de tejidos como el cerebral, el testicular y el bazo; b) PKI-CaCAM, que se localiza fundamentalmente en el citosol, y c) PKIV-CaCAM, que originalmente recibió el término de PKGr y que se localiza fundamentalmente en el núcleo, aunque también en el citoplasma del tejido nervioso, en las células T y en el testículo.

Las PK-CaCAM están constituidas por un dominio catalítico y otro regulatorio. Dentro del dominio regulatorio se encuentra, por un lado, la región de unión con al CaCAM y por el otro, un dominio autoinhibitorio, que al interactuar con la unidad catalítica la mantiene en su estado inactivo. Sin embargo, cuando la CaCAM ocupa su dominio de unión, evita la interacción de la región autoinhibitoria con la catalítica, manteniendo

a la enzima en su estado activo. El dominio catalítico presenta una hendidura entre sus lóbulos superior e inferior en la cual se enclava el complejo Mg^{++} -ATP y el sustrato proteico. Esta hendidura está compuesta por un asa activadora con un residuo de treonina que al ser fosforilado promueve su función catalítica. El dominio autoinhibitorio, por otro lado, está constituido por dos α hélices (aR1 y aR2) que interactúan a través de sus regiones líofobas con los lóbulos superior e inferior del dominio catalítico. Por un lado, la interacción con el lóbulo inferior impide la unión de la PK con su sustrato y por el otro, su relación con el lóbulo superior evita la captura del complejo Mg^{++} -ATP por parte de la hendidura interlobar. De tal forma que cuando el complejo CaCAM se une a la región aR2 se libera el lóbulo superior permitiendo la captura del complejo Mg^{++} -ATP, lo cual condiciona un cambio conformacional en la región aR1 liberando al lóbulo inferior, lo que permite su unión con el sustrato proteico. Curiosamente, esta cascada de señalización requiere, una vez que la PKK-CaCAM se ha activado, de la presencia tanto de la PKI-CaCAM como de la PKIV-CaCAM para fosforilar el asa activadora de la hendidura catalítica.

La PK-CaCAM presenta en su dominio catalítico un inserto de Arg-Pro (inserto RP) que le permite reconocer tanto a la PKI-CaCAM como a la PKIV-CaCAM y sus sustratos específicos. De tal forma que una vez que las PKI y IV han sido activadas mediante su unión con el complejo CaCAM, inician un proceso de autofosforilación en su región de Ser-Tre N-terminal, lo que les permite ser reconocidas como sustrato de la PKK-CaCAM, la que al introducir moléculas de fosfato en la Tre₁₇₇ de la PKI y en la Tre₁₉₆ de la PKIV amplifica su actividad enzimática. La amplificación de la actividad de la PKIV-CaCAM genera una gran actividad independiente del Ca^{++} , probablemente como resultado de la fosforilación de la Tre₁₉₆ o bien como resultado del proceso de autofosforilación subsecuente. De hecho, una vez que la PKIV-CaCAM ha sido activada por la PKK-CaCAM, la Ser₃₃₂ de su dominio catalítico entra en autofosforilación, evitando su interacción subsecuente con el complejo CaCAM. La actividad independiente del Ca^{++} de la PKIV-CaCAM es la que le permite ejercer su influencia sobre la activación de genes de respuesta inmediata y mediata, al promover la fosforilación de diversos factores de transcripción. La actividad de estas dos PK (PKI y IV-CaCAM) regresa a sus niveles basales a los 15 min después de su activación, como resultado de su unión con la proteinosfatasa 2A (PP2A) que desfosforila a la Tre₁₇₇ y a la Tre₁₉₆ respectivamente.

DeLorenzo y Greengard demostraron por lo menos tres diferentes sustratos para las PK-CaCAM: 1) la sinapsina I y sus subunidades, de las que la parte colagenosistente es susceptible a la acción tanto de las PK-AMPC como de las PK-CaCAM, mientras que la parte colagenosensitiva permite la acción exclusivamente de las PK-CaCAM; 2) una proteína de 51 kDa denominada DPH-L cuyo principal componente es la α -tubulina, y 3) una proteína de 62 kDa denominada DPH-M constituida por β -tubulina (Tabla 1). De hecho, estas dos últimas representan el sustrato específico de las PK-CaCAM, ya que las PK-AMPC no ejercen su función sobre estas estructuras. Recientemente se han descrito también como sustratos específicos de las PK-CaCAM al factor de transcripción CREB (*cAMP-response-element-binding-protein*), a la proteína de unión de CREB y al factor de respuesta sérica; de hecho, la PKIV-CaCAM fosforila al igual que la PKA-AMPC a la Ser₁₃₃ de CREB2, inhibiéndolo y facilitando simultáneamente la actividad de CREB1. Por otro lado, se ha demostrado también que la PKIV-CaCAM fosforila a: a) la Ser₁₆ de la oncoproteína

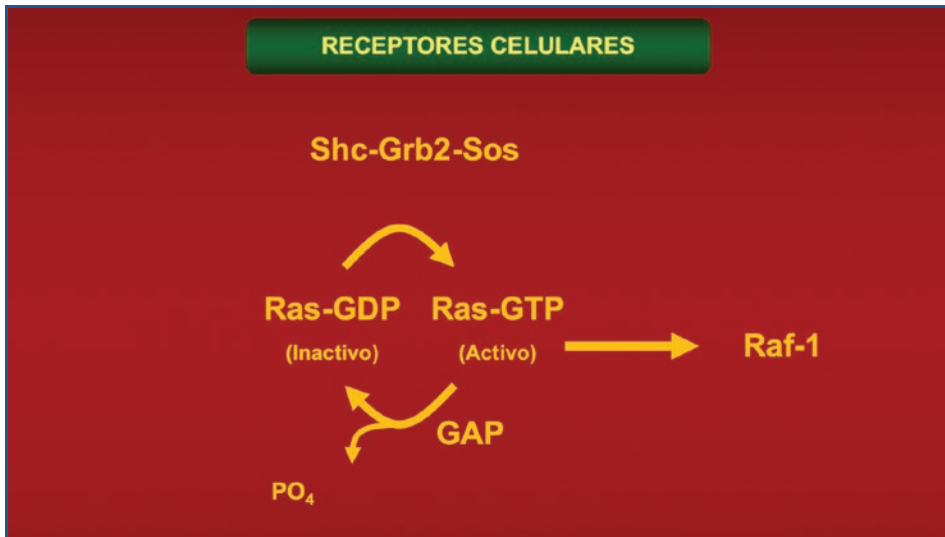


Figura 3. La Ras es una proteína cuyo precursor es el gen Ras. La Ras se mantiene en su forma activa al constituir el complejo Ras-trifosfato de guanósina (Ras-GTP) que pasa a su estado inactivo al formar Ras-difosfato de guanósina (Ras-GDP). La actividad de la trifosfatasa de guanósina (GTPasa) que produce esta modificación se regula mediante la intervención de proteínas activadoras de GTPasa (GAP) y por medio de inhibidores proteicos de recambio de nucleótidos de guanina como Sos o bien mediante la intervención de Shc y Grb2.

18, inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos; b) una PKB, que al activarse promueve a su vez la fosforilación del factor proapoptótico BCL2, cuya función estriba en inhibir la cascada enzimática de la apoptosis, y c) MAP-quinasa a nivel de la proteína de unión del GTP Rap-1b, provocando la activación sostenida de la cascada ERK MAP-quinasa.

Tirosincinasas

Además de lo ya mencionado con relación a las tirosinasas en los tres capítulos que sobre neuroinmunología se abordan en esta obra, se hará hincapié en la importancia que estos sistemas proteicos juegan en la comunicación intraneuronal y la forma en que traslapan su función con la de otras cascadas enzimáticas como las dependientes de PK GMPc, AMPc y CaCAM.

En términos generales, las proteínas G han sido clasificadas en: a) un grupo polimérico que fue abordado al principio de este capítulo y que comprende a la superfamilia Gs, Gi, Go, Gq y a la familia de transducinas, y b) un grupo monomérico de bajo peso molecular entre los 18 y los 32 kDa, representado fundamentalmente por la proteína Ras y su oncogén precursor *Ras*. De hecho, este grupo monomérico está constituido por una secuencia de 189 residuos de aminoácidos con un dominio catalítico de 1-164 aminoácidos y dos regiones de unión a proteínas entre los aminoácidos 30 a 38 y 60 a 76. Su activación está relacionada con la función de diferentes cascadas de señalización mediadas por sistemas de tirosincinasas, cuyos inductores directos van desde el factor de crecimiento epidérmico

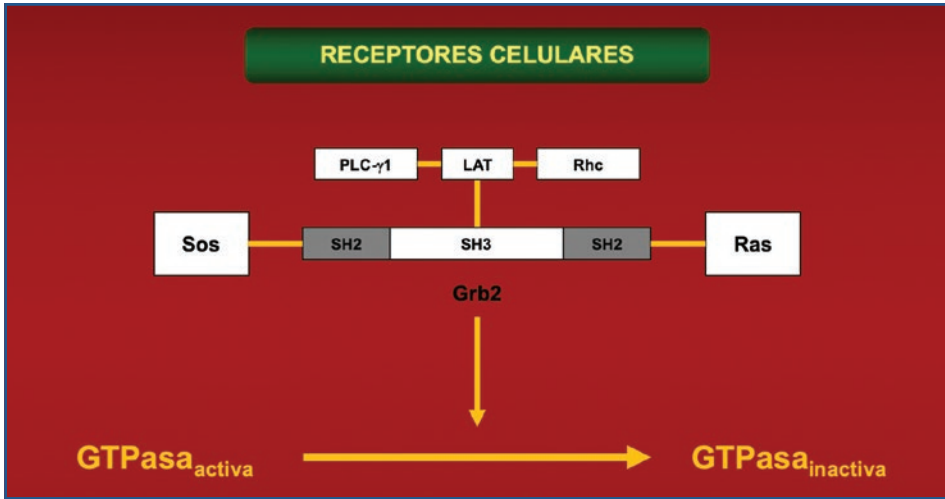


Figura 4. La activación de Ras puede ser dependiente o independiente de la proteincinasa C (PKC). En el proceso dependiente de la PKC interviene una fosfotirosinproteína que al fosforilar a la proteína activadora de trifosfatasa de guanosina (GTPasa) (GAP) la inhibe, permitiendo que Ras se mantenga en su forma Ras-trifosfato de guanosina (Ras-GTP); este proceso es contrarregulado mediante la intervención de inhibidores de GTPasa como Sos, que es a su vez activado por Grb2. LAT: fosfoproteína asociada de membrana.

hasta el de crecimiento de las células nerviosas; sin embargo, intervienen también en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. La Ras también interviene en la señalización de los receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos, así como de los muscarínicos (M2) y los activados por trombina y ácido lisofosfatídico, además de estar acoplado a las cascadas de señalización de las proteínas G-heterotriméricas.

La Ras es una proteína de 21 kDa cuyo precursor es el gen Ras, que se presenta en tres formas distintas: H-Ras, N-Ras y K-Ras, este último con las variantes A y B. La proteína Ras se encuentra presente en todas las células del organismo, en especial las procedentes de la capa ectodérmica y se mantiene en su forma activa al constituir el complejo GTP-Ras que pasa a su estado inactivo al formar GDP-Ras (Fig. 3). La actividad de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) que produce esta modificación se regula mediante la intervención de proteínas activadoras de GTPasa (GAP) y a través de inhibidores proteicos de recambio de nucleótidos de guanina como Sos o bien mediante la intervención de Shc y Grb2. En cambio, la activación de Ras puede ser dependiente o independiente de PKC. El mecanismo dependiente de PKC está relacionado con la inducción de una fosfotirosinproteína de 62 kDa que al fosforilar a GAP en una posición de tirosina lo inhibe, permitiendo que la Ras se mantenga en su forma Ras-GTP; aunque también pueden intervenir inhibidores de GTP(asa), como Sos, que es activado por la proteína de acoplamiento Grb2 que se une por un lado a una prolina de Sos y por el otro a Ras. Grb2 presenta un dominio SH2 en medio de dos dominios SH3, de tal forma que su dominio SH2 se une a la fosfoproteína asociada de membrana LAT, que a su vez se liga a una PLC $\gamma 1$ o bien a la proteína adaptadora Shc, que es inducida por su fosforilación en una posición de tirosina (Fig. 4).

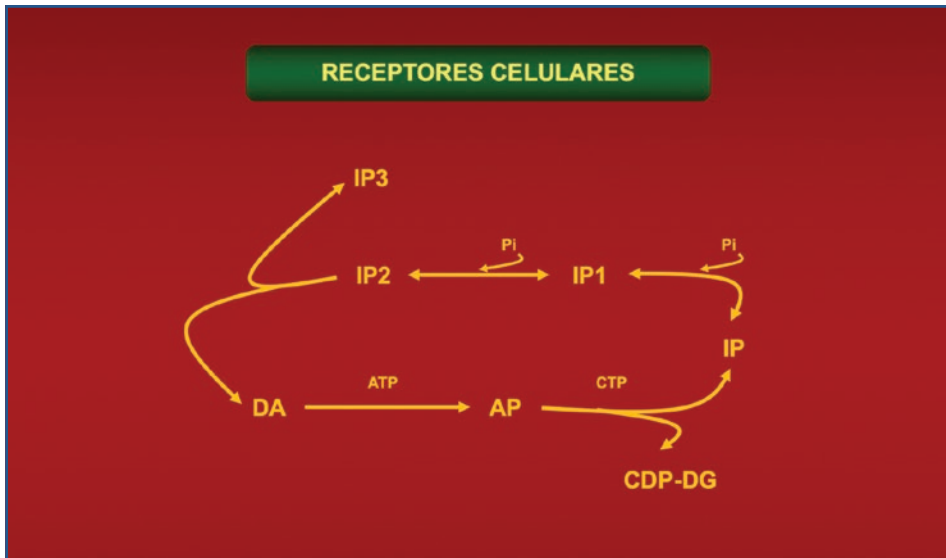


Figura 5. El trifosfato de inositol (IP_3) se transforma en difosfato de inositol (IP_2), que a su vez forma el monofosfato de inositol (IP_1) y finalmente el fosfatidilinositol (IP) a partir del diacilglicerol (DA), el cual en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) constituye ácido fosfatídico (AP), cuyo producto de degradación metabólica en presencia de citidil-trifosfato (CTP) es, por un lado, el complejo citidil-difosfato (CDP) y por el otro, el IP, que al recibir del ATP los correspondientes átomos de fósforo forma IP_1 , IP_2 e IP_3 . DG: diacilglicerol; Pi: fósforo inorgánico.

Fosfolipasas

Como se señalaba con anterioridad, la transducción de la señal también puede depender de la activación del fosfatidilinositol (IP) y el Ca^{++} a través de una fosfodiesterasa o PLC con actividad específica sobre el complejo 4,5-difosfatidilinositol/diacilglicerol (4,5-IP/DAG). Mediante esta reacción se puede activar una PK-C con la liberación de ácido fosfatídico (PA) a partir del 4,5-IP/DG, el cual puede estimular fosfolipasas del tipo A2 o bien ser reciclado a IP mediante conjugación con citidil-trifosfato (CTP). La PK-C, por otro lado, es una enzima dependiente de Ca^{++} y fosfolípidos que se activa mediante DG y ésteres del forbol, cuya actividad estriba en la fosforilación de los residuos de serina y treonina de distintos sustratos proteicos.

Dado que las células del SNC carecen de los sistemas enzimáticos para la transformación de glucosa 6-P en IP, transforman al trifosfato de inositol (IP_3) en difosfato de inositol (IP_2) y este a su vez en IP. El ciclo en general parte del DG, el que en presencia de ATP forma PA, cuyo producto de degradación metabólica en presencia de CTP es, por un lado, el complejo citidil-difosfato-diacilglicerol (CDP-DG) y por el otro, el IP, que al recibir del ATP los correspondientes átomos de fósforo forma el monofosfato de inositol (IP_1) y posteriormente el IP_2 y el IP_3 , una de cuyas funciones estriba en la movilización del Ca^{++} del citosol, provocando la activación de otras cascadas enzimáticas como la de la CAM (Fig. 5). Todo este proceso de transducción puede iniciarse también a partir de la generación de ácido araquidónico y la consecuente liberación de prostaglandinas, vía

metabólica en la que el tromboxano provoca la liberación de los fosfolípidos del inositol y las prostaglandinas la inhiben, como se detalla en el capítulo correspondiente.

La fosfolipasa A_2 (FLA₂), por ejemplo, hidroliza el enlace éster de la posición 2 de los triglicéridos o de los fosfolípidos liberando un ácido graso y un 1,3-diacilglicerol o bien un lisofosfolípido (liso-lecitina, liso-cefalina o un monoglicérido-fosfato de calcio) que puede ser reaclado con una acil-coenzima A (acil-CoA) mediante la intervención de una aciltransferasa. Aunque por otro lado el lisofosfolípido puede sufrir la acción de una lisofosfolipasa (fosfolipasa B), liberando el último de sus ácidos grasos y una molécula de glicerofosfato que termina por ser hidrolizada.

Mecanismos de desfosforilación

La inactivación de la unidad catalítica depende de los mecanismos de desfosforilación que se ejercen sobre las distintas PK que han sido previamente activadas mediante la fosforilación de sitios específicos en los dominios correspondientes. Este mecanismo lo ejerce el grupo enzimático de las fosfatasa, enzimas cuya función depende de su activación mediante la fosforilación de su estructura y de su inhibición, mediante la intervención de inhibidores específicos. En términos generales, existen dos diferentes tipos de proteínfosfatasa:

- Tipo 1. Ejercen su actividad sobre la subunidad β de PK específicas y son reguladas mediante la intervención de los inhibidores 1 y 2 (I1 e I2). El I1 tiene un PM de 26 kDa y es activado mediante la fosforilación de un residuo de treonina mediante una PK-AMPC; su desfosforilación y consecuente inactivación, en cambio, está a cargo de la intervención de una fosfatasa tipo 2B. El I2 por otro lado, tiene un PM de 31 kDa y forma parte de la estructura de la proteínfosfatasa 2C, lo que implica que esta enzima además de ejercer una acción inhibitoria sobre la función de un grupo de PK, también activa al I2 de la proteínfosfatasa tipo 1.
- Tipo 2. Desfosforilan a la subunidad α de PK específicas y su función no es regulada por los inhibidores 1 y 2. Se subclasifican en:
 - Proteínfosfatasa 2A, constituida por las subespecies 2A₀, 2A₁ (PP1) y 2A₂ (PP2), cuyos PM son respectivamente de 210, 210 y 150 kDa. Las tres contienen la misma subunidad catalítica de 38 kDa, tomando en consideración, por un lado, que la subespecie 2A₀ presenta otras dos subunidades adicionales de 60 y 57 kDa y que la subespecie 2A₁ también presenta otras dos subunidades adicionales de 60 y 65 kDa, y por otro lado, que la subespecie 2A₂ contiene una sola subunidad adicional de 60 kDa.
 - Proteínfosfatasa 2B, se conoce como calcineurina o proteína de anclaje de la calmodulina (CaM-BP₈₀). Su función depende tanto del sistema de la CaCAM como de su unidad catalítica, que está conformada por las subunidades A, A' (extensión de la subunidad A) y B de 61, 68 y 15 kDa respectivamente. La subunidad A es la región de anclaje para la calmodulina, mientras que la subunidad B se une al Ca⁺⁺.
 - Proteínfosfatasa 2C, la cual requiere de Mg⁺⁺ para ejercer su función. Su estructura de 43 kDa es monomérica y está conformada por los denominados factores F_A y F_C. El factor F_A, al parecer, tiene actividad de PK, mientras que el F_C parece corresponder a la estructura inactiva de la subunidad catalítica del I2.

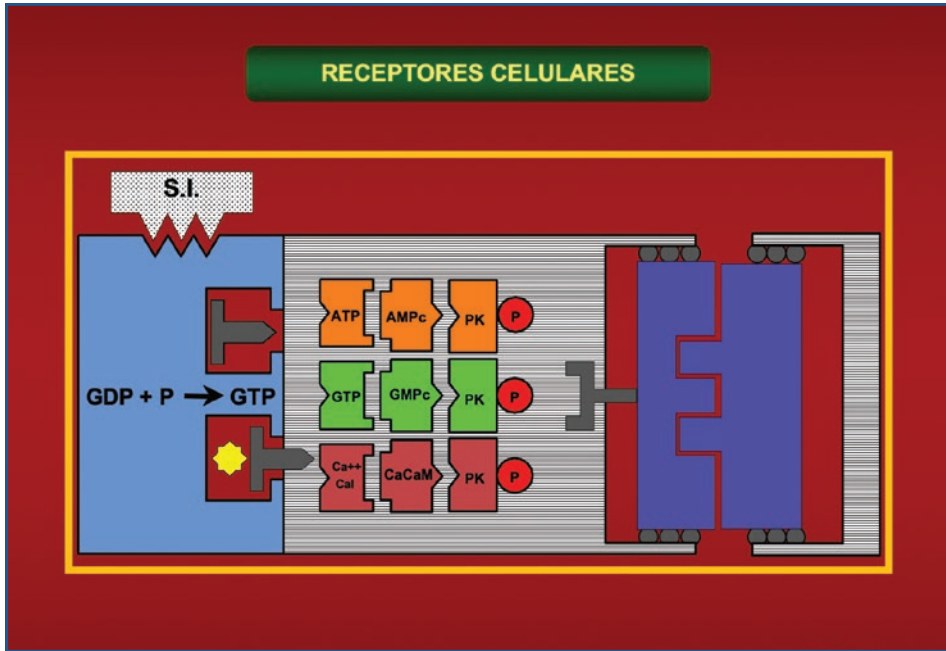


Figura 6. Se muestran las características generales de un receptor de membrana tanto metabotrópico como ionotrópico. AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; ATP: trifosfato de adenosina; CaCaM: sistema Ca^{++} -calmodulina; GDP: difosfato de guanosina; GTP: trifosfato de guanosina; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; PK: proteincinasa; P: fósforo.

En el hipocampo, por ejemplo, cuando la PKA-AMPc fosforila al I1, inactiva a la PP1 reforzando la autofosforilación de la PKII-CAM. En cambio, cuando la PP2B promueve la desfosforilación y consecuentemente la inactivación del I1, la función de la PKII-CAM regresa a su estado basal, revirtiendo el proceso de despolarización. Estos conceptos se abordarán posteriormente en el capítulo referente a los mecanismos moleculares de la memoria.

En términos generales, las características de un receptor de membrana se resumen en la figura 6.

Bibliografía

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153:586.
2. Baker MD, Wolanin PM, Stock JB. Signal transduction in bacterial chemotaxis. *BioEssays.* 2006;28:9-22.
3. Barnes NM, Hales TG, Lummis SCR, Peters JA. The 5-HT₃ receptor – relationship between structure and function. *Neuropharmacol.* 2009;56:273-84.
4. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999;38:1083-52.
5. Bats C, Groc L, Choquet D. The interaction between Stargazin and PSD.95 regulates AMPA receptor surface trafficking. *Neuron.* 2007;53:719-34.
6. Befort K, Filliol D, Darceq E, Ghate A, Matifas A, Lardenois A, et al. Gene altered expression in lateral hypothalamus upon mu opioid receptor activation by morphine. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1129:175-84.
7. Befort K, Ghate A, Becker J, Filliol D, Darceq E, Muller J, et al. Mu-opioid receptor activation induces transcriptional plasticity in the extended amygdala. *Eur J Neurosci.* 2008;27:2973-84.
8. Ben-Shlomo I, Yu Hsu S, Rauch R. Signaling receptors: a genomic and evolutionary perspective of plasma membrane receptors involved in signal transduction. *Sci STKE.* 2003;187:RE9.

9. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodeling. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:517-29.
10. Berridge MJ. Unlocking the secrets of cell signaling. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:1-21.
11. Bettler B, Mülle C. Review: Neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology.* 1995;34:123-39.
12. Bocquet N, Prado de Carvalho L, Cartaud J, Neyton J, Le Poupon C, Taly A, et al. A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family. *Nature.* 2007;445:116-9.
13. Brown RWB, Collins AC, Lindstrom JM, Whiteaker P. Nicotinic $\alpha 5$ subunit deletion reduces high-affinity agonist activation without altering nicotinic receptor numbers. *J Neurochem.* 2007;103:204-15.
14. Cao LH, Yang XL. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 2008;84:234-48.
15. Carli M, Silva S, Balducci C, Samain R. WAY 100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spinal learning caused by blockade of hippocampal NMDA receptors. *Neuropharmacology.* 1999;38:1165-73.
16. Cavallaro S. Genomic analysis of serotonin receptors in learning and memory. *Behav Brain Res.* 2008;195:2-6.
17. Charych EI, Liu F, Moss SJ, Brandon NJ. GABA(A) receptors and their associated proteins: Implications in the etiology and treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropharmacology.* 2009;57(5-6):481-95.
18. Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, Rasmussen SG, Thian FS, Kobilka TS, et al. High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science.* 2007;318:1258-65.
19. Cifariello A, Pompili A, Gasbarri A. 5-HT₇ receptors in the modulation of cognitive processes. *Behav Brain Res.* 2008;195:171-9.
20. Conejero-Goldberg C, Davies P, Ulloa L. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor: A link between inflammation and neurodegeneration. *Neurosci Behav Rev.* 2008;32:693-706.
21. Cooper DM. Compartmentalization of adenylate cyclase and cAMP signalling. *Biochem Soc Trans.* 2005;33:1319-22.
22. Cox BC, Marritt AM, Perry DC, Kellar KJ. Transport of multiple nicotinic acetylcholine receptors in the rat optic nerve: high densities of receptors containing $\alpha 6$ and $\beta 3$ subunits. *J Neurochem.* 2008;105:1924-38.
23. Cao Z, Gao Y, Deng K, Williams G, Doherty P, Walsh FS. Receptors for myelin inhibitors: structures and therapeutic opportunities. *Mol Cell Neurosci.* 2010;43(1):1-14.
24. Dard N, Peter M. Scaffold proteins in MAP kinase signaling: more than simple passive activating platforms. *BioEssays.* 2006;28:146-56.
25. Darwani A, Iwasato T, Itoharu S, Erzurumlu RS. NMDA receptor-dependent pattern transfer from afferents to postsynaptic cells and dendritic differentiation on the barrel cortex. *Mol Cell Neurosci.* 2002;21:477-92.
26. Dawson LA, Nguyen HQ, Geier A. Effects of venlafaxine on extracellular concentrations of 5-HT and noradrenaline in the rat frontal cortex: augmentation via 5-HT_{1A} receptor antagonism. *Neuropharmacology.* 1999;38:1153-63.
27. Dellisanti CD, Yao Y, Stoud JC, Wang ZZ, Chen L. Crystal structure of the extracellular domain of nAChR $\alpha 1$ bound to α -bungarotoxin at 1.94 Å resolution. *Nat Neurosci.* 2007;10:953-62.
28. Donati RJ, Rasenick MM. G protein signaling and the molecular basis of the antidepressant action. *Life Sci.* 2003;73:1-17.
29. Drenan RM, Nashmi R, Imoukhuede P, Just H, McKinney S, Lester HA. Subcellular trafficking, pentameric assembly and subunit stoichiometry of neuronal nicotinic acetylcholine receptors containing fluorescently labeled $\alpha 6$ and $\beta 3$ subunits. *Mol Pharmacol.* 2008;73:27-41.
30. Ericksen SS, Boileau AJ. Tandem cointer: Cys-loop receptor concatamer insights and caveats. *Mol Neurobiol.* 2007;35:113-28.
31. Ferraguti F, Shigemoto R. Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res.* 2006;326:483-504.
32. Ferrell JE Jr. Self-perpetuating states in signal transduction: positive feedback, double-negative feedback and bistability. *Curr Opin Cell Biol.* 2002;14:140-8.
33. Fukuda T, Kosaka T, Singer W, Galuske RA. Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnal network. *J Neurosci.* 2006;26:3424-43.
34. Galvan A, Kuwajima M, Smith Y. Glutamate and GABA receptors and transporters in the basal ganglia: what does their subsynaptic localization reveal about their function? *Neurosci.* 2006;143:351-75.
35. Goti C, Moretti M, Meinzer N, Clementi F, Gaimarri A, Collins AC, et al. Partial deletion of the nicotinic cholinergic receptor $\alpha 4$ or $\beta 2$ subunit genes changes the acetylcholine sensitivity of receptor mediated 86Rb⁺ efflux in cortex and thalamus and alters relative expression of $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits. *Mol Pharmacol.* 2008;73:1796-807.
36. Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:482-91.
37. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW 4th, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev.* 2009;60:43-56.
38. Grando SA. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: biological and clinical significance of non-canonical ligands of epithelial nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Sci.* 2008;106:174-9.
39. Hedlund PB, Sutcliffe JG. The 5-HT7 receptor influences stereotypic behaviour in a model of obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett.* 2007;414:247-51.
40. Hilf RJ, Dutzler R. X-ray structure of a prokaryotic pentameric ligand-gated ion channel. *Nature.* 2008;452:375-9.
41. Hoch B, Meyer R, Hetzer R, Krause EG, Karczewski P. Identification and expression of δ -isoforms of the multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase in failing and nonfailing human myocardium. *Circ Res.* 1999;84:713-21.
42. Hoyle E, Genn RF, Fernandez C, Stolerman IP. Impaired performance of alpha7 nicotinic receptor knockout mice in the five choice serial reaction time task. *Psychopharmacol.* 2006;189:211-23.
43. Huang ZJ, Scheiffele P. GABA and neuroigin signaling: linking synaptic activity and adhesion in inhibitory synapse development. *Curr Opin Neurobiol.* 2008;18:77-83.
44. Jaffe AB, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005;21:247-69.
45. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazartidis K, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors structure, function and pathogenicity. *FEBS J.* 2007;274:3799-845.
46. Kamenetsky M, Middelhaufe S, Bank EM. Molecular details of cAMP generation in mammalian cells: a tale of two systems. *J Mol Biol.* 2006;362:623-9.
47. Kelly E, Bailey CP, Henderson G. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br J Pharmacol.* 2008;153(Suppl 1):S379-88.

48. Kieffer BI, Evans ChJ. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. *Neuropharmacol.* 2009;56:205-12.
49. Kitson SL. Hydroxytryptamine (5-HT) receptor ligands. *Curr Pharm Des.* 2007;13:2621-37.
50. Kodama T, Itsukaichi-Nishida Y, Fukazawa Y, Wakamori M, Miyata M, Molnar E, et al. A CaV2.1 calcium channel mutation rocker reduces the number of postsynaptic AMPA receptors in parallel fiber-Purkinje cell synapses. *Eur J Neurosci.* 2006;24:2993-3007.
51. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung P-K, Feng H, Catt KJ. Pulsatile GnRH secretion: roles of G protein-coupled receptors, second messengers and ion channels. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(2):158-63.
52. Kuryatov A, Onksen J, Lindstrom J. Roles of accessory subunits in alpha4beta2(*) nicotinic receptors. *Mol Pharmacol.* 2008;74(1):132-43.
53. Lagerstrom MC, Schiöth HB. Structural diversity of G protein-coupled receptors and significance for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:339-57.
54. Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, Xu M, Melief EJ, Chavkin C. The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappa-opioid system. *J Neurosci.* 2008;28:407-14.
55. Langley JN. On the contraction of muscle, chiefly in reaction to the presence of "receptive" substances. *J Physiol.* 1908;37(4):285-300.
56. Langley JN. On the reaction of cells and nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of strained muscle to nicotine and curare. *J Physiol* 1905; 33(4-5):374-413.
57. Lansdell SJ, Collins T, Yabe A, Gee VJ, Gibb AJ, Millar NS. Host-cell specific effects of the nicotinic acetylcholine receptor chaperone RIC-3 revealed by a comparison of human and Drosophila RIC-3 homologues. *J Neurochem.* 2008;105:1573-81.
58. Leonik FM, Papke RL, Na H. Quinuclidines as selective agonist for alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors. *Bioorg Medicinal Chem.* 2007;17:1520-2.
59. Luttrell LM. Transmembrane signaling by G protein-coupled receptors. *Methods Mol Biol.* 2006;332:3-49.
60. Mansilla AO, Argüero RS, Rico FGM, Alba C. Cellular receptors, acceptors and clinical implications. *Arch Med Res.* 1993;24(2):127-37.
61. Massague J, Gomis RR. The logic of TGFβ signaling. *FEBS Lett.* 2006;580:2811-20.
62. Masugi-Tokita M, Shigemoto R. High-resolution quantitative visualization of glutamate and GABA receptors at central synapses. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:387-93.
63. Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnar E, Fujimoto K, Shigemoto R. Number and density of AMPA receptors in individual synapses in the rat cerebellum as revealed by SDS-digested freeze-fracture replica labeling. *J Neurosci.* 2007;27:2135-44.
64. McClung CA, Nestler EJ. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33:3-17.
65. Meneses A, Pérez-García G. 5-HT_{1A} receptors and memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:705-27.
66. Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehavioral Rev.* 1999;23:1111-25.
67. Millar NS, Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacol.* 2009;56:237-46.
68. Millar NS, Harkness PC. Assembly and trafficking of nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Memb Biol.* 2008;25:279-92.
69. Müller CP, Huston JP, De Souza Silva MA. Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT_{1A}-receptors. *Prog Neurobiol.* 2007;81:133-78.
70. Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med.* 2006;355:2003-11.
71. Murph MM, Nguyen GH, Radhakrishna H, Mills GB. Sharpening the edges of understanding the structure/function of the LPA1 receptor: Expression in cancer and mechanisms of regulation. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1781:547-57.
72. Neer EJ, Schmidt CJ, Nambudripad R, Smith TF. The ancient regulatory-protein family of WD-repeat proteins. *Nature.* 1994;371:297-300.
73. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: Organizers of transmembrane signals. *Cell.* 1995;80:249-57.
74. Papin JA, Hunter T, Palsson BO, Subramaniam S. Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:99-111.
75. Parker PJ. The ubiquitous phosphoinositides. *Biochem Soc Trans.* 2004;32:893-8.
76. Pawson T, Scott JD. Protein phosphorylation in signaling-50 years and counting. *Trends Biochem Sci.* 2005;30:286-90.
77. Pawson T. Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems. *Cell.* 2004;116:191-203.
78. Picciotto MR, Addy NA, Mineur YS, Brunzell DH. It is not "either/or": Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol.* 2008;84:329-42.
79. Pin JP, Duboisin R. The metabotropic glutamate receptors: Structure and functions. *Neuropharmacology.* 1995;34:1-26.
80. Pires-daSilva A, Sommer RJ. The evolution of signalling pathways in animal development. *Nature Rev Genet.* 2003;4:39-49.
81. Portugal GS, Gould TJ. Genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: Converting evidence from human and animal research. *Behav Brain Res.* 2008;193:1-16.
82. Qi M, Elion EA. MAP kinase pathways. *J Cell Sci.* 2005;118:3569-72.
83. Quarta D, Ciruela F, Patkar K, Borycz J, Solinas M, Lluís C, et al. Heteromeric nicotinic acetylcholine-dopamine autoreceptor complexes modulate striatal dopamine release. *Neuropsychopharma.* 2007;32:35-42.
84. Rechavi RM, García RH, Laudet V. The nuclear receptor superfamily. *J Cell Sci.* 2003;116:585-6.
85. Robshaw JD, Berlot CH. Translating G protein subunit diversity into functional specificity. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16:206-9.
86. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol.* 2009;88:17-31.
87. Schlessinger J. Sell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2000;103:211-25.
88. Singla V, Reiter JF. The primary calcium as the cell's antenna: signalling at a sensory organelle. *Science.* 2006;313:629-33.
89. Soderling TR. The Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase cascade. *FEBS.* 1999;24:232-6.
90. Somerville EM, Horwood JM, Lee MD, Kennett GA, Clifton PG. 5HT_{2c} receptor activation inhibits appetitive and consummatory components of feeding and increases brain c-fos immunoreactivity in mice. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3115-24.
91. Svízenská I, Dubový P, Sulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures – A short review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90:501-11.
92. Taylor SS, Buechler JA, Yonemoto W. cAMP-dependent protein kinase: framework for a diverse family of regulatory enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1990;59:971-1005.

93. Watkins-Chow DE, Pavan WJ. Genomic copy number and expression variation within the C57BL/6J inbred mouse strain. *Genome Res.* 2008;18:60-6.
94. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1558-71.
95. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell.* 2006;124:471-84.
96. Yeagle PhL, Albert AD. G-protein coupled receptor structure. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1768:808-24.
97. Yokoyama F, Onozawa K, Kakui N, Imanishi T. The selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine suppresses post-feeding hyperactivity induced by food restriction in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87:98-103.
98. Zhang Y, Xiong W, Lin X, Ma X, Yu LC. Receptor trafficking induced by μ -opioid-receptor phosphorylation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(8):1192-7.
99. Zhuo Z-HL, Ando S, Furutsuka D, Ikebe M. Characterization of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II from smooth muscle. *Biochem J.* 1995;310:517-25.
100. Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev.* 1992;44:401-58.

Comunicación interneuronal

Los flujos de activación e inactivación enzimática, su confluencia y divergencia, y la influencia que física y molecularmente ejercen sobre el núcleo neuronal estructuran una actividad con repercusión funcional a corto y a largo plazo en la que participa la misma neurona y el complejo neuronal y celular que le rodea. Esta comunicación intercelular es indispensable para generar una respuesta funcional específica que es esencial para preservar la función coordinada, rítmica y sincrónica del sistema nervioso, y entre el sistema nervioso y los diferentes órganos y sistemas, asegurando la integridad de la economía y con ello su subsistencia.

La interacción que se establece entre los componentes celulares del tejido nervioso es extraordinariamente precisa y en ella participan en perfecta coordinación multitud de factores: las características de los espacios que dejan los contactos entre una célula y otra, la reología del componente líquido que llena esos espacios, la influencia que el fluido pericéfalo ejerce sobre la composición de las áreas intracelular e intersticial, los componentes fisicoquímicos de los túbulos iónicos que se localizan en los puntos de contacto entre las células, el tipo y número de receptores en el sitio de comunicación, así como el tamaño, polaridad y liofilidad de las moléculas que participan en la comunicación, y muchos otros factores de no menor importancia.

Son la comunicación eléctrica y la comunicación química o sinapsis química los dos mecanismos fundamentales que utilizan los componentes celulares del sistema nervioso en el proceso de filtrado, regulación (frecuencia), modulación (magnitud), transformación y transmisión de la información. La comunicación eléctrica o sinapsis electrotónica prácticamente no sufre retardo alguno, dado que la membrana postsináptica es de baja resistencia y de una alta conductancia al flujo de corriente y depende de túbulos iónicos que comunican a las estructuras citoplasmáticas de dos células entre sí a través de un pequeño espacio o claro denominado unión *gap* de aproximadamente 3.5 nm, que facilita el flujo de iones de acuerdo con sus gradientes electroquímicos y características físicas. La comunicación química, en cambio, es más lenta, ya que utiliza entre 0.5 y 5 ms para transmitir la señal, se establece mediante un espacio o hendidura de aproximadamente 20 a 40 nm que contiene vesículas presinápticas y zonas activas y depende de la generación y/o de la liberación de un neurotransmisor y, desde luego, de su capacidad para difundir en el medio con una cierta velocidad que le permita escapar de la actividad de sistemas enzimáticos que lo inactivarían, así como de su afinidad por un receptor específico que al capturarlo tendrá que descodificar el significado de su presencia, de su estructura física y de la frecuencia con la que es capturado.

En este capítulo se abordarán inicialmente las características de la comunicación electrotónica y las de la comunicación química, para exponer posteriormente los mecanismos que utiliza el sistema nervioso para controlar la actividad sináptica y el papel que juega la estructura y función de las dendritas.

Comunicación electrotónica

El principio en el que se basa la función de la sinapsis eléctrica es muy similar al de la conducción electrostática mediante la cual se propagan los impulsos subumbrales avanzando tramos de corta longitud; es por este motivo por lo que recibe también el nombre de sinapsis electrotónica. Es así como el potencial de membrana ante un cero de flujo iónico está relacionado con la diferencia entre dos soluciones electrolíticas en diferentes concentraciones, separadas por una membrana que se mantiene en equilibrio de Donnan, mediante difusión simple y fuerzas eléctricas en la interfase membrana:solución y el campo eléctrico generado por la difusión de los iones con diferente movilidad. En el tejido neuronal los iones fluyen de acuerdo con sus respectivos gradientes de concentración de la neurona presináptica a la postsináptica a través de los túbulos o canales que forman la unión *gap* que comunica al citoplasma de una célula con el de la otra. Como resultado, el proceso permite incrementar el número de cargas positivas en el interior de la neurona postsináptica, despolarizándola; es decir, las modificaciones en los potenciales subumbrales son provocadas por la integración espaciotemporal de los estímulos de entrada a la sinapsis a través de las arborizaciones somatodendríticas, las que al alcanzar el nivel de descarga mediante conductancia biofísica provocada por un rápido reclutamiento de túbulos de sodio y potasio dependientes de compuerta desencadenan un fenómeno de retroalimentación positiva que se desborda en un potencial de acción. Los túbulos que forman la unión *gap* son de baja resistencia y alta conductancia, lo que facilita el flujo de corriente de una célula a otra, hasta que la despolarización alcanza la reobase, provocando la apertura de túbulos iónicos dependientes del voltaje en la neurona postsináptica y, con ello, la generación de un potencial de acción.

Las uniones o contactos *gap* forman placas de hemicanales iónicos o «conexones» en la membrana presináptica, que se corresponden de manera precisa y simétrica con los mismos componentes de la membrana postsináptica. Estas placas de unión *gap* abarcan tramos que van desde uno o algunos canales iónicos hasta extensiones de varios micrómetros. Los hemicanales o conexones están constituidos por seis subunidades idénticas de una proteína denominada conexina (Cx), la cual cruza la membrana citoplasmática cuatro veces (M1 a M4), considerando que sus dos extremos, tanto el amino como el carboxiterminal, se localizan en el lado citoplasmático. Las subunidades del conexón se agrupan formando una estructura hexagonal de 7.5 nm de longitud, con un diámetro externo de entre 1.5 y 2 nm, lo que condiciona un poro central formado por seis segmentos transmembrana correspondientes a la región M3, que se caracteriza por presentar una distribución simétrica de los aminoácidos que la conforman; es decir, los aminoácidos con carga positiva son intercalados cada tres o cuatro residuos proporcionando características liófilas al lumen del túbulo. La boca o poro de este hemicanal se abre en el momento en que el conexón rota 0.9 nm en dirección de las manecillas del reloj. Por otro lado, las asas extracelulares C1 y C2 de cada subunidad poseen tres residuos de cisteína que se localizan exactamente en la misma posición que los residuos de cisteína de las asas C1 y C2 de otros miembros de la misma familia, lo que le confiere una gran afinidad, así como la capacidad de establecer uniones liófilas mediante estos motivos, con los isotipos de la membrana opuesta en posición término-terminal. De tal manera que seis Cx en la placa presináptica establecen puntos de unión entre ellas, conformando un hemicanal o conexón y cada conexón, a su vez, establece contactos liófilos con su homólogo opuesto en la placa de la membrana postsináptica, formando un túbulo cuya región citoplasmática a ambos lados de la unión *gap* le da las características

funcionales a cada sinapsis electrotónica. Por ejemplo, las uniones *gap* pueden transmitir el impulso tanto en dirección ortodrómica como antidrómica; sin embargo, cuando la región citoplasmática establece un gradiente de resistencia específico, la conducción solo se lleva a cabo de la región presináptica a la postsináptica, dando lugar a las denominadas uniones o sinapsis *gap* «rectificadoras». No obstante lo anterior, la capacidad de las uniones *gap* para transmitir bidireccionalmente es una propiedad extraordinaria que utiliza el sistema nervioso central (SNC) para coordinar la actividad de complejos neuronales localizados en distintas regiones del encéfalo. Por otro lado, en el segmento localizado entre las regiones M2 y M3 se encuentra la porción en bisagra de la molécula, cuyas características permiten diferenciarlas en dos grupos, el grupo I corresponde al de las Cx β y el grupo II engloba al de las Cx α , cuyo código genético reside en los genes de los cromosomas X, 1 y 13.

Las características estructurales de las conexinas contribuyen junto con otras variables a establecer las propiedades funcionales del conexón. Algunas uniones *gap* que contienen a la Cx43 presentan selectividad indistinta por aniones o cationes; sin embargo, las que contienen a la Cx32 son selectivas de anión, lo que facilita el flujo de aniones e impide el de cationes o bien, las que contienen a la Cx45 que son selectivas de catión. Las Cx pueden también provocar variaciones en el tamaño de los poros o bocas del conexón, permitiendo el paso de ciertas moléculas e impidiendo el de otras. La asociación entre los conexones o hemicanales de la membrana presináptica con los de la postsináptica depende también en cierta medida de la afinidad selectiva que se establece entre sus Cx, de tal manera que la Cx43 contribuye a establecer túbulos funcionales con la Cx45, mientras que la unión de la Cx43 con la Cx32 o con la Cx40 o simplemente, la presencia de cualquier combinación con la Cx33 da lugar a túbulos no funcionales. En general, las Cx son susceptibles a la acción de los sistemas de proteincinasas (PK) y a su mecanismo de contrarregulación, que está representado por los sistemas de fosfatasa que promueven la desfosforilación del substrato. La PKC y las PK dependientes del monofosfato de adenosina cíclico (PK-AMPC) fosforilan a las Cx32 y 43 en un residuo de serina de su región carboxiterminal, provocando un incremento en el tiempo de apertura del túbulo en el caso de la Cx32 y una disminución de la conductancia en el caso de la Cx43, o bien la fosforilación de la Cx43 en un residuo de tirosina de su región carboxiterminal provoca la separación de los hemicanales que esta conforma.

Con base en los conceptos previamente señalados, es evidente que la sinapsis eléctrica es muy sensible a las diferencias de voltaje entre los contactos *gap* más que al potencial de membrana. De tal forma que los conexones se caracterizan por una baja resistencia, pero una alta conductancia que facilita el flujo de corriente entre ambas células de acuerdo con las diferencias de gradiente, lo que permite que la comunicación pueda llevarse a cabo en ambos sentidos. En estas circunstancias, la corriente que fluye y despolariza a la región postsináptica es generada exclusivamente por los túbulos iónicos de la región presináptica y debe de ser de la magnitud necesaria para modificar las cargas de la región postsináptica y desencadenar en esta forma un potencial propagado. Esto se logra activando a un mayor número de túbulos iónicos que conectan con una membrana postsináptica, que presenta una alta resistencia de entrada, ya que de acuerdo con la ley de Ohm, el voltaje postsináptico (ΔV) se magnifica al multiplicarse la corriente presináptica (ΔI) por la resistencia de entrada (R); en cambio, la magnitud del voltaje postsináptico que se logra disminuye cuando la resistencia de entrada es baja, como se verá más adelante en capítulo 12 de esta obra:

$$\Delta V = (\Delta I) (R)$$

En general, las señales que genera una unión *gap* son de tipo excitatorio, lo que provoca rápidos potenciales postsinápticos electrotónicos, o bien una actividad postsináptica bien sincronizada, de acuerdo con la magnitud del estímulo presináptico, por lo que también pueden transmitirse señales capaces de hiperpolarizar a la neurona postsináptica, provocando un proceso de naturaleza inhibitoria. El flujo de corriente en los contactos *gap* está conformado en la mayoría de las ocasiones por iones de K^+ ; sin embargo, los conexones son permeables a moléculas hasta de 1,000 Da, permitiendo el paso de compuestos orgánicos dentro de los que se pueden incluir el AMPc y los compuestos fosfatados del inositol, sustancias todas ellas capaces de despertar una respuesta metabotrópica dirigida a modular la función pre y postsináptica. Cuando las neuronas del SNC presentan descargas prolongadas y repetitivas provocadas por aminoácidos excitatorios, como sucede durante el fenómeno de potenciación a largo plazo, las sinapsis electrotónicas pueden contribuir a atenuarlas o incluso a detenerlas mediante la intervención de sustancias como el trifosfato de inositol (IP_3). Al parecer, los flujos de K^+ y Ca^{++} se pueden llevar a cabo también a través de uniones *gap* que se establecen entre neuronas y los componentes celulares de la glía, modificando no solo las características de la señal, sino el contenido hidroelectrolítico de estructuras como los astrocitos, lo que en un momento dado puede repercutir incluso sobre las características tridimensionales de la célula. Desde este mismo punto de vista, los componentes de la glía se comportan como una unidad o sincicio gracias al acoplamiento homólogo que se lleva a cabo entre sus componentes celulares; este mismo tipo de acoplamiento se transforma en heterólogo cuando a través de contactos *gap* los componentes de la glía se comunican con redes neuronales utilizando sistemas de conexinas compatibles, como sucede con la Cx43 en el caso de los astrocitos, las células endoteliales y las leptomeninges, o bien la Cx32 en el caso de las células de macroglía, los oligodendrocitos y las células de Schwann, permitiendo el intercambio de metabolitos, neuromoduladores y mensajeros celulares.

Con base en los conceptos previamente señalados, los fenómenos plásticos en la sinapsis electrotónica se ven influenciados tanto por la actividad presináptica y postsináptica como por grupos neuronales a distancia interconectados por sinapsis eléctricas y/o químicas y las mismas células de la glía, las que mediante contactos heterólogos ejercen una influencia determinante sobre el reforzamiento o debilitamiento de este tipo de comunicación. La plasticidad en la sinapsis eléctrica puede ser tan simple como el modificar las características de la conductancia o las de la resistencia de entrada, lo que repercutiría sobre la duración y velocidad de propagación del impulso, o bien tan complejo como la intervención en los mecanismos de descodificación y transcripción a nivel nuclear o polisómico, intercambiando la expresión de una conexina por otra, considerando que su vida media es de aproximadamente 3 h, lo que repercutiría sobre el acoplamiento intercelular, el tamaño de la sinapsis eléctrica, el número de conexones activos o inactivos y, por ende, sobre la estructura y función del contacto *gap*, desencadenando cambios por periodos más prolongados.

Comunicación química

En contraste con la comunicación eléctrica, en la sinapsis química no existe continuidad entre el citoplasma de una célula y la otra; por el contrario, se presenta una hendidura que no permite el paso directo del flujo de corriente entre la neurona presináptica y la

postsináptica, sino que el potencial presináptico desencadena la liberación de un neurotransmisor (NT), que es el responsable de la comunicación con la neurona postsináptica a través de un receptor específico que genera un potencial postsináptico (PSP) de naturaleza excitatoria (EPSP) o inhibitoria (IPSP). En términos generales, una sola neurona es capaz de establecer unos 1,000 contactos sinápticos mediante su extremo distal y de recibir información a través de su árbol dendrítico hasta de 10,000 contactos; aunque algunas neuronas como las de Purkinje en el cerebelo reciben impulsos de más de 100,000 sinapsis. El NT responsable del proceso es almacenado en vesículas sinápticas de unos 50 nm de diámetro, que se encuentran ancladas en la membrana presináptica, en las regiones denominadas zonas activas. Cada molécula almacenada del NT específico representa un *quantum* y la suma de todas las moléculas que de este NT se encuentran en las vesículas presinápticas que contiene una terminal axonal corresponde al número de *quanta* que potencialmente podrán ser liberados con cada estímulo. Cada *quanta* liberado produce una pequeña señal denominada PSP miniatura (MPSP), que puede ser excitatoria o inhibitoria, aunque puede también ser estudiada como un flujo de corriente excitatorio o en el caso de la terminación nerviosa en la fibra muscular estriada, el potencial de la placa terminal se denomina potencial o corriente miniatura de la placa terminal. El potencial presináptico permite que el Ca^{++} , por medio de una serie de reacciones fisicoquímicas, promueva la fusión de la membrana presináptica con las vesículas ancladas en las zonas activas, liberando en un milisegundo a la hendidura sináptica las *quanta* que producirán la activación de la membrana postsináptica. De hecho, en la placa neuromuscular un solo potencial presináptico que a lo largo de 1.5 ms activa a una sinapsis que contenga 1,000 zonas activas libera hasta 300 *quanta* que en aproximadamente 2 ms alcanzarán a su receptor provocando, con un retardo de aproximadamente 0.5 ms, la apertura de más de 2,000 túbulos iónicos, los que con una conductancia de 25 pS a lo largo de 1.5 ms permiten la entrada de 35,000 cationes, que al generar algunos milivoltios (mV) desencadenan un potencial de acción en la fibra muscular. Los botones o varicosidades sinápticas dentro del SNC, en cambio, contienen una sola zona activa cada uno, por lo que cada potencial presináptico libera aproximadamente 10 *quanta*, de los que cada *quantum* activa a unos 30 canales iónicos; esto permite la apertura de 300 túbulos, cuyo flujo iónico da lugar a un potencial de 1 mV, que al sumarse especialmente con otros estímulos en una región en la que la neurona postsináptica ofrece una elevada resistencia de entrada, genera un potencial propagado postsináptico.

Con base en los conceptos previamente mencionados, el EPSP se genera cuando el NT que ha atravesado la hendidura sináptica activa a una serie de túbulos iónicos que al facilitar el influjo de cationes (Na^+) en la neurona postsináptica la despolariza al incrementar las cargas positivas en el lado interno de la membrana. Sin embargo, cuando el NT liberado en la hendidura sináptica en vez de facilitar el influjo de cationes promueve el de aniones (Cl^-), incrementando el número de cargas negativas en el lado interno de la membrana, la hiperpolariza alejándola de su nivel de descarga, lo que aumenta la magnitud de la reobase y, por lo tanto, produce un IPSP que bloquea la transmisión del impulso. Aunque este fenómeno depende fundamentalmente del tipo de túbulos iónicos que han sido activados a nivel postsináptico más que del NT liberado, la respuesta postsináptica es susceptible a la acción de otra serie de fenómenos presinápticos. Por ejemplo, cuando la neurona aferente se encuentra parcialmente despolarizada en el momento en que llega el estímulo, disminuye la magnitud del potencial y como resultado también la cantidad de *quanta* liberados,

impidiendo la generación o bien abatiendo la intensidad del EPSP; de tal manera que el estímulo presináptico excitatorio desencadena una respuesta de naturaleza inhibitoria que llega a durar más de 100 ms, periodo muy superior al de un EPSP. Este fenómeno se puede observar también cuando el ácido gamma-aminobutírico (GABA) interactúa con sus receptores presinápticos produciendo una respuesta excitatoria con potenciales de magnitud reducida, los cuales no alcanzan a generar una respuesta postsináptica, por lo que a pesar de que el resultado de la activación de esta sinapsis es inhibitoria, el evento inicial es de tipo excitatorio; mientras que el mismo NT, cuando se acopla a sus receptores postsinápticos, activa el influjo iónico de Cl^- y desencadena un IPSP. El fenómeno de autoinhibición, por otro lado, es un proceso distinto en el que participan los denominados autorreceptores o receptores presinápticos de sustancias tales como la dopamina, la norepinefrina, la epinefrina y el mismo GABA, las cuales al activar a su autorreceptor en la región presináptica abaten su síntesis e impiden su propia liberación.

En general, los axones pueden establecer una comunicación axodendrítica o axosomática, cuyas características tanto estructurales como funcionales difieren considerablemente entre sí. De acuerdo con la clasificación anatómica que Gray estableció en 1959, las sinapsis axodendríticas, que son de naturaleza excitatoria ya que utilizan al ácido glutámico como neurotransmisor, pertenecen a las sinapsis asimétricas tipo I, las cuales están formadas por dos discos opuestos de entre 1 y 2 μm de diámetro con áreas especializadas de las membranas pre y postsináptica separadas por una hendidura de 300 Å y un material electrodensito irregular que se localiza adyacente a la membrana postsináptica; este tipo de sinapsis contiene numerosas vesículas esféricas de entre 300 y 600 Å de diámetro en la región presináptica y habitualmente forman un solo contacto axodendrítico. Las sinapsis axosomáticas, en cambio, son mucho menos numerosas que las axodendríticas, en una proporción de 1:4, utilizan al GABA o a la glicina como NT, por lo que son de naturaleza inhibitoria y se clasifican como sinapsis simétricas tipo II, ya que contienen un material electrodensito mucho menos marcado pero más simétrico y distribuido tanto en la membrana presináptica como en la postsináptica, que se encuentran separadas por una hendidura de aproximadamente 200 Å; los sitios de contacto axón-soma son habitualmente múltiples y contienen en la región presináptica vesículas entre 100 y 300 Å de diámetro en forma de discos planos, asegurando con ello el proceso inhibitorio. Existe también otro tipo de contactos sinápticos, por ejemplo: a) el axoaxónico, que ejerce una función moduladora postsináptica, controlando la síntesis y liberación de un NT específico; b) el dendrodendrítico, que forma verdaderos contactos sinápticos de naturaleza recíproca, ya que la comunicación puede establecerse en uno u otro sentido, o c) aquel en el que un solo axón puede influenciar la actividad de varias fibras musculares, al liberar de las varicosidades axonales a todo lo largo de su trayecto moléculas de catecolaminas que sin contar con una placa neuromuscular específica ejercen su función sobre un receptor, siendo inactivadas posteriormente mediante su captura y metabolismo, lo que provoca una modificación lenta y paulatina en las características del tono muscular, por lo que a estos contactos sinápticos se les ha denominado de paso (*en passant*). Con base en los conceptos previamente mencionados, se considera que la organización de la comunicación neuronal sigue los siguientes patrones en términos generales:

Sistema P1 o de vías largas. Interconecta estructuras específicas y bien localizadas dentro y fuera del SNC, como son las vías espinobulbares, las espinocerebelosas, la corticoespinal, la sinergista o incluso los haces de las motoneuronas radicales α , cuyos axones no

se dicotomizan y ejercen su influencia de manera rápida y directa, generalmente mediante EPSP. Sus contactos sinápticos son de tipo I o axodendrítico y liberan ácido glutámico o acetilcolina, los cuales al actuar sobre receptores ionotrópicos incrementan el flujo iónico de Na^+ .

Sistema P2 o de control intrínseco. Está representado por las neuronas de cilindroje corto que nacen y terminan en la misma región del SNC, controlando la actividad de su propia área mediante un fenómeno inhibitorio la mayoría de las veces, aunque también puede ser de naturaleza excitatoria. Tal es el caso de las neuronas de Golgi tipo II o las de Renshaw, que controlan la función de las vías piramidal y sinérgica. Sus NT son el GABA o la glicina, que al interactuar con su receptor ionotrópico, incrementan el flujo de Cl^- y provocan un IPSP. Este sistema recibe la influencia directa del sistema P1, por lo que también puede provocar EPSP, pero en este caso el NT es la acetilcolina.

Sistema P3 o de modulación. Se trata de neuronas con cilindrojes más largos que se originan en cúmulos neuronales en las regiones subcorticales y que influyen a otras regiones relativamente cercanas del cerebro o del tallo cerebral. Tal es el caso de las neuronas cordones en la médula espinal, que al recibir información de los núcleos motores en las astas anteriores, ascienden terminando en los segmentos superiores en forma homolateral, heterolateral o dímera, provocando en la mayoría de los casos una respuesta inhibitoria (neuronas de Cooper y Sherrington), aunque puede ser también de naturaleza excitatoria, como la vía de células musgosas en el giro dentado del hipocampo.

Sistema P4 o de coexistencia. Son complejos neuronales en cuyas terminales interactúan NT o neuromoduladores de distinta especie, ya sea porque están siendo liberados por una misma terminal o bien porque dentro de esa misma terminal coincide la presencia de receptores específicos para dos sustancias inductoras diferentes, desencadenando una respuesta fisiológica que depende de la actividad de ambas sustancias y no de la acción de una de ellas en forma aislada. De hecho, la coexistencia dentro de la misma neurona de péptidos opioides con otros neuromoduladores con los que son coliberados implica que los opioides pueden participar en la transmisión sináptica no solo como transmisores primarios, sino como cotransmisores que comparten el dominio receptor de otro transmisor primario o bien que lo modifican mediante su interacción alostérica, generando una respuesta distinta a la que se obtendría mediante la acción aislada del transmisor primario.

El control de la actividad sináptica

Los fenómenos que influyen en el proceso de neurotransmisión en la estructura sináptica, y que como resultado controlan su actividad, abarcan desde las propiedades eléctricas del estímulo que se aproxima y alcanza el pie neuronal, hasta el momento y disposición en que se encuentra la membrana de la neurona postsináptica para recibir y retransmitir o procesar el estímulo, generando una respuesta muy específica para cada una de las señales. Por ejemplo, cuando el NT se acopla a un receptor asociado a un túbulo iónico (ionotrópico), produce un PSP rápido y de corta duración (20 ms), pero cuando se acopla a un receptor cuya actividad es mediada por un sistema de proteínas reguladoras (metabotrópico), como sucede con el sistema de proteínas G, el PSP es más lento y de larga duración. Por otro lado, la dinámica de las vesículas sinápticas y los mecanismos de captura por parte de las células gliales y de recaptura por parte de la neurona encargada de la liberación del NT juegan un papel determinante en las características con las que el

impulso es transmitido entre una neurona y otra, modificando las propiedades e, incluso, el significado de la señal.

Respuesta ionotrópica

Cuando el PSP depende de la actividad de un receptor ionotrópico desencadena despolarizaciones muy superiores al nivel de descarga, asegurando con ello que cada PSP condicione invariablemente una respuesta. De hecho, tanto los túbulos iónicos dependientes del receptor como los dependientes del voltaje se caracterizan porque cuando reciben un estímulo específico o responden del todo o no responden, produciendo cada uno de ellos un flujo que en términos generales es muy pequeño, pero que contribuye, en asociación con la participación del flujo a través de otros túbulos, con el desarrollo del potencial postsináptico. Esto implica que cuando el número de túbulos excitados aumenta, se incrementa la probabilidad de desencadenar un PSP de manera proporcional a la suma de las corrientes que fluyen a través de cada uno de los túbulos excitados. Por otro lado, el tiempo que dura abierto cada túbulo iónico varía y depende, entre otros fenómenos, del tipo y número de estímulos que su estructura haya recibido. Además, por cada estímulo excitatorio los túbulos del Na^+ presentan una conductancia de entre 8 y 18 pS, los del K^+ entre 4 y 20 pS y los del Ca^{++} entre 1 y 3 pS; si en estas circunstancias a los estímulos excitatorios les sigue de inmediato otros estímulos de la misma naturaleza, puede bajo ciertas circunstancias y no de manera indefinida, prolongarse la apertura del canal, por lo que si esta consideración la aplicamos a la región presináptica, el número de *quanta* que potencialmente pudiera ser liberado en cada evento es muy variable. Como señalábamos con relación a los túbulos iónicos, para un *quantum* ante un estímulo presináptico solo existe la posibilidad de que sea o no sea liberado, considerando que en caso de serlo, el proceso es independiente de que otros *quanta* sean o no sean liberados, por lo que para cada grupo de *quanta*, cada estímulo representa una serie independiente de probabilidades de ser o no ser liberados, dando lugar a una distribución binomial. Con base en lo anterior, *n quanta* pueden ser liberados con una probabilidad *p*, en respuesta a la acción de un estímulo específico, mientras que *q* representa la probabilidad de fracaso, considerando que cuando el estímulo aparece, el número de *quantum* almacenados puede ir de 0 a *n*. La probabilidad *q* de que un estímulo fracase en liberar un *quantum* dado, se calcula restándole a la unidad la probabilidad de éxito *p* ($q = 1 - p$). En esta forma, si contamos con un modelo experimental hipotético que contiene 5 *quantum* ($n = 5$), de los que cada uno tiene una probabilidad del 40% de ser liberado por un estímulo presináptico ($p = 0.4$), la probabilidad de fracaso de cada *quantum* de no ser liberado será de 0.6 ($q = 1 - 0.4$). El número promedio de *quantum* liberados (*m*), en cambio, se calcula multiplicando al número total de *quantum* (*n*) por la probabilidad de éxito *p* ($m = n \times p$) es decir, el número promedio de *quantum* liberado será de 2 ($m = 5 \times 0.4 = 2$).

La probabilidad de que ningún *quantum* sea liberado será de $q^5 = 0.0778$, lo que significa que de cada 100 intentos 7 fracasarán. En cambio, la probabilidad de que con un solo estímulo los 5 *quantum* almacenados sean liberados será de $p^5 = 0.0102$, lo que implica que de cada 100 intentos, en uno se liberarán los 5 *quantum* almacenados.

La probabilidad de que solo un *quantum* sea liberado se calcula mediante la suma de la probabilidad de que solo el primero o solo el segundo o solo el tercero o solo el cuarto o solo el quinto de los *quantum* sean liberados, es decir $5pq^4$ (0.2592).

La probabilidad de que dos de los cinco *quanta* sean liberados es en consecuencia de $5p^2q^3$ (0.1728). La probabilidad de que 3 de los cinco *quanta* sean liberados es de $5p^3q^2$ (0.1152). Por último, la probabilidad de que 4 de los cinco *quanta* sean liberados es de $5p^4q$ (0.0768). La función generadora de la distribución binomial (G) está representada por los coeficientes de la probabilidad relativa de liberar 0, 1, 2, 3, 4 o 5 *quanta* ante un estímulo específico, es decir $G = (p + qz)^n = 0.0778 + 0.2592z + 0.1728z^2 + 0.1152z^3 + 0.0763z^4 + 0.0102z^5$.

Como señalábamos con anterioridad, el voltaje necesario para activar a un túbulo iónico se encuentra en rededor de los 0.3 mV, magnitud que representa una mínima proporción en relación con el voltaje necesario para despertar la liberación de los *quanta* almacenados, por lo que se requiere de la adición de la actividad de varios canales, para poder lograr este proceso. Cuando la concentración de Ca^{++} en el espacio extracelular es normal, el potencial de acción presináptico libera entre 1 y 10 *quanta*, cada uno de los cuales contribuye con 0.5 mV al proceso de despolarización postsináptico, pero cuando se despolariza la membrana presináptica y se activa el influjo de Ca^{++} , la liberación de *quanta* se incrementa 100,000 veces, provocando la liberación de 150 *quanta* en 1 mS. En estas circunstancias la amplitud del potencial sináptico no cambia, pero sí se incrementa el promedio de *quanta* que son liberados como resultado de la despolarización presináptica, de tal forma que mientras mayor sea el influjo de Ca^{++} , mayor será el número de *quanta* liberados. Es decir, en la mayor parte de las sinapsis dentro del SNC, cada potencial de acción libera entre 1 y 10 *quanta*, mientras que en la placa neuromuscular cada potencial de acción libera hasta 150 *quantum*, ya que su área de influencia abarca entre los 2,000 y 6,000 mm^2 y contiene cerca de 300 zonas activas.

En general, los PSP dependientes de la actividad de receptores asociados a túbulos iónicos muestran una relación lineal voltaje-corriente (V-I), de tal manera que el flujo aumenta en proporción directa al voltaje. Sin embargo, existen algunos receptores, como los dependientes del N-metil-d-aspartato (NMDA), que siendo ionotrópicos no siguen esta relación, dado que los iones de Mg^{++} tienden a ocupar la boca externa del túbulo obstruyendo el flujo, aun cuando el ácido glutámico se encuentre acoplado al área receptora; de tal forma que es necesario que la membrana se despolarice desplazando al Mg^{++} de la entrada al túbulo para que el influjo de cationes se inicie. Una vez establecido el influjo iónico, este sigue una relación lineal V-I. Después de que el NT ha sido liberado, habitualmente se acopla con un solo tipo de receptor postsináptico, aunque en ciertas circunstancias puede acoplarse a dos diferentes clases de receptores, como sucede con el ácido glutámico que se activa a los receptores NMDA y los no-NMDA produciendo una respuesta dual en la que el componente no-NMDA es de naturaleza temprana, lineal y dependiente de corrientes de Na^+ ; mientras que el componente NMDA es de naturaleza tardía, no lineal y dependiente de flujos de Cl^- .

Los potenciales presinápticos también pueden desencadenar IPSP al provocar la hiperpolarización de la membrana postsináptica. Este fenómeno puede llevarse a cabo mediante dos mecanismos: a) el potencial presináptico incrementa la conductancia al K^+ en la membrana postsináptica, desplazando el potencial de equilibrio, que para este ion es de -88 mV hasta los -96 mV, hiperpolarizando a la membrana y evitando con ello la conducción eléctrica del estímulo, y b) en las interneuronas inhibitorias y en las motoneuronas espinales, incrementa la conductancia al Cl^- , desplazando el potencial de equilibrio de -70 mV hasta los -79 mV, lo que aleja al potencial de equilibrio del nivel de descarga.

Respuesta metabotrópica

En el caso de los PSP provocados por receptores metabotrópicos, la relación entre el receptor y el túbulo iónico puede llevarse a cabo por medio de una proteína reguladora como el sistema de las proteínas G o bien mediante mensajeros representados por diversas cascadas enzimáticas, por lo que resulta evidente que el potencial aparecerá en forma más tardía y su duración será más prolongada. En este caso, entonces, el acoplamiento entre la sustancia inductora y el receptor produce una modificación metabólica en la neurona que repercute en la permeabilidad de membrana a los iones, incrementándola en muchas de las ocasiones, pero también disminuyéndola para producir una respuesta específica. El cambio conformacional que produce el receptor metabotrópico consiste en términos generales en un proceso de fosforilación de proteínas o bien en la activación de distintos nucleótidos cíclicos, que finalmente ejercerán su función también, mediante la fosforilación de distintas proteínas. De hecho, más adelante cuando se aborden los capítulos 13 y 14 de esta obra, en donde se integran muchos de los procesos neuronales, se hará hincapié en la importancia de los mecanismos de fosforilación y autofosforilación, y se describirán los procesos en los que la fosforilación de un túbulo iónico en vez de incrementar el flujo lo inhibe, como sucede con los túbulos K_S y K_A del K^+ , prolongando la duración del potencial de acción y con ello facilitando otro tipo de intercambio iónico o de actividad metabólica dependientes del estímulo original. De tal forma que en este caso la duración de todo el proceso depende de una serie de variables distintas a las que intervienen en la producción del PSP del receptor ionotrópico. Por ejemplo, en la producción del PSP del receptor metabotrópico intervienen proteínas reguladoras, la síntesis y migración proteica, los procesos de fosforilación, de autofosforilación y la síntesis de nucleótidos cíclicos, así como los mecanismos de contrarregulación del fenómeno, como son el catabolismo y recambio de las proteínas, y la desfosforilación de los substratos fosforilados durante el fenómeno.

Para alcanzar la reobase y poder continuar con la transmisión e integración del estímulo, tanto los PSP que resultan de una respuesta ionotrópica como los que resultan de una metabotrópica sufren un proceso de reclutamiento que puede ser de naturaleza temporal o espacial. En el caso de la sumación temporal, los estímulos que proceden de una misma neurona presináptica no alcanzan el nivel de descarga, ya que la magnitud de su reobase es muy pequeña, pero si la neurona presináptica incrementa su frecuencia de descarga, llega un momento en que los intervalos interestímulo son lo suficientemente cortos como para permitir la adición de la energía que aporta cada uno de ellos, logrando entonces la reobase requerida y con ello el nivel de descarga que permite la propagación del estímulo. En la adición espacial, en cambio, los estímulos proceden de distintas neuronas presinápticas de manera prácticamente simultánea, asociándose y provocando como resultado una descarga al lograr la reobase requerida. Mediante el mecanismo de reclutamiento se fundamentará (más adelante, en el capítulo 14) la potenciación a largo plazo y su relación con los mecanismos de cooperatividad, asociatividad y selectividad.

Dinámica de las vesículas sinápticas

La formación de una vesícula sináptica, su asociación con la membrana presináptica mediante la sinapsina I, su fusión posterior con la liberación del NT específico y su

reincorporación con la membrana presináptica, requiere de una dinámica específica y de una métrica y de un ritmo que le confieren las diferentes señales transmitidas, produciendo las claves que serán descodificadas e interpretadas a nivel periférico, en el tallo cerebral y por debajo de y en las diferentes capas de la corteza cerebral, procesando en esta forma la información que se ha obtenido del medio en el que se encuentra inmerso el sistema nervioso, generando una respuesta intrínseca que puede o no llevar a una actividad de naturaleza motora.

Tal y como se discutió en la comunicación electrotónica, la formación de un poro de fusión produce una conductancia de unos 200 pS, lo que corresponde a un diámetro de la boca del túbulo de unos 2 nm y que se incrementa en unos cuantos milisegundos a 7 nm. Este fenómeno, desde un punto de vista eléctrico, permite que la estructura del poro de fusión, cuya resistencia es muy elevada y su capacitancia muy baja dado el diámetro de su estructura, adquiera las propiedades de capacitancia de la membrana citoplasmática; de tal forma que si se considera que la cara interna de la membrana de la vesícula es más negativa que la cara interna de la membrana citoplasmática, cuando se forma el poro de fusión se produce un flujo transitorio de la vesícula al protoplasma por un lado y por el otro, se incrementa su capacitancia. De hecho, el poro puede parpadear varias veces, desplazándose desde su posición de semiabierto a cerrado, antes de alcanzar aperturas hasta de 50 nm. Ante este fenómeno, la membrana se restituye de una manera similar al fenómeno que presentan las células epiteliales, de origen ectodérmico también; de tal forma que las vesículas son recicladas mediante un mecanismo de endocitosis, formando endosomas cada 30 a 60 segundos, asegurando que el contacto sináptico no carezca de vesículas en un momento dado.

Al parecer, la organización de las vesículas en los sitios activos de la sinapsis depende de la activación de *Ras*, gen que desencadena a su vez la activación de Erk1/Erk2 MAP-quinasas y de Rab. Se trata de un importante regulador que cuando se une a difosfato de guanosina (GDP) se inactiva y cuando se une a GTP se activa promoviendo a su vez la función de una MAP-quinasa *Erk*, como se detalló en el capítulo 8 de esta obra. Para que esto se lleve a cabo en condiciones normales, es necesario que los denominados factores de intercambio de nucleótidos se transloquen del citoplasma a la membrana. De tal manera que en estas circunstancias, los factores de intercambio permiten que el *Ras* libere al GDP, promoviendo su unión con el trifosfato de guanosina (GTP). El *Ras* ejerce actividad de GTPasa hidrolizando al GTP para producir GDP y *P*. El fosfato liberado convierte a la forma activa de *Ras* en su forma inactiva. Rab3A y Rab3C por otro lado, se encuentran unidos en función covalente a carbonos hidrofóbicos de la membrana de las vesículas sinápticas, los cuales al ser activados por *Ras*-GTP promueven la acumulación de las vesículas en los sitios activos.

Sin embargo, la fijación de las vesículas a la membrana presináptica se lleva a cabo gracias a la intervención de la sinapsina I, proteína cuyas características estructurales ya fueron descritas en el capítulo anterior. Cuando la neurona se encuentra en estado de polarización, la sinapsina I, que es una proteína dependiente del AMPc, fija e inmoviliza a la vesícula sináptica mediante filamentos de actina al citoesqueleto de la membrana presináptica, impidiendo con ello su fusión y, por ende, la liberación del NT. Cuando la neurona pasa del estado de polarización al de despolarización, se produce influjo iónico de Ca^{++} y se activa una adenilatociclasa formando AMPc, fenómeno que activa por un lado a una PK-CaM y por el otro, a una PK-AMPc respectivamente. Tanto la PK-CaM como

la PK-AMPC fosforilan a la sinapsina I, soltando a la vesícula del filamento de actina, lo que la deja en posibilidad de fusionarse y consecuentemente de liberar al NT.

La fusión de las vesículas, en cambio, requiere de la interacción de las isoformas de la proteína de anclaje del factor soluble sensible a la N-etilmaleimida (SNAP) con el dominio hidrofóbico de sus receptores (SNARE) o con algunas otras proteínas de adhesión en función SNAP-SNARE-SNAP, como se describe con mayor detalle en el capítulo 14. En términos generales, el factor soluble sensible a la N-etilmaleimida activa a las SNAP sobre la superficie de la membrana de las vesículas sinápticas, promoviendo su unión con los SNARE en ausencia de Ca^{++} , ya que en presencia de este ion la sinaptotagmina captura a los SNARE que se encuentran en el medio, impidiendo su unión con las membranas. La sinaptotagmina (p65) es una proteína de la membrana de las vesículas sinápticas que contiene dos dominios carboxiterminales que unen a fosfolípidos, cuya función estriba en evitar la exocitosis en ausencia de Ca^{++} , aunque también puede intervenir en el proceso de endocitosis, ya que al formarse cisternas por exceso de membrana, la sinaptotagmina sirve como aceptor del adaptador de la proteína clatrina, la cual forma una malla que termina por cortar el cuello de la vesícula mediante la activación de una dinamina dependiente de la trifosfatasa de guanosina.

Captura y recaptura del neurotransmisor

La remoción del NT una vez liberado al espacio intersináptico ejerce una influencia determinante en la comunicación entre una neurona y otra, ya que la persistencia o la rápida eliminación de la sustancia liberada en el medio puede provocar efectos tales como el prolongar la respuesta de la neurona postsináptica o desensibilizarla o, incluso, sensibilizarla a su agonista específico o bien atenuar la señal en cuanto a tiempo y magnitud, como se describió en el capítulo 8 sobre receptores y comunicación intraneuronal. Este fenómeno es controlado por el sistema nervioso mediante varios mecanismos como el enzimático, por ejemplo, en el que enzimas específicas disponibles en el medio y de acuerdo a las características reológicas, pH y pK, temperatura absoluta, liofilidad y concentración de la sustancia inductora y de la enzima, pueden o no entrar en contacto con el NT específico a través de los dominios enzimáticos, los que al ejercer su acción disminuirán la disponibilidad del NT en el medio y, por ende, la posibilidad de que la sustancia inductora pueda acoplarse a su receptor postsináptico y continuar con ello la transmisión de la señal, o bien incrementar dentro del mismo espacio la concentración de los productos de degradación de la sustancia inductora, que al ser reconocidos por la neurona liberadora pueden incrementar o disminuir la síntesis de la sustancia de la cual provienen, o al ser capturados por la neurona receptora pueden bloquear la función del NT específico. Otro proceso que interviene en la regulación de la concentración de la sustancia inductora en el medio es el fenómeno de difusión simple, que depende a su vez de la magnitud de la distancia entre los puntos en el espacio por recorrer, de la concentración del NT y de las características reológicas del medio, permitiendo que la sustancia pase del espacio intersináptico al intercelular dejándola a merced de la influencia de otras neuronas o de la glía, cuyos componentes celulares pueden capturarla por medio de mecanismos de transferencia tanto simple como especializada, o bien la misma difusión simple puede también permitir que el NT se desplace del espacio intersticial al intravascular, influenciando la función de otros órganos y sistemas y, desde luego, facilitando su catabolismo y eliminación.

No obstante lo anterior, el mecanismo de mayor utilidad y que mejores beneficios proporciona a la neurona en cuanto a consumo y ahorro bioenergético es el de su recaptura por parte de la neurona presináptica, cuya función estriba, por un lado, en disminuir, atenuar o evitar la acción del NT en la neurona postsináptica y, por el otro, en resguardarlo de la acción de los sistemas enzimáticos para almacenarlo en nuevas vesículas y reutilizarlo en el proceso de neurotransmisión. Este proceso se lleva a cabo por un mecanismo de transferencia especializada que sigue las leyes de Michaelis-Menten en cuanto al proceso de difusión facilitada, en el que resulta imperativa la presencia de una sustancia transportadora que sea soluble en la membrana y que se desplace mediante un fenómeno de difusión a través de ella, que se concentre en lugares específicos donde pueda unirse con la sustancia que va a ser transportada, además de que la conformación del complejo sustancia transportada-transportador sea liposoluble y que esta unión tenga la característica de ser reversible en el lado opuesto al sitio en el que se formó. Esto significa que la tasa de transferencia será proporcional a la diferencia de concentraciones a ambos lados de la membrana. El proceso es mediado entonces por un transportador de naturaleza proteica que se localiza en la membrana del pie neuronal y que posee en general, una constante de Michaelis (K_m) de 25 μM o menos, mostrando una gran afinidad por el sustrato que va a ser transportado. Existen dos grupos de transportadores con sus respectivas isoproteínas, uno encargado del transporte de las aminas biosintéticas, incluyendo a los ésteres de la colina y a las monoaminas, y otro específico para el transporte del ácido glutámico. Este último es mucho más complejo, ya que está constituido por tiras α y β que atraviesan hasta 12 veces la membrana plasmática. Sin embargo, ambos grupos siguen los gradientes electroquímicos que proveen distintos aniones y cationes. En el caso del ácido glutámico, este requiere de un proceso de simporte, en el que por cada molécula de glutamato que con carga negativa es importada, dos cationes de Na^+ atraviesan a la célula con dirección a su interior en intercambio por un ion de K^+ y un ion hidroxílico (HO^-) o de bicarbonato (HCO_3^-), que tienden a abandonar a la célula hacia el espacio intersticial. Este potencial electroquímico permite que la proteína transportadora pueda ejercer su función, aún ante bajas concentraciones de la sustancia por ser transportada. En algunas ocasiones, el proceso puede llevarse a cabo en sentido inverso, antes de que el NT haya sido almacenado con otras moléculas de la misma especie, mediante un mecanismo dependiente de voltaje y no específicamente de Ca^{++} , como sucede con las células amácrinas en la retina, tal y como se detallará en el capítulo 13 de esta obra.

Participación dendrítica

Las características anatómicas de las dendritas explican por sí mismas su elevada resistencia y baja capacitancia, lo que les confiere propiedades muy específicas en la transmisión de la señal, ya que poseen un nivel de descarga propio y pueden procesar estímulos locales rápidamente, condicionando grandes modificaciones en los circuitos que integran. De tal forma que la despolarización que se genera en las dendritas depende de los cambios que la sinapsis ejerce sobre su conductancia, sobre su resistencia de entrada y sobre su capacitancia. Por ejemplo, cuando dos estímulos subumbrales provenientes de distinto origen coinciden casi simultáneamente en una misma terminación dendrítica, el primero de los estímulos en llegar disminuye la resistencia de entrada, de tal manera que al aparecer el segundo de los estímulos encuentra a la membrana con una impedancia disminuida,

permitiendo la transmisión del estímulo; en este caso, la suma aritmética de los dos potenciales no es igual a la magnitud del potencial propagado, ya que se presenta un efecto de oclusión, lo que implica que la conductancia dendrítica no es lineal, mientras que a menor número de estímulos sobre una misma dendrita, más lineal será la respuesta. Estas propiedades desde luego, contribuyen a mantener la conducción ortodrómica.

En el caso de las espinas dendríticas la situación es mucho más estricta, ya que estas, además de ofrecer mucha mayor resistencia de entrada y de poseer una menor capacitancia, son receptoras de un solo estímulo y no de una variedad de estímulos, como sucede con la dendrita, considerando que cuando estas se localizan sobre el árbol dendrítico son receptoras de estímulos de naturaleza excitatoria y cuando se localizan sobre el axón reciben estímulos de naturaleza inhibitoria. Como resultado, la espina dendrítica conduce EPSP más prolongados y con efectos mucho más poderosos y duraderos e involucrados en respuestas aún más rápidas que las que integran los árboles dendríticos. De tal manera que la transmisión del estímulo de la espina a la dendrita provocaría la pérdida de voltaje de este, de no ser por las propiedades de la dendrita que tienden a facilitar su propagación, gracias a que están recibiendo estímulos casi simultáneos a través de distintas espinas. Además, resulta que es solo a lo largo del eje de las espinas dendríticas en donde se localizan los receptores NMDA, por lo que corresponde a estas localizar la señal del Ca^{++} durante la transmisión sináptica, activando un sistema de depuración específico para este ion. Es por ello por lo que actualmente se habla del aparato espinodendrítico, que durante el proceso de despolarización localiza y facilita el influjo de Ca^{++} a través de los receptores NMDA, desencadenando a su vez la liberación intracelular de Ca^{++} a partir del IP_3 , el cual finalmente reactivará a los receptores NMDA del aparato espinodendrítico y a los túbulos iónicos dependientes del voltaje, prolongando en esta forma la señal transmitida por el ácido glutámico.

El árbol dendrítico, en cambio, es extraordinariamente compacto y permite un intercambio iónico muy superior al que puede tener una espina en forma aislada o al que puede ejercer el mismo soma o el axón. Esto significa que las despolarizaciones dendríticas son divididas en múltiples subunidades que atenúan relativamente el estímulo. Además, la conducción del estímulo en una dendrita distal pequeña y más delgada es diferente a la conducción del mismo estímulo por una dendrita proximal más gruesa y prolongada. Por otro lado, el efecto sumatorio de los estímulos se magnifica cuando consideramos que este proviene de la adición de la propagación de los estímulos a través de distintas espinas que lo vierten en varias sinapsis que coinciden en un mismo soma.

Bibliografía

1. Acuna-Goycolea C, van den Pol AN. Neuroendocrine proopiomelanocortin neurons are excited by hypocretin/orexin. *J Neurosci.* 2009;29:1503-13.
2. Akabas MH, Kaufmann C, Archdeacon P, Karlin A. Identification of acetylcholine receptor-channel-lining residues in the entire M2 segment of the α -subunit. *Neuron.* 1994;13:919-27.
3. Alexander SP, Marthie A, Peters JA. Guide to receptors and channels (GRAC), 3rd edition. *Br J Pharmacol.* 2008;153(Suppl 2):S1-209.
4. Armstrong C. The vision of the pore. *Science.* 1998;280(5360):56-7.
5. Armstrong N, Sun Y, Chen GQ, Gouaux E. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainite. *Nature.* 1998;395:913-7.
6. Barbour B, Hausser M. Intersynaptic diffusion of neurotransmitter. *Trends Neurosci.* 1997;20:377-84.
7. Basavarajappa BS. Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. *Protein Pept Lett.* 2007;14:237-46.
8. Bats C, Groc L, Choquet D. The interaction between Stargazin and PSD-95 regulates AMPA receptor surface trafficking. *Neuron.* 2007;53:719-34.

9. Bazant MZ, Squires TM. Induced-charge electrokinetic phenomenon. *Curr Op Coll Inter Sci.* 2010;15:203-13.
10. Beierlein M, Fioravante D, Regehr WG. Differential expression of posttetanic potentiation and retrograde signaling mediate target-dependent short-term synaptic plasticity. *Neuron.* 2007;54:949-59.
11. Benfenati F, Onofri F, Giovedi S. Protein-protein interactions and protein modules in the control of transmitter release. *Phil Trans Roy Soc Lond.* 1999;B354:243-57.
12. Benítez-Bribiesca L, De la Rosa-Alvarez I, Mansilla-Olivares A. Dendritic spine pathology in infants with severe protein-calorie malnutrition. *Pediatrics.* 1999;104(2):1-6.
13. Bennet MV. *Gap* junctions as electrical synapses. *J Neurocytol.* 1997;26:349-66.
14. Best AR, Regehr WG. Serotonin evokes endocannabinoid release and retrogradely suppresses excitatory synapses. *J Neurosci.* 2008;28:6508-15.
15. Beyer EC, Paul DL, Goodenough DA. Connexin43: a protein from rat heart homologous to a *gap* junction protein from liver. *J Cell Biol.* 1987;105:2621-9.
16. Blomeley C, Bracci E. Substance P depolarizes striatal projection neurons and facilitates their glutamatergic inputs. *J Physiol.* 2008;586:2143-55.
17. Bloodgood BL, Sabatini BL. Ca(2+) signaling in dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:345-51.
18. Bocquet N, Prado de Carvalho L, Cartaud J, Neyton J, Le Poupon C, Taly A, et al. A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family. *Nature.* 2007;445:116-9.
19. Bosman LWJ, Konnerth A. Activity-dependent plasticity of developing climbing fiber-Purkinje cell synapses. *Neurosci.* 2009;162:612-23.
20. Branco T, Staras K, Darcy KJ, Goda Y. Local dendritic activity sets release probability at hippocampal synapses. *Neuron.* 2008;59:475-85.
21. Brenowitz SD, Regehr WG. Reliability and heterogeneity of calcium signaling at single presynaptic boutons of cerebellar granule cells. *J Neurosci.* 2007;27:7888-98.
22. Brezina V, Weiss KR. Analysing the functional consequences of neurotransmitter complexity. *Trends Neurosci.* 1997;11:538-43.
23. Cachope R, Mackie K, Triler A, O'Brien J, Pereda AE. Potentiation of electrical and chemical synaptic transmission mediated by endocannabinoids. *Neuron.* 2007;56:1034-47.
24. Calakos N, Scheller RH. Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description. *Physiol Rev.* 1996;76:1-29.
25. Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, et al. Mechanisms of generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*. *Neuron.* 1999;22:147-56.
26. Choe S, Kreuzsch A, Pfaffinger PJ. Towards the three-dimensional structure of voltage-gated potassium channels. *Trends Biochem Sci.* 1999;24:345-9.
27. Choe S. Potassium channel structures. *Nature Rev Neurosci.* 2002;3:115-21.
28. De Camilli P, Jahn R. Pathways to regulated exocytosis in neurons. *Ann Rev Physiol.* 1990;52:625-45.
29. Di Marzo V, Maccarrone M. FAAH and nandamide: is 2-AG really the odd one out? *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:229-401.
30. Di S, Maxson MM, Franco A, Tasker JG. Glucocorticoids regulate glutamate and GABA synapse-specific retrograde transmission via divergent nongenomic signaling pathways. *J Neurosci.* 2009;29:393-401.
31. Duguid IC, Pankratov Y, Moss GW, Smart TG. Somatodendritic releases of glutamate regulates synaptic inhibition in cerebellar Purkinje cells via autocrine mGluR1 activation. *J Neurosci.* 2007;27:12464-74.
32. Edwards FA. Anatomy and electro-physiology of fast central synapses lead to a structural model for long-term-potentiation. *Physiol Rev.* 1995;75:759-87.
33. Fink KB, Gothert M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev.* 2007;59:360-417.
34. Frank CA, Pielage J, Davis GW. A presynaptic homeostatic signaling system composed of the Eph receptor, ephexin, Cdc42, and CaV2.1 calcium channels. *Neuron.* 2009;61:556-69.
35. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur J Neurosci.* 2008;27:2783-802.
36. Geise GM, Cassady HJ, Paul DFR, Logan BE, Hickner MA. Specific ion effects on membrane potential and the permselectivity of ion exchange membranes. *PCCP.* 2014;16:21673-81.
37. Geppert M, Südhof TC. RAB3 and synaptotagmin: the yin and yang of synaptic membrane fusion. *Annu Rev Neurosci.* 1998;21:75-95.
38. Gibson HE, Edwards JG, Page RS, Van Hook MJ, Kauer JA. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons. *Neuron.* 2008;57:746-59.
39. Gilsbach R, Hein L. Presynaptic metabotropic receptors for acetylcholine and adrenaline /noradrenaline. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;184:261-88.
40. Goddard CA, Butts DA, Shatz CJ. Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:6828-33.
41. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. Connexins, connexons, and intracellular communication. *Ann Rev Biochem.* 1996;65:475-502.
42. Gray EG. Axosomatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex. An electron microscope study. *J Anat.* 1959;93:420-33.
43. Greengard P, Benfenati F, Valtorra F. Synapsin I, an active-binding protein regulating synaptic vesicle traffic in the nerve terminal. En: Starjine L, Greengard P, Grillner S, Hokfelt T, Ottoson D, editores. *Molecular and cellular mechanisms of neurotransmitter release.* New York: Raven Press; 1994. pp. 31-45.
44. Greengard P. The neurobiology of low synaptic transmission. *Science.* 2001;294:1024-30.
45. Halassa MM, Fellin T, Haydon PhG. Tripartite synapses: Roles of astrocytic purines in the control of synaptic physiology and behavior. *Neuropharmacol.* 2009;57:343-6.
46. Hanson PI, Heuser JE, Jahn R. Neurotransmitter release: four years of SNARE complexes. *Curr Opin Neurobiol.* 1997;7(3):310-5.
47. Hashimoto K, Yoshida T, Sakimura K, Mishina M, Watanabe M, Kano M. Influence of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation on postnatal development of climbing fiber-Purkinje cell synapses in the cerebellum. *Neurosci.* 2009;162:601-11.
48. Heifets BD, Chevalyere V, Castillo PE. Interneuron activity controls endocannabinoid-mediated presynaptic plasticity through calcineurin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:10250-5.
49. Hilf RJ, Dutzler R. X-ray structure of a prokaryotic pentameric ligand-gated ion channel. *Nature.* 2008;452:375-9.

50. Hilfiker S, Pieribone VA, Czernik AJ, Kao HT, Augustine GJ, Greengard P. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Phil Trans Roy Soc Lond.* 1999;B354:269-79.
51. Hollmann M, Heinemann S. Clone glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1994;17:31-108.
52. Iremonger KJ, Bains JS. Retrograde opioid signaling regulates glutamatergic transmission in the hypothalamus. *J Neurosci.* 2009;29:7349-58.
53. Janssen-Heininger YM, Mossman BT, Heintz NH, Forman HJ, Kalyanaraman B, Finkel T, et al. Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. *Free Radic Biol Med.* 2008;45:1-17.
54. Jessell TM, Kandel ER. Synaptic transmission: a bidirectional and self modifiable from cell-cell communication. *Cell.* 1993;72(Suppl):1-30.
55. Jones SW. Overview of voltage-dependent Ca channels. *J Bioenerg Biomembr.* 1998;30(4):299-312.
56. Kano M, Hashimoto K. Synapse elimination in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19:154-61.
57. Karlin A, Akabas MH. Toward a structural bases for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron.* 1995;15:1231-44.
58. Karlin A. Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nature Rev Neurosci.* 2002;3:102-14.
59. Kennedy C, Todorov LD, Mihaylova-Todorova S, Sneddon P. Release of soluble nucleotidases; a novel mechanism of neurotransmitter inactivation. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18:263-6.
60. Kerchner GA, Nicoll RA. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:813-25.
61. Kim J, Tsien RW. Synapse-specific adaptations to inactivity in hippocampal circuits achieve homeostatic gain control while dampening network reverberation. *Neuron.* 2008;58:925-37.
62. Klein R. Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. *Nat Neurosci.* 2009;12:15-20.
63. Koch U, Magnusson AK. Unconventional GABA release: mechanisms and function. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19(3):305-10.
64. Kodama T, Tsukaichi-Nishida Y, Fukazawa Y, Wakamori M, Miyata M, Molnar E, et al. A CaV2.1 calcium channel mutation rocker reduces the number of postsynaptic AMPA receptors in parallel fiber-Purkinje cell synapses. *Eur J Neurosci.* 2006;24:2993-3007.
65. Koenig JH, Ikeda K. Synaptic vesicles have two distinct recycling pathways. *J Cell Biol.* 1996;135:797-808.
66. Kole MH, Ilsechner SU, Kampa BM, Williams SR, Ruben PC, Stuart GH. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nat Neurosci.* 2008;11:178-86.
67. Konecna A, Heraud JE, Schoderboeck L, Raposo AA, Kieber MA. What are the roles of microRNAs at the mammalian synapse? *Neurosci Lett.* 2009;466(2):63-8.
68. Kristensen MB, Bienten A, Tedesco M, Catalano J. Counter ion transport number and membrane potential in working membrane systems. *J Colloid Interface Sci.* 2017;504:800-13.
69. Kuczewski N, Langlois A, Florentino H, Bonnet S, Marissal T, Diabria D, et al. Spontaneous glutamatergic activity induces a BDNF-dependent potentiation of GABAergic synapses in the newborn rat hippocampus. *J Physiol.* 2008;596:5119-28.
70. Kuczewski N, Porcher C, Ferrand N, Florentino H, Pellegrino C, Kolarow R, et al. Backpropagating action potentials trigger dendritic release of BDNF during spontaneous network activity. *J Neurosci.* 2008;28:7013-23.
71. Kuczewski N, Porcher C, Lessmann V, Medina I, Gaiarsa JL. Activity-dependent dendritic release of BDNF and biological consequences. *Mol Neurobiol.* 2009;39:37-49.
72. Kuhse J, Betz H, Kirsch J. The inhibitory glycine receptor: architecture, synaptic localization, and molecular pathology of a postsynaptic ion channel complex. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5:318-23.
73. Lai KO, Ip NY. Synapse development and plasticity: roles of ephrin/Eph receptor signaling. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19:275-83.
74. Lindau M, Almers W. Structure and function of fusion pores in exocytosis and ectoplasmic membrane fusion. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;7:509-17.
75. MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Lett.* 2003;555:62-65.
76. Magee J, Hoffman D, Colbert C, Johnston D. Electrical and calcium signaling in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Annu Rev Physiol.* 1998;60:327-46.
77. Magnusson AK, Park TJ, Pecka M, Grothe B, Koch U. Retrograde GABA signaling adjusts sound localization by balancing excitation and inhibition in the brainstem. *Neuron.* 2008;59:125-37.
78. Marrion NV. Control of M-current. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:483-504.
79. Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature.* 1991;349:760-5.
80. Masugi-Tokita M, Shigemoto R. High-resolution quantitative visualization of glutamate and GABA receptors at central synapses. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:387-93.
81. Matthews G. Synaptic exocytosis: capacitance measurements. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6(3):358-64.
82. McAllister AK. Dynamic aspects of CNS synapse formation. *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:425-50.
83. Millar NS, Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacol.* 2009;56:237-46.
84. Moss SJ, Smart TG. Constructing inhibitory synapses. *Nature Rev Neurosci.* 2001;2:240-50.
85. Neher E, Sakaba T. Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron.* 2008;59:861-72.
86. Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol Rev.* 1990;70:513-65.
87. Numa S. A molecular view of neurotransmitter receptors and ionic channels. *Harvey Lect.* 1987;83:121-65.
88. O'Brien RJ, Lau LF, Huganir RL. Molecular mechanisms of glutamate receptor clustering at excitatory synapses. *Curr Opin Neurobiol.* 1998;8:364-9.
89. Paoletti P, Vergnani AM, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neurosci.* 2009;158:126-36.
90. Park Y, Kim KT. Short-term plasticity of small synaptic vesicle (SSV) and large dense-core vesicle (LDCV) exocytosis. *Cell Signal.* 2009;21:1465-70.
91. Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Cell.* 2009;32(8):421-31.
92. Peters A, Palay SL. The morphology of synapses. *J Neurocytol.* 1996;25:687-700.

93. Phyllis JW, Smith-Barbour M, O'Regan MH. Changes in extracellular amino acid transmitters and purines during and following ischemias of different durations in the rat cerebral cortex. *Neurochem Int.* 1996;29:115-20.
94. Pieribone VA, Shupliakov O, Brodin L, Hilfiker-Rothenfluh S, Czernik AJ, Greengard P. Distinct pools of synaptic vesicles in neurotransmitter release. *Nature.* 1995;493:7.
95. Pilon L, Wang H, d'Entremont A. Recent advances in continuum modeling of interfacial and transport phenomenon in electric double layer capacitors. *J Electrochem Soc.* 2015;162:A5158-78.
96. Regehr WG, Carey MR, Best AR. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron.* 2009;63:154-70.
97. Rich MM, Wenner P. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2007;30:119-25.
98. Sakmann B. Elementary steps in synaptic transmission revealed by current through single ion channels. *Neuron.* 1992;8:613-29.
99. Santos MS, Li H, Voglmaier SM. Synaptic vesicle protein trafficking at the glutamate synapse. *Neurosci.* 2009;158:189-203.
100. Scannevin RH, Huganir RL. Postsynaptic organization and regulation of excitatory synapses. *Nature Rev Neurosci.* 2000;1:133-41.
101. Schlicker E, Kathmann M. Presynaptic neuropeptide receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;184:409-34.
102. Schulman H, Hyman SE. Intracellular signaling. En: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Squire LR, editores. *Fundamental Neuroscience.* New York: Academic Press; 1998.
103. Shepherd GM, Erulkar SD. Centenary of the synapses from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends Neurosci.* 1997;20:385-92.
104. Shin JH, Kim YS, Linden DJ. Dendritic glutamate release produces autocrine activation of mGluR1 in cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:746-50.
105. Shupliakov O. The synaptic vesicle cluster: a source of endocytic proteins during neurotransmitter release. *Neurosci.* 2009;158:204-10.
106. Sihra TS, Nichols RA. Mechanisms in the regulation of neurotransmitter release from brain nerve terminals current hypothesis. *Neurochem.* 1993;18:37-58.
107. Speese SD, Budnik V. Wnts: up-and-coming at the synapse. *Trends Neurosci.* 2007;30:268-75.
108. Stevens CF. Presynaptic function. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:341-5.
109. Stuart G, Spruston N, Häuser M, editores. *Dendrites.* Oxford y Nueva York: Oxford University Press; 1999.
110. Sun J, Pang ZP, Qin D, Fahim AT, Adachi R, Südhof TC. A dual-Ca²⁺-sensor model for neurotransmitter release in a central synapse. *Nature.* 2007;450:676-82.
111. Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature.* 1998;395(6700):347-53.
112. Takeichi M. The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:11-20.
113. Turrigiano G. Homeostatic signaling: the positive side of negative feedback. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:318-24.
114. Unwin N. Acetylcholine receptor-channel imaged in the open state. *Nature.* 1995;373:37-43.
115. Unwin N. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. *Cell.* 1993;72(Suppl):31-41.
116. Vogels TP, Abbott LF. Gating multiple signals through detailed balance of excitation and inhibition in spiking networks. *Nat Neurosci.* 2009;12:483-91.
117. Wasser CR, Kavalali ET. Leaky synapses: regulation of spontaneous neurotransmission in central synapses. *Neurosci.* 2009;158:177-88.
118. Yuzaki M. New (but old) molecules regulating synapse integrity and plasticity: Cbln1 and the d2 glutamate receptor. *Neurosci.* 2009;162:633-43.

Neurotransmisores

La importancia de los neurotransmisores (NT) tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el periférico está relacionada con su intervención en los mecanismos de recepción y comunicación interneuronal, fenómeno que abarca desde la simple captura y transmisión de un estímulo con la consecuente generación o no de una respuesta a través de una neurona motora que incorpora al proceso la contracción de un músculo, hasta un fenómeno verdaderamente complejo que va desde la captura, recepción y procesamiento de un estímulo, hasta su percepción con el reconocimiento de la información, su almacenamiento y recuerdo, su evaluación, comparación e inferencia y como resultado la estructuración de un pensamiento creativo que conlleva el delicado proceso del razonamiento.

A mediados del siglo pasado se establecieron una serie de conceptos con los que se normaron las características que debería de cumplir una sustancia antes de ser considerada como neurotransmisor, partiendo del hecho de que se trataba de un producto de naturaleza endógena que al estimular a un receptor específico de la membrana postsináptica era capaz de desencadenar una respuesta a la información transmitida entre una neurona presináptica y otra postsináptica o bien entre una neurona presináptica y una célula efectora, tal y como sucede entre el pie neuronal y una fibra muscular estriada. Estas características en general partieron de preceptos farmacológicos que fueron evolucionando conforme se profundizaba en el conocimiento de la denominada teoría general de la unidad inductora-receptora. De tal manera que para la década de 1980 se aceptaba a un neurotransmisor como una sustancia que se sintetizaba dentro de la neurona presináptica y que podía almacenarse dentro de la misma neurona o en vesículas presinápticas y en esta forma ser liberada en el pie neuronal como resultado de un estímulo eléctrico, ejerciendo su función sobre un receptor específico postsináptico mediante la generación de una nueva respuesta eléctrica; considerando que su actividad sería regulada mediante mecanismos relacionados con la misma estructura sináptica, abarcando desde un proceso catabólico producido por enzimas específicas o inespecíficas localizadas en el medio coloidal intersináptico, hasta la intervención de sistemas de transportadores con la capacidad de reconocer y recapturar al NT en la neurona presináptica o de reconocerlo y capturarlos por parte de las células gliales. Es en esta forma como la definición de NT ha evolucionado a partir de un esquema tradicional en el que se le consideraba como una sustancia liberada por un estímulo eléctrico en la terminación neuronal y que al difundir a través del espacio sináptico y alcanzar a un receptor postsináptico generaba una nueva respuesta eléctrica en la célula efectora. Años más tarde, la definición sufrió modificaciones y se llegó a la conclusión de que un NT era una sustancia preformada, almacenada y luego liberada a partir de una neurona mediante un mecanismo de exocitosis dependiente del calcio, pero desencadenado por potenciales invasores de acción capaces de inducir cambios en la excitabilidad y en la función de la neurona adyacente, sin utilizar como transportador al sistema cardiovascular. Todavía hasta hace algunos años el catalogar a una sustancia como NT implicaba que esta debería cumplir con algunas características específicas, como ser sintetizada en una neurona pre o postsináptica con la capacidad de almacenar a su propio producto biosintético y de liberarla mediante un mecanismo propio de control relacionado,

Cuadro 1. Esquematiza la clasificación más utilizada de NT, con fundamento en las características químicas de su estructura y sin considerar a los derivados de las purinas como el trifosfato de adenosina ni el monofosfato de adenosina cíclico, ya que estos son sustancias que intervienen directamente en los mecanismos de descodificación de la señal dentro de la neurona.

I. AMINAS BIOSINTÉTICAS	
1. Ésteres de la Colina:	Acetilcolina (Ach)
2. Monoaminas:	
a) Catecol	Dopamina (DA) Norepinefrina (NE) Epinefrina (EP)
b) Imidazol	Histamina (Hist)
c) Indol	5-hidroxitriptamina (5-HT o Serotonina)
3. Aminoácidos:	Glicina (Gli)
	Ác. aspártico (Asp)
	Ác. glutámico (Glu)
	Ác. γ -aminobutírico (GABA)
II. NEUROTRANSMISORES PEPTÍDICOS	
	Enkefalinas y endomorfinas Neurotensina y neuromedina N Neurotransmisores peptídicos diversos
III. NEUROTRANSMISORES ATÍPICOS	
1. Neuroesteroides	
2. Óxido nítrico (NO)	
3. Eicosanoides	

por un lado, con un receptor capaz de seleccionar, reconocer y recibir la señal específica que la sustancia en cuestión está transmitiendo y, por el otro, con un sistema enzimático que la metabolice e inactive, eliminándola en esta forma del sistema. Sin embargo, no todos los NT o las sustancias que actualmente son consideradas como NT cumplen estos requisitos de manera precisa, por lo que se han clasificado en tres grupos diferentes, el de las aminas biosintéticas, los NT peptídicos y los NT no convencionales.

Finalmente, en los últimos años ha predominado el concepto que califica a un NT como una sustancia producida y liberada por una neurona y que es capaz de influenciar la función de las células adyacentes sin utilizar al tejido hemático como medio de transporte. Esta última definición abarca incluso a los esteroides producidos dentro del tejido cerebral, pero no a aquellos que alcanzan al SNC por la sangre. Existen varias clasificaciones de NT, sin embargo, en el cuadro 1 se esquematiza la más utilizada, ya que se fundamenta en las características químicas de su estructura. En esta clasificación no se han considerado a los derivados de las purinas como el trifosfato de adenosina (ATP) ni el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), ya que se trata de sustancias que intervienen fundamentalmente en la descodificación de la señal dentro de la neurona, como se señaló en el capítulo 8, en el que se expone el tema sobre receptores y comunicación intraneuronal, tal y como se abordará a todo lo largo de la descripción de esta obra.

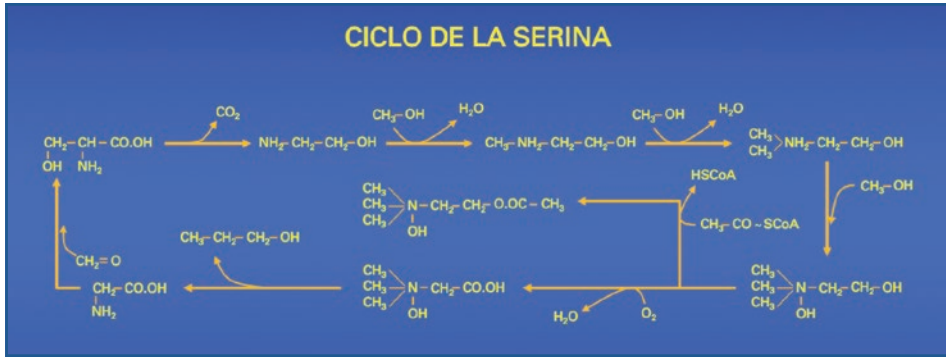


Figura 1. La síntesis de la acetilcolina (ACh) se inicia con la descarboxilación de la serina, produciendo etanolamina o colamina. Con este evento se desencadena toda una serie de reacciones que integran el ciclo metabólico de la serina, dando lugar entre otros productos intermedios, a la trimetilhidroxi-etanolamina, compuesto a partir de la cual se sintetiza, mediante una reacción de cocarboxilación, la ACh.

Aminas biosintéticas

Se trata de los ésteres de la colina, que son compuestos derivados del aminoácido serina o ácido α -amino, β HO-propiónico; de las aminas con grupo catecol (dopamina [DA], norepinefrina [NE] y epinefrina [EP]), con grupo imidazol (histamina [Hist]) y con grupo indol (5-hidroxitriptamina o serotonina [5-HT]); y de los aminoácidos (aa) glicina (Gli), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu) y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Su distribución dentro del SNC varía considerablemente y depende, desde luego, de la función que desempeña el circuito específico al que se encuentra integrada la neurona que lo libera, lo que de ninguna manera implica que las neuronas que forman parte de un mismo conjunto de circuitos encargados de una función específica tengan que sintetizar precisamente el mismo neurotransmisor.

Ésteres de la colina

A partir de la serina o ácido α -amino, β -HO-propiónico deriva uno de los NT más abundantes dentro del SNC y del periférico, la acetilcolina (ACh). Se trata del compuesto que le permitió a Loewi, en 1921, retomar el término que Langley en 1905 había acuñado para referirse a la posible existencia de una «substancia receptora» con la que una substancia inductora tendría que interactuar para dar lugar a una respuesta específica.

La síntesis de la ACh se inicia a partir del metabolismo de la serina, la cual mediante su descarboxilación produce etanolamina o colamina. Con este evento se desencadena toda una serie de reacciones que integran un ciclo metabólico al que se conoce como ciclo de la serina (Fig. 1). Una vez que se ha sintetizado la colamina, se conjuga con alcohol metílico y da lugar a la monometil-etanolamina al liberar una molécula de agua al medio. Por medio de este mismo mecanismo se sintetiza también la dimetil-etanolamina, estructura que sin liberar agua al medio se conjuga con otra molécula de alcohol metílico, ya que la valencia del nitrógeno le permite aceptar a los tres metilos y al hidroxilo que transforma en oxhidrilo, sin separarse de la cadena aminoélfica inicial, dando lugar a la trimetil HO-etanolamina

o colina. Este compuesto posteriormente sigue dos alternativas metabólicas: a) en presencia de acetil-coenzima A (acetil-CoA) se libera CoA y el ácido acético se une en función éster con la trimetil HO-etanolamina formando el acetato de trimetil HO-etanolamina o ACh, y b) mediante un proceso oxidativo, la trimetil HO-etanolamina se deshidrata formando la trimetilglicina o betaína, sustancia extremadamente tóxica cuando se encuentra libre en el sistema reológico sanguíneo, ya que al entrar en contacto con los receptores de la ACh en el miocardio provoca su despolarización y con ello un periodo refractario absoluto indefinido, lo que equivale a un paro cardiocirculatorio. Posteriormente, mediante una triple descarboxilación se produce propanol por un lado y por el otro la glicocola o Gli que, finalmente, al cocarboxilarse con formaldehído cierra el ciclo metabólico al transformarse en serina. La ACh es degradada en el espacio intersináptico por una acetilcolinesterasa (AChE) que es sintetizada y liberada por la neurona presináptica mediante un mecanismo dependiente del Ca^{++} que ha sido demostrado en la sustancia negra y en el cerebelo. Esta enzima provoca la hidrólisis de la molécula, liberando ácido acético por un lado y, por el otro, colina.

Monoaminas

Se trata de compuestos derivados del metabolismo del aminoácido aromático fenilalanina y del metabolismo de los aa heterocíclicos derivados del imidazol (histidina) como la Hist y del indol (triptófano) como la 5-HT.

AMINAS CON GRUPO CATECOL

Se trata de los derivados de la fenilalanina o ácido α -amino, β -fenilpropiónico como la DA, la NE y la EP. De hecho, como resultado de la observación de los efectos que las catecolaminas producen sobre distintas estructuras, Ahlquist en 1948 clasificó al receptor de estos compuestos en alfa y beta. La fenilalanina mediante un proceso oxidativo se transforma en tirosina, la que al oxidarse nuevamente da lugar a la dihidroxi-fenilalanina (DOPA) (Fig. 2). La tirosina puede también, mediante la intervención de una descarboxilasa, formar tiramina, sustancia que se encarga de autorregular esta vía metabólica al contrarrestar la velocidad de reacción enzimática de las oxidasas que le preceden, a medida que se va acumulando. Por otro lado, la DOPA, mediante la intervención de una descarboxilasa libera CO_2 y produce dihidroxi-fenil-etilamina o DA, a la que mediante otra oxidación se le agrega un grupo oxidrilo al segundo carbono de su función etilamina, transformándola en NE. Finalmente, mediante la intervención de una transmetilasa y de la metionina o ácido α -amino, γ -metil-tiol-butírico que participa como donador de metilos, se adhiere un grupo metilo en la función amino de la NE transformándola en EP por un lado y liberando por el otro homocisteína a partir de la metionina. Las catecolaminas se catabolizan mediante dos sistemas enzimáticos, el de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el de la monoaminoxidasa (MAO).

AMINAS CON GRUPO IMIDAZOL

La histidina y la Gli son también aa que pueden ejercer su función directamente sobre receptores postsinápticos. La histidina o ácido α -amino, β -imidazol propiónico, se transforma

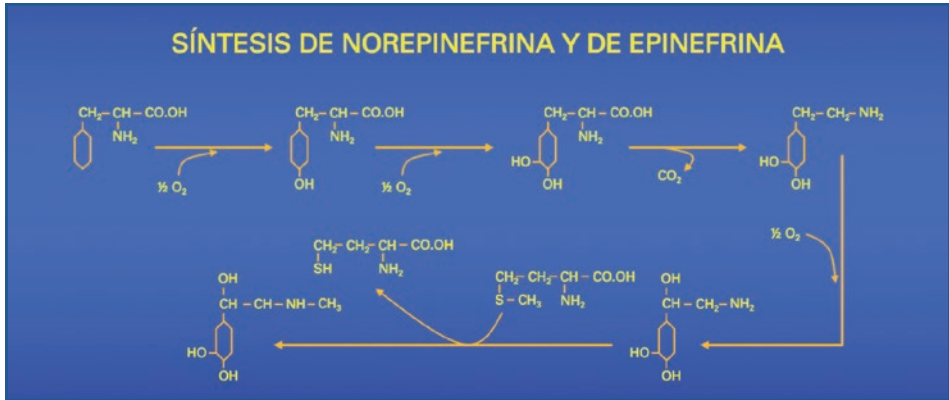


Figura 2. La fenilalanina al oxidarse forma tirosina y posteriormente dihidroxi-fenilalanina (DOPA). A partir de este proceso, la DOPA se constituye como sustrato para la síntesis por un lado de dopamina y por el otro, para la formación de norepinefrina inicialmente y de epinefrina posteriormente.

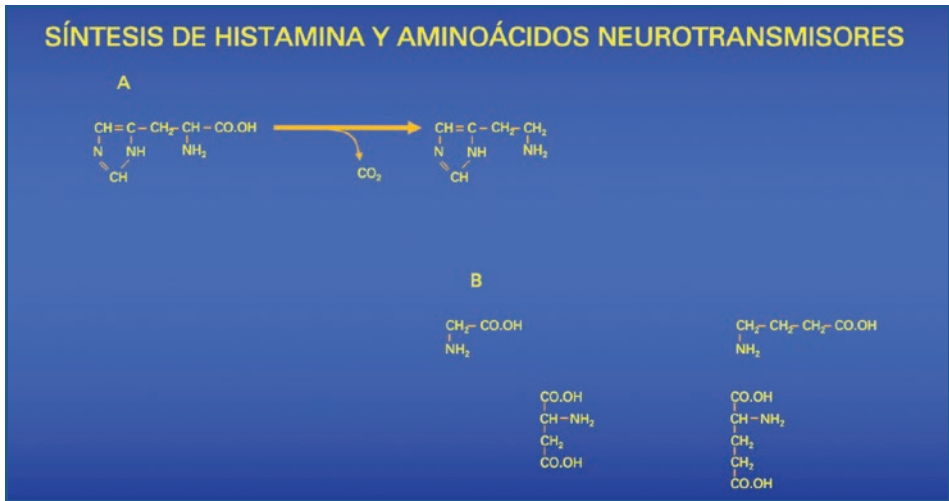


Figura 3. A: la histidina al descarboxilarse forma histamina o imidazol-etilamina, sustancia que además de incrementar la producción de ácido clorhídrico en la mucosa gástrica es un poderoso vasodilatador que interviene también en la neurotransmisión del prurito. **B:** se esquematiza, por un lado, la estructura de la glicina o ácido aminoacético, que interviene como neurotransmisor en los circuitos reverberantes de la médula espinal, la retina y otras estructuras del sistema nervioso central (SNC), y por el otro, la estructura del ácido gamma-aminobutírico, que interviene en procesos de naturaleza inhibitoria a través de corrientes de influxo de Cl^- y los aminoácidos aspártico y glutámico que son de naturaleza excitatoria en las sinapsis del SNC.

mediante una descarboxilasa en Hist o imidazol-etilamina, sustancia que participa en la función de los nervios sensitivos periféricos que se encargan de la transmisión de la sensación de escozor (Fig. 3 A y B). La imidazol-etilamina es eliminada como tal a través de la orina o bien libera etanolamina por un lado y por el otro, al núcleo imidazólico. La Gli en cambio, participa como neurotransmisor en los circuitos reverberantes constituidos por neuronas

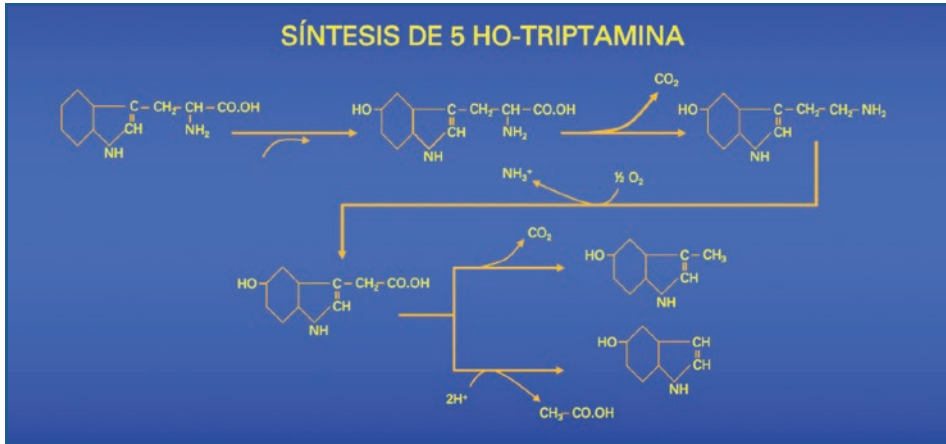


Figura 4. Cuando al triptófano se le incorpora un oxidrilo en la posición 5 de su anillo indólico mediante la intervención de la triptófano-hidroxilasa, forma el ácido α -amino, β -5p HO-indol-propiónico o 5 HO-triptófano, substrato que al ser descarboxilado da lugar a la 5 HO-indol-etilamina o 5 HO-triptamina, también denominada serotonina. Este último producto se cataboliza y elimina en forma de 5 HO-metil-indol o escatol o bien como ácido acético y 5 HO-indol.

de Golgi tipo II en la médula espinal, así como en las neuronas horizontales y amácrinas de la retina, antes de que el impulso alcance el núcleo geniculado lateral. La Gli se desamina fácilmente liberando ácido acético, mediante la intervención de transaminasas inespecíficas.

AMINAS CON GRUPO INDOL

El triptófano o ácido α -amino, β -indol-propiónico, da lugar la formación de uno de los NT cuya importancia deriva de su intervención en funciones tales como la memoria y las emociones. Curiosamente, no obstante lo anterior, de toda la 5-HT que se forma en el organismo solo el 1% se sintetiza en el SNC y el resto lo hace en el sistema nervioso periférico relacionado con la actividad gastrointestinal fundamentalmente, aunque también con la actividad de las células del sistema inmunitario. Precisamente por este motivo hace ya más de 100 años investigadores italianos, casi en forma paralela con Page, al descubrir esta sustancia en la mucosa del tracto digestivo la denominaron «enteramina». Años antes, en la búsqueda de una sustancia que explicara la causa de la hipertensión arterial sistémica, Page, et al. aislaron por primera vez de las plaquetas a un compuesto al que denominaron serotonina; simultáneamente, otro grupo de investigadores en Italia encontraron en la mucosa del tracto gastrointestinal a la sustancia responsable de la contracción del músculo liso y la denominaron enteramina.

Una triptófano-hidroxilasa introduce un oxidrilo en posición 5 del anillo indólico de la molécula, formando el ácido α -amino, β -5p HO-indol-propiónico o 5 HO-triptófano, que es descarboxilado de inmediato, por lo que al perder su función carboxílica forma la 5 HO-indol-etilamina o 5 HO-triptamina o 5-HT (Fig. 4). Después de ejercer su función sobre receptores específicos, una monoaminoxidasa del grupo A (MAO-A) oxida a la 5-HT liberándola de su grupo amino, formando el ácido 5 HO-indol-acético, que puede

seguir dos diferentes caminos catabólicos: a) mediante una descarboxilasa puede formar el 5 HO-metil-indol, también denominado escatol, compuesto extraordinariamente tóxico tanto para el SNC como para el tracto digestivo y el organismo en general, por lo que es de inmediato eliminado por la orina, o b) por medio de una reductasa libera ácido acético y 5 HO-indol, que también es eliminado por la orina.

Aminoácidos

Los ácidos Asp y Glu son dos aa excitatorios alrededor de los que la clínica ha formado un ambiente nebuloso, lleno de anécdotas infundadas que van desde el uso del Glu por vía oral con el objetivo de mejorar la memoria hasta el extremo de considerar al Asp como el responsable directo de lesión neuronal durante la isquemia o durante las crisis convulsivas. En realidad, cuando se administra el Glu por vía oral es sometido a innumerables procesos bioquímicos de entre los que destacan la intervención de descarboxilasas y oxidasas que no le permiten alcanzar la barrera hematoencefálica en forma intacta. Por otro lado, si bien es cierto que el Asp es un NT que se encuentra directamente relacionado con la neurotransmisión durante las crisis epileptógenas y de entre ellas en forma quizá más aparente con las tonicoclónicas, no tiene por qué considerársele como el desencadenante de la lesión neuronal, ya que el proceso fisiopatológico depende de otra serie de mecanismos que fueron estudiados ampliamente por Siesjo y Rothman.

Tanto el Asp o ácido α -amino tetradioico o α -amino aspártico como el Glu o ácido α -amino pentadioico o α -amino glutárico pueden ejercer su función directamente en un receptor postsináptico, interviniendo ambos en esta forma tanto en los procesos de potenciación como de inhibición a largo plazo (Fig. 3B). Sin embargo, el Glu también puede, mediante una descarboxilasa, transformarse en GABA, el cual en términos generales forma parte de los mecanismos de neurotransmisión de circuitos con actividad, fundamentalmente de naturaleza inhibitoria (Fig. 3B).

Neurotransmisores peptídicos

Los péptidos neuroactivos son sintetizados inicialmente en el retículo endoplasmático rugoso por sistemas enzimáticos que fueron previamente descodificados en los polisomas neuronales, para trasladarse posteriormente a las vesículas constituidas por el aparato de Golgi en forma de pre-pro-proteínas, tal y como fue tratado en el capítulo 3 de esta obra. Una vez que su síntesis se ha completado, los sistemas de flujo axonal y los microtúbulos del citoesqueleto permiten su liberación de acuerdo con la transducción que se ha hecho de la señal excitatoria. Estos péptidos provienen de poliproteínas con estructura habitualmente primaria, aunque en ocasiones es secundaria y son sometidos a la acción de enzimas de partición con actividad que generalmente es de naturaleza hidrolítica y que las escinde en sitios muy específicos. Algunas de estas enzimas al ejercer su función sobre aa hidroxilados como la serina (ácido α -amino, β -OH propiónico), cuyo grupo OH sirve de reconocimiento para su acoplamiento con el dominio catalítico de la enzima, son denominadas serinproteasas. Otras enzimas reconocen a residuos de diaminomonoácidos como la lisina en unión peptídica con guanidinomonoácidos como la arginina; es decir, dos aa dibásicos en unión peptídica, escindiéndolos ya sea en la unión que se establece entre ambos aa (Lis-Arg o Arg-Lis) o bien, en la unión peptídica del aminoácido previo (X) y los dos aa dibásicos que siguen,

ya sea la unión Lis-Arg o Arg-Lis, tal y como sucede con el tripsinógeno. Otras enzimas denominadas endopeptidasas como la quimotripsina, reconocen las uniones peptídicas de los aa cíclicos aromáticos (Fen-Tir), de los aa heterocíclicos derivados del imidazol y del indol (His-Trip) o de la unión de cualquiera de ellos con el aminoácido sulfurado esencial metionina; es decir, las uniones Met-Fen o Tir-Met o Met-His o Trp-His o cualquier otra combinación entre estos aa. Las exopeptidasas como la carboxipeptidasa, en cambio, reconocen las porciones carboxiterminales de las poliproteínas, fundamentalmente cuando la porción carboxiterminal está constituida por los aa Fen, Tir, Trip o Leu escindiéndolas en la unión del aminoácido previo (X) y el que constituye la porción carboxiterminal. El grupo de las aminopeptidasas, en cambio, escinde a las poliproteínas del lado aminoterminal en la unión que se establece entre el último y el penúltimo de los aa. Finalmente, existen también dipeptidasas y tripeptidasas que terminan por esculpir al neuropéptido terminal.

Este proceso se lleva a cabo exclusivamente en el cuerpo neuronal dada la participación de los polisomas, en contraste con la síntesis de los NT del grupo de las aminas biosintéticas, que son sintetizadas habitualmente en el pie neuronal. Por otro lado, los péptidos neuroactivos no son sometidos a los mecanismos de recaptura o captura neuronal y en cambio son almacenados en vesículas de centro denso producidas por el aparato de Golgi y siguen el mismo proceso de liberación que el de las vesículas sinápticas, pero en este caso no son recicladas, lo que implica que la célula debe sintetizar nuevas moléculas por un lado y por el otro debe restituir a su membrana incrementando la actividad transcripcional del núcleo. De tal forma que los péptidos neuroactivos y las aminas biosintéticas coexisten y participan de manera conjunta en la función de una misma neurona como sucede con la ACh y el péptido intestinal vasoactivo, los cuales al ser coliberados potencian su actividad mediante mecanismos distintos pero sinérgicos el uno con el otro, o bien lo que sucede con la arginina-vasopresina u hormona antidiurética (AVP) y la síntesis de eicosanoides como la prostaglandina (Pg) E₂, en los que la AVP tiende a promover un incremento en las resistencias vasculares cerebrales y la PgE₂ al actuar sobre el mismo receptor tiende a contrarrestar el efecto mediante un fenómeno tanto de coliberación como de cotransmisión. Otro ejemplo de coexistencia y coliberación sería el de la ACh en asociación con el del gen relacionado con el péptido de la calcitonina (CGRP), NT que coexisten dentro de una misma neurona y que al ser liberados permiten por un lado que el CGRP promueva la actividad de la adenilatociclasa y con ello la síntesis de AMPc en la neurona postsináptica, sensibilizando al receptor de la ACh, amina biosintética que al acoplarse con el área específica de su receptor, promoverá una contracción muscular mucho más enérgica y efectiva mediante un proceso independiente al de la cotransmisión. De tal forma que si una misma neurona puede sintetizar de manera simultánea uno o varios péptidos neuroactivos y una o más aminas biosintéticas mediante un proceso de coexistencia y quizá de coliberación, no necesariamente la coliberación de sus NT ejercerá su función mediante un proceso de cotransmisión. Los NT peptídicos que se abordarán por su importancia y porque actualmente son aceptados como verdaderos NT serán los opioides, la neurotensina (NeT) y un grupo diverso en el que se incluye a la sustancia P (SP) y a la colecistoquinina.

Encefalinas y endomorfinas

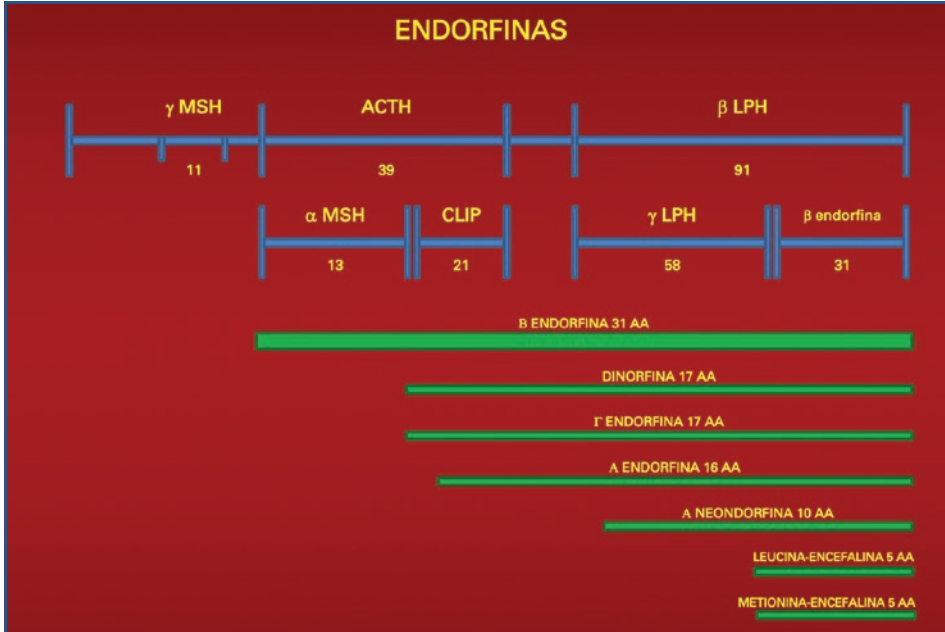
Los denominados opioides endógenos están representados por una serie de diferentes sustancias formadas por cadenas entre 5 y 31 aa, derivadas del metabolismo de

la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y que intervienen en el funcionamiento del organismo promoviendo un efecto similar al de la morfina, además de intervenir en el comportamiento mediante un proceso de neurotransmisión y de neuromodulación. En 1975 Hughes y Kosterlitz descubrieron en el SNC de los seres humanos dos sustancias polipeptídicas constituidas por cinco aa cada una y que ejercían un efecto similar y aún más poderoso al que producía la morfina. Dado que estas sustancias fueron descubiertas en la cabeza, recibieron el término de encefalinas; sin embargo, meses más tarde fueron aislados otros tres extractos hipotalamohipofisarios a los que se denominaron endorfinas o morfina endógenas, por ser sintetizadas dentro del SNC y ejercer un efecto similar al de la morfina. En realidad las células del organismo no expresan receptores para la morfina, sino que forman receptores para las sustancias que el mismo organismo está sintetizando, como es el caso de los derivados de las endorfinas, por lo que la morfina puede y debería ser considerada como un agonista directo de estos receptores.

Una vez que el factor liberador de la corticotropina (CRF_{41}) de 41 aa ha sido liberado, promueve a su vez la síntesis y liberación de la pro-opiomelanocortina (POMC), de 31,000 Da, de cuya fracción aminoterminal deriva la hormona gamma-estimulante de los melanocitos (γ MSH), compuesta de 11 aa y de su fracción carboxiterminal, la ACTH, de 39 aa y la β -hormona lipotrópica (β -LPH), de 91 aa. A su vez, de la ACTH derivan la hormona alfa-estimulante de los melanocitos (α MSH), de 13 aa, y el péptido del lóbulo intermedio corticotrópico-símil (CLIP), de 21 aa; mientras que de la β -LPH derivan la hormona γ -LPH, de 58 aa, y la β -endorfina, de 31 aa. A su vez, de la β -endorfina derivan los péptidos dinorfina, de 17 aa, γ -endorfina de 17 aa también, α -endorfina, de 16 aa, α -neoendorfina, de 10 aa y, finalmente, la leucina-encefalina y la metionina-encefalina, de 5 aa cada una (Cuadro 2). De hecho, el metabolismo de los precursores de las encefalinas produce seis moléculas de metionina-encefalina y solo una de leucina-encefalina.

La función que las endorfinas ejercen dentro del SNC depende única y exclusivamente del receptor sobre el cual se encuentran acopladas. En los albores de la investigación en este campo y considerando que el péptido más abundante era la γ endorfina, se aceptaba que la respuesta a su acción dependía de la actividad de los receptores γ . Actualmente y con la evolución de las técnicas en investigación, se considera que la actividad de las endorfinas, péptidos de cadenas de más de 10 aa, depende de las características estructurales de los primeros 5 aa, por lo que la clasificación de sus receptores se basa en la respuesta que la leucina-encefalina y la metionina-encefalina producen sobre sus receptores específicos. En términos generales se ha observado que la función de estos receptores al acoplarse con su agonista específico es la siguiente:

- Receptores δ . Su agonista directo es la leucina-encefalina y su agonista parcial es la metionina-encefalina. La función de este receptor consiste en regular la actividad de los receptores $\mu 1$ y $\mu 2$.
- Receptores ϵ . Su agonista directo es la leucina-encefalina y su agonista parcial la metionina-encefalina. Su función consiste en la relajación del músculo liso, además de la inhibición del proceso de liberación de NE.
- Receptores κ . Sus agonistas directos, además de las endorfinas, son la dinorfina, la nalorfina, la nalbufina, la pentazocina, el butorfanol y la buprenorfina; mientras que sus agonistas parciales son la meperidina, el fentanilo, el alfentanilo y el sufentanilo. Su estimulación provoca miosis, analgesia, sedación y depresión respiratoria.



Cuadro 2. Una vez que el factor liberador de la corticotropina se ha formado, promueve la síntesis y liberación de la pro-opiomelanocortina (POMC), de la que derivan una gran variedad de hormonas polipeptídicas que dan como resultado final de su metabolismo la formación de endorfinas, entre las que destaca las producción de seis moléculas de metionina-encefalina y de una sola molécula de leucina-encefalina por cada molécula de POMC. ACTH: hormona adrenocorticotropa; CLIP: péptido del lóbulo intermedio corticotrópico-símil; LPH: hormona lipotrópica; MSH: hormona estimulante de los melanocitos.

- Receptores $\mu 1$. Sus agonistas directos son la endorfinas y la morfina, mientras que su agonista parcial es la pentazocina. Su activación produce analgesia supraespinal.
- Receptores $\mu 2$. Sus agonistas directos son la meperidina, el fentanilo, el alfentanilo y el sufentanilo; mientras que sus agonistas parciales son las endorfinas, la dinorfina, la nalorfina, la nalbufina, la pentazocina, el butorfanol y buprenorfina. Al activarse dan lugar a analgesia espinal, desencadenan depresión respiratoria y cardiovascular y producen además dependencia física y euforia e inhiben la motilidad intestinal.
- Receptores $O 1$. Sus agonistas directos son las endorfinas y la morfina, mientras que su agonista parcial es la pentazocina. Su función está relacionada con la producción de euforia y alucinaciones.
- Receptores $O 2$. Sus agonistas directos son las endorfinas y la morfina, y su agonista parcial, en cambio, es la pentazocina. Su estimulación despierta taquicardia y taquipnea.
- Receptores σ . Sus agonistas directos son las endorfinas, la pentazocina y la ketamina, mientras que su agonista parcial es la morfina. Su activación produce euforia, hipertonía, taquicardia y taquipnea.
- Receptores $\nu 1$. Sus agonistas directos son la meperidina, el fentanilo, el alfentanilo y el sufentanilo. Sus agonistas parciales son las endorfinas, la dinorfina, la nalorfina, la

pentazocina, el butorfanol y la buprenorfina. Su estimulación desencadena analgesia y miosis, así como depresión respiratoria y cardiovascular.

- Receptores $\nu 2$. Su agonista directo es la leucina-encefalina y su agonista parcial la metionina-encefalina. Su activación produce inhibición en los mecanismos de pérdida de calor, por lo que contribuye a la producción de hipertermia.
- Receptores $\nu 3$. Su agonista directo es la metionina-encefalina y su agonista parcial la leucina-encefalina. Su estimulación activa a los mecanismos de pérdida de calor, por lo que produce hipotermia.
- Receptores $\nu 4$. Sus agonistas directos son las endorfinas y la morfina, mientras que su agonista parcial es la pentazocina. Su función estriba en regular la actividad de los receptores $\nu 1$, 2 y 3.

Además, las endorfinas en general incrementan la liberación de la hormona de crecimiento, de la prolactina y de la AVP, y disminuyen la liberación de la ACTH, del cortisol, de la hormona luteinizante y de la hormona foliculoestimulante; y todo esto lo logran mediante la influencia que ejercen sobre la actividad de los péptidos de liberación hipotalámica.

En 1997 Zadina y su grupo descubrieron e identificaron en la corteza cerebral de bovinos y humanos un neuropéptido con una gran potencia biológica, cuyos últimos cuatro aa diferían de la estructura de la leucina-encefalina y de la metionina-encefalina, que contienen la secuencia invariable Tir-Gli-Gli-Phe y una Leu o una Met aminoterminal, según el caso. El péptido que originalmente descubrieron fue la endomorfin-1 (Tir-Pro-Trp-Phe-NH₂) y posteriormente la endomorfin-2 (Tir-Pro-Phe-Phe-NH₂), que mostraban una afinidad 4,000 veces superior por los receptores μ que por los receptores δ y 15,000 veces superior por los receptores μ que por los receptores κ . Como se puede observar, su estructura es distinta a la de los tradicionales opioides, pero poseen dos residuos de aa considerados como farmacofóricos por contener la tirosina, a los grupos amino y fenólico y la fenilalanina, a un anillo aromático, los cuales son indispensables para su reconocimiento por parte del receptor μ de los opioides; por otro lado, también poseen a un aa espaciador, la prolina, que une a los residuos farmacofóricos, además de que los aa Tir¹ y Trp³ se encuentran en contraposición con relación a la Pro², considerando que la unión Tir-Pro tiene una conformación bioactiva cis. Las endomorfinas se encuentran distribuidas en todo el SNC, sobre todo en la *estria terminalis*, en la sustancia gris periacueductal, en el *locus coeruleus*, en el tracto del haz solitario, la corteza, la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, el estriado y las raíces dorsales de la médula espinal, con ciertas diferencias entre la endomorfin-1 y la 2, lo que implica la posibilidad de la existencia de dos diferentes precursores metabólicos. Además, existen reportes de que ambas estructuras son secretadas a la circulación general por las terminaciones nerviosas en la médula espinal.

Los receptores $\mu 1$ y $\mu 2$ de los opioides pertenecen a una superfamilia heterotrimérica relacionada con el nucleótido de guanina y el sistema de proteínas G, que poseen sitios de unión exclusivamente para las endomorfinas; sin embargo, las endomorfinas son capaces de estimular a otro tipo de receptores. Su actividad sobre los receptores μ produce un importante efecto de antinocicepción que es bloqueado en el caso de la endomorfin-2, mediante el uso de naloxonazina, antagonista de los receptores $\mu 1$ o en ambos casos, mediante el uso de β -funaltrexamina, antagonista de los receptores $\mu 2$. Esto implica que el receptor específico para la endomorfin-2 es el $\mu 1$ y que el receptor $\mu 2$ captura la señal de ambas endomorfinas. Como ya fue señalado con anterioridad, los receptores $\mu 1$ provocan

analgésia supraespinal y además, regulan la secreción de ACh y prolactina, mientras que los μ_2 condicionan analgesia espinal, depresión respiratoria y cardiovascular, deprimen la motilidad intestinal y condicionan también dependencia física y euforia. Su catabolismo se inicia con la intervención de las aminopeptidasas M y P, enzimas que escinden a las endomorfina en las uniones peptídicas Pro²-Trp³ y Pro²-Phe³, liberando un aa amino-terminal (N-terminal) y a un tripéptido carboxiterminal (C-terminal); finalmente, una carboxipeptidasa Y hidroliza a la región C-terminal en la unión X³-Phe⁴ liberando aa y grupos amonio al medio. Los productos de degradación primaria de la endomorfinina, la cadena Tyr-Pro-Trp-Phe-OH y la Pro-Trp-Phe-OH, aunque presentan todavía una baja afinidad por el receptor μ_2 , no activan a las proteínas G, por lo que no ejercen actividad antinociceptiva alguna.

La endomorfinina-2 ejerce un efecto regulatorio sobre la nocicepción al hiperpolarizar a la membrana de las neuronas de las astas posteriores de la médula espinal, deprimiendo la excitabilidad postsináptica de los receptores μ de los opiáceos y limitando la liberación de neurotransmisores excitatorios como el Glu, la SP, el GABA, la Gli y el CGRP mediante la activación de los autorreceptores presinápticos de los receptores μ de los opiáceos. Aunque la antinocicepción mediada por morfina se atenúa con el uso de bloqueadores de los receptores tanto α_2 como los serotoninérgicos (5-HT), en la antinocicepción mediada por las endomorfina es más importante la vía adrenérgica que la serotoninérgica. Sin embargo, es posible lograr un poderoso efecto antinociceptivo mediante la estimulación directa de los receptores μ de los opioides, sin la participación de la NE y/o de la 5-HT. De la misma manera, la antinocicepción supraespinal inducida por la endomorfinina-2 depende también de componentes adicionales como la liberación de dinorfina (1-17) que actúa sobre los receptores κ y de metionina-encefalina que actúa sobre los receptores δ_2 de los opioides. Por otro lado, las endomorfina inducen el desarrollo de tolerancia más rápidamente que la morfina por diversos factores como son las diferencias entre la vida media (V_m) de los distintos opioides o bien por las diferencias en la selectividad que presentan los receptores μ de los opioides por las endomorfina o la morfina; factores que aunque no se acepte en la literatura, están relacionados con los mecanismos de endocitosis y tráfico de los receptores μ de los opioides y, por ende, con la producción de desensibilización, resensibilización e internalización. Esta desensibilización es cruzada, ya que la tolerancia inducida a la endomorfinina-2 induce un estado parcial de tolerancia a la endomorfinina-1; aunque algunos estudios niegan el fenómeno, arguyendo que la endomorfinina-2 ejerce este efecto mediante un subtipo distinto de receptor μ de los opioides. También se presenta dependencia física y adicción a las endomorfina, la que se observa con el síndrome de retiro de los fármacos o con el uso de antagonistas directos, probablemente como resultado de un efecto mediado directamente por la actividad de los receptores μ .

La activación de los receptores μ también estimula la actividad locomotora al incrementar la liberación de DA en las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas y mesolímbicas; sin embargo, la endomorfinina-1 puede provocar discinesia orofacial, probablemente por un fenómeno de desensibilización en las áreas dopaminérgicas. La liberación de DA desencadenada por los receptores μ mediante la activación de los circuitos GABAérgicos o glutamatérgicos produce el fenómeno de sensibilización del comportamiento, que se refiere al aumento de la estimulación motora provocada por el uso de alguna droga. El eje hipotalamohipofisario curiosamente es estimulado en vez de ser inhibido, ya que la activación de los receptores μ produce, por un lado, estrés inducido por anestesia en la sustancia gris periacueductal

liberando CRF₄₁ y, por el otro, activa la síntesis de óxido nítrico (ON), NT que además de producir vasodilatación, estimulan la activación del eje, por lo que la activación de estos mismos receptores tiene también un efecto antidepressivo y orexigénico (incremento del apetito). Por otro lado, las endomorfina 1 y 2 deprimen los mecanismos de potenciación a largo plazo, alterando los procesos de memoria y recuerdo; también desensibilizan a los centros respiratorios al bióxido de carbono, deprimiendo la función respiratoria e inhiben la actividad motora del tracto digestivo. En cuanto a su actividad moduladora sobre los NT, las endomorfina provocan la liberación de DA y de NE, facilitan el efecto analgésico que la NE produce sobre los receptores α_2 y, finalmente, promueven la liberación de 5-HT e inhiben la de la ACh.

Neurotensina

Tanto la NeT como la neuromedina N (NMN) provienen de un mismo precursor de 170 aa que resulta de la transcripción de un solo gen en dos moléculas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Ambos NT se localizan dentro del SNC, en el sistema nervioso periférico y en el tracto digestivo, aunque en diferentes proporciones, ya que las enzimas que procesan a la pro-proteína de la que provienen difieren de acuerdo con el tejido que la expresa. La liberación de estos NT está directamente relacionada con la frecuencia de descarga de las neuronas dopaminérgicas y su liberación depende de la intervención del Ca^{++} . La NeT es inactivada mediante la participación de tres metaloenzimas, la 24.11, la 24.15 y la 24.16, que se encargan de su catabolismo tanto en el SNC como en el tracto digestivo. Dado que la endopeptidasa 24.11 participa también en la hidrólisis de las encefalinas, se denomina encefalinasa y se encarga de escindir a la NeT en las posiciones Pro¹⁰-Tir¹¹ y Tir¹¹-Ile¹² produciendo de una cadena original de 13 aa, un decapeptido inactivo. Posteriormente, la endopeptidasa 24.15 escinde el sitio Arg⁸-Arg⁹ y la endopeptidasa 12.16 actúa en el mismo sitio en el que ejerció su función la encefalinasa, la unión Pro¹⁰-Tir¹¹. La NMN, en cambio, sufre la acción de una aminopeptidasa en la unión Lis¹-Ile² de su región N-terminal. Se han descrito dos diferentes receptores para estos dos NT, el Nt1 y Nt2, cuya actividad está mediada por el sistema de proteínas G. La activación de estos receptores al acoplarse con la NeT produce modificaciones que intervienen en la regulación de la temperatura, la analgesia y el dolor, además de ejercer un efecto regulatorio sobre la liberación de DA. Como se señaló con anterioridad, los péptidos neuroactivos no son recapturados por la neurona presináptica ni capturados por las células de la glía; sin embargo, se ha demostrado que la NeT y la NMN pueden ser internalizadas cuando se encuentran unidas a su receptor mediante un mecanismo dependiente del Ca^{++} y se ha demostrado, además, que la NeT es transportada en forma retrógrada desde la terminal del axón hasta el soma de las neuronas del estriado, sitio en donde al parecer ejerce una cierta función como factor de crecimiento, regulando las proyecciones y contactos neuronales en esta región del encéfalo, fenómeno que permite incrementar la concentración de células que expresan ARNm para la descodificación de una tirosinhidroxilasa. Este hecho involucra al sistema con la producción de 5-HT y, por ende, con la regulación de procesos tales como los mecanismos de facilitación y potenciación a largo plazo, los de inhibición a largo plazo y los procesos de alerta y estado de ánimo del individuo. De la misma manera y en este mismo sentido, la activación de los autorreceptores presinápticos de la DA disminuye por un lado la síntesis y liberación de este NT y por el otro incrementa la liberación de

NeT en las terminaciones axonales de las neuronas dopaminérgicas, lo que proporciona mayor evidencia sobre la participación de la NeT en la integración de los distintos estados de ánimo.

Neuropéptidos diversos

Existe una lista muy larga de distintos péptidos que ejercen una cierta función dentro del SNC; sin embargo, son solo cinco las sustancias en las que se ha demostrado claramente que efectivamente ejercen influencia sobre la actividad de los sistemas neuronales dentro del SNC.

TAQUICININAS

En 1931 se aisló una gran familia de péptidos dentro del SNC que incluía a la SP, pero no fue hasta 1971 en que sus estructuras pudieron ser secuenciadas. El término taquicicina se aplicó a estos péptidos debido al efecto que producían sobre la actividad vascular. Las taquicininas de hecho, incluyen a tres péptidos: la SP, la neurocinina A (NKA) y la neurocinina B (NKB), sustancias que se acoplan a los receptores NK₁, NK₂ y NK₃ con el poder biológico que se describe en forma decreciente a continuación:

- Receptor NK₁: SP seguida de la NKA y posteriormente de la NKB.
- Receptor NK₂: NKA seguida de la NKB y posteriormente de la SP.
- Receptor NK₃: NKB seguida de la NKA y posteriormente de la SP.

Tal y como sucede con muchos de los receptores de los péptidos neuroactivos, los receptores de las taquicininas comparten con casi todos ellos características muy similares, sobre todo en cuanto a que pertenecen a la superfamilia de las proteínas G y dependen de los sistemas del trifosfato de inositol (IP₃) y del diacilglicerol (DG). La síntesis de las taquicininas proviene de tres diferentes pre-pro-taquicininas que son codificadas por tres cadenas de ARNm. La NKA comparte las dos cadenas de ARNm que sintetizan a la SP, mientras que la NKB proviene de una cadena diferente. Estos péptidos juegan un papel muy importante en el desarrollo de fenómenos como el de la percepción del dolor y la activación de los mecanismos de inflamación, angustia, náusea y vómito, así como depresión y ansiedad.

COLECISTOCININA

Tanto la colecistocinina (CCK) como la gastrina pertenecen a una familia que comparte la misma secuencia C-terminal en cuanto a los primeros cinco aa, que representan el dominio biológicamente activo de la molécula. A pesar de que se ha demostrado que participan en la función del SNC las CCK₅₈ y ₂₃, la estructura que predomina dentro del encéfalo es la CCK₈, que está estructurada mediante una cadena N-terminal de dos aa, Asp⁸-Tir⁷ que mediante un grupo sulfato se unen a una cadena C-terminal de seis aa, a través del residuo de Met⁶, como se observa a continuación:



La CCK₈ estimula la función de la CCK-A y la de la CCK-B promoviendo la activación del IP₃ y del DG. La CCK coexiste en los sistemas neuronales con la DA, la SP, la 5-HT y la AVP, potenciando la actividad motora que ejerce la DA. Por otro lado, cuando la CCK se

acopla con los receptores CCK-B promueve la liberación intracelular e incrementa el influjo iónico del Ca^{++} , atenuando el efecto analgésico que desencadena la activación de los receptores μ , los que al hiperpolarizar a la neurona disminuyen el influjo de este ion a través de los túbulos dependientes del voltaje. Por otro lado, la CCK provoca la sensación de plenitud gástrica e inhibe el apetito mediante una acción tanto central a nivel hipotalámico, como periférica activando las vías vagales. También puede producir reacciones de ansiedad y pánico.

NEUROPEPTIDO Y (NPY).-

El neuropéptido Y (NPY) es una cadena peptídica de 16 aa que ejerce su función a través de los receptores Y1, 2, 4, 5 y 6, ya que se desconoce la función del receptor Y3. Al parecer este neuropéptido disminuye la liberación del CRF_{41} , incrementa el apetito, ejerce un efecto ansiolítico, pero altera la memoria y los ritmos circadianos e incrementa las resistencias periféricas.

SOMATOSTATINA

Se trata de un neuropéptido que coexiste en dos formas distintas dentro del SNC, el SRIF_{14} y el SRIF_{28} . Ejercen un efecto inhibitorio al acoplarse con el sistema de proteínas G de los receptores SRIF-1 y SRIF-2 , provocando la apertura de los túbulos iónicos del K^+ . A pesar de que produce un efecto antinociceptivo, desencadena crisis convulsivas mediante un fenómeno de desinhibición, también disminuye la liberación de hormona de crecimiento, aunque prolonga los periodos de sueño REM.

GALANINA

Consiste en una cadena de 29 aa que se acopla con el sistema de proteínas G de los receptores GalR1-3 , de los que los GalR1 y 3 son inhibitorios, ya que promueven la apertura de los túbulos iónicos del K^+ , mientras que el GalR2 es excitatorio y activa al IP_3 incrementando la dinámica del Ca^{++} intracelular. La galanina coexiste con las encefalinas, el NPY, la SP y el GABA y modula la liberación de la ACh. Curiosamente, durante el proceso inflamatorio del SNC se incrementa la expresión de los GalR2 .

Neurotransmisores atípicos

Tal y como se discutió en la introducción a este capítulo, la definición actual de NT se ha modificado considerablemente, gracias a los grandes avances en la investigación y el pensamiento; sin embargo, después de haber abordado los mecanismos de acción tanto de las aminas biosintéticas como de los péptidos neuroactivos se modifica totalmente el panorama, no solo en cuanto a su estructura bioquímica y características farmacocinéticas y farmacodinámicas, sino en cuanto a su lugar y mecanismos de acción. Es por este motivo que a pesar de que con el nuevo criterio con el que se define a un NT las sustancias que serán abordadas cumplen con las características señaladas, se continúa utilizando el término de NT atípicos para referirse a los neuroesteroides, al NO y a los eicosanoides.

Cuadro 3. Los neuroesteroides neuroactivos (NENA) son estéridos que alteran la excitabilidad neuronal al unirse a receptores específicos. Los NENA excitatorios son los derivados de la dehidroepiandrosterona; en cambio, los NENA inhibitorios son metabolitos levógiros de la progesterona y de la desoxicorticosterona, los cuales al inhibir la actividad neuronal postsináptica disminuyen el consumo neuronal de O_2 y nutrientes. Los neuroesteroides neuroinactivos, en cambio, son sintetizados dentro del sistema nervioso central, pero ejercen su función fuera de este tejido.

Neuroesteroides
I. Neuroesteroides neuroactivos
– Excitatorios
– Inhibitorios
II. Neuroesteroides neuroinactivos

Neuroesteroides

El redescubrimiento de los esteroides sintetizados dentro del SNC y las investigaciones que se han realizado respecto a sus mecanismos de acción han permitido proponer a este poderoso grupo de sustancias como protectores de la célula nerviosa. Etienne Baulieu y Paul Robel en 1981 y posteriormente en 1987, acuñaron y propusieron el término de «neuroesteroides» para referirse a sustancias como la pregnenolona, la 20- α HO-pregnenolona y la progesterona, cuya clasificación aparece en el Cuadro 3.

Los neuroesteroides neuroactivos (NENA) son estéridos que rápidamente alteran la excitabilidad neuronal al unirse a sus receptores específicos. Los NENA excitatorios son los derivados de la dehidroepiandrosterona, fármacos capaces incluso de desencadenar crisis convulsivas; en cambio, los NENA inhibitorios son metabolitos levógiros de la progesterona y de la desoxicorticosterona como la alopregnanolona (AP) y la alotetrahidrodesoxicorticosterona (ATHDOCA), los cuales al inhibir la actividad neuronal postsináptica disminuyen el consumo neuronal de O_2 y nutrientes, promoviendo un efecto protector en contra de los procesos de anoxia e isquemia. Los neuroesteroides neuroinactivos (NENI), en cambio, son estéridos sintetizados dentro del SNC, pero cuya actividad se ejerce fuera de este tejido. Todos ellos son sintetizados dentro de las células gliales a partir de sistemas enzimáticos codificados por genes específicos.

Los derivados levógiros de la progesterona (NENA inhibitorios), además de potenciar la afinidad de las benzodiazepinas por los receptores A del ácido gamma-aminobutírico ($GABAR_A$) al incrementar el influjo celular de Cl^- , inhiben la actividad postsináptica dentro del SNC mediante el fenómeno de corto circuito y disparo de potenciales inhibitorios.

Los $GABAR_A$ están constituidos por una proteína heterooligomérica con múltiples homólogos de membrana que se unen para formar tres subunidades, α (1 a 6), β (1 y 2) y γ (1 y 2), conformando una estructura tubular específica para el flujo de Cl^- . Las tres subunidades son afines al GABA y al muscimol, aunque es la subunidad α la más sensible a estos dos fármacos. Las subunidades α y β son afines a los barbitúricos y la subunidad γ a las benzodiazepinas. Los $GABAR_B$, en cambio, son afines al baclofeno, fármaco que regula la conductancia del Ca^{++} y del K^+ . Los agonistas directos de los $GABAR_A$ como el muscimol, por ejemplo, incrementan el influjo de Cl^- , mientras que los antagonistas como la bicuculina desencadenan crisis convulsivas al competir por la subunidad β . La bicuculina y la dehidroepiandrosterona se comportan como agonistas inversos cuando ejercen su acción sobre los receptores $GABAR_A$. La AP y la ATHDOCA al ser agonistas de los $GABAR_A$ promueven el influjo iónico de Cl^- ,

fenómeno que condiciona inhibición de la actividad neuronal postsináptica al provocar: a) la generación de PIPs que hiperpolarizan a la membrana alejándola del nivel de descarga; b) un incremento en la electronegatividad del potencial de equilibrio, lo que obliga a la neurona postsináptica a incrementar su reobase para poder desencadenar una respuesta propagada, y c) un incremento en la conductancia de la membrana postsináptica, lo que reduce la amplitud de los PEPs. En concreto, el fenómeno desencadenado por los metabolitos levógiros de la progesterona (AP y la ATHDOCA) al promover el influjo de Cl⁻ en la neurona presináptica es el de disminuir la excitabilidad a nivel postsináptico y, por ende, bloquear la liberación de los ácidos Glu y Asp, abatiendo el consumo neuronal de oxígeno.

Óxido nítrico

El NO ha sido considerado como un NT reverso o inadecuadamente denominado retrógrado, ya que ante ciertos estímulos es sintetizado por demanda en la neurona postsináptica y aunque no es almacenado en vesículas específicas, su liberación no depende de exocitosis ni su actividad de un receptor presináptico; además, su vida efectiva total es de aproximadamente 6 a 10 s, tiempo suficiente para cruzar el espacio intersináptico, activar a la neurona presináptica y ser transformado mediante el O₂ y el H₂O a nitratos y nitritos. Dado que la estructura de este NT posee un electrón extra, es considerado como un radical libre, químicamente muy reactivo y capaz de producir, al reaccionar con otras estructuras, peroxinitratos, radicales hidroxílicos y dióxido de nitrógeno.

Este NT se sintetiza dentro del SNC en las células endoteliales de los vasos cerebrales, en las células de la microglía, en las neuronas vasodilatadoras no adrenérgicas ni colinérgicas de la arteria cerebral anterior y media, y a nivel de los receptores de N-metil-d-aspartato. Su síntesis es el resultado de la conversión esteroisométrica de la arginina a citrulina mediante la intervención de una sintasa de óxido nítrico (NOS), que es a su vez activada mediante un proceso de fosforilación en diferentes sitios de serina por una proteincinasa (PK) C y una PKII-CaCAM. Existen dos isoformas de NOS, una que es dependiente del complejo Ca⁺⁺-calmodulina (CaCAM) y que se localiza dentro del SNC, en los vasos sanguíneos cerebrales y en las plaquetas; y otra que es inducible por citocinas pero independiente de la CaCAM y que se localiza en macrófagos y células endoteliales. Ambos sistemas enzimáticos presentan sitios de reconocimiento para el mononucleótido y para el dinucleótido de flavina, así como para la PKII-CaCAM y para las PK-AMPC, en especial la PKC-AMPC. De hecho, estos dos sistemas enzimáticos utilizan como cofactor al dinucleótido de nicotinamida y adenina y su actividad aumenta en presencia de tetrahidrobiopterina, ya que la transferencia de electrones juega un papel determinante en la síntesis del NO. Dentro del SNC la NOS se presenta en dos isoformas, una que se localiza dentro de las neuronas piramidales del hipocampo o NOS neuronal, y otra que pertenece a las células endoteliales o NOS endotelial, que también puede expresarse en el hipocampo, y al parecer ambas intervienen en los procesos de potenciación a largo plazo.

Como se afirmó inicialmente, el NO es sintetizado a demanda, difunde rápidamente fuera de la célula postsináptica, atraviesa el espacio interneuronal e interactúa con la terminal presináptica. Su sitio de acción a nivel presináptico es un átomo de Fe localizado en el centro de la enzima encargada de la síntesis del GMPc, aunque puede unirse al centro de hierro sulfurado de otras enzimas, incluyendo las que intervienen en la fosforilación oxidativa, en el ciclo del ácido tricarbóxico y en la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Esta

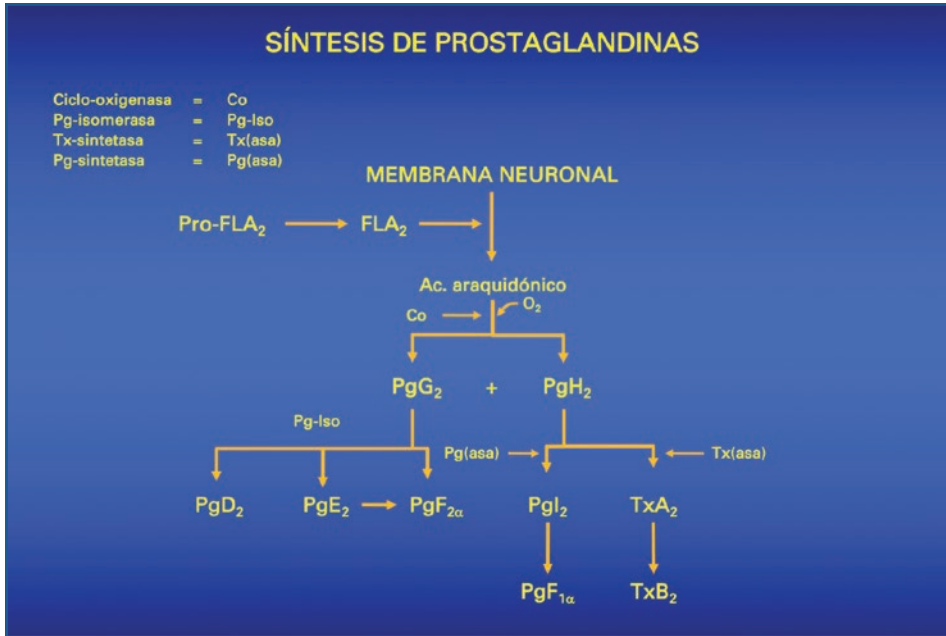


Figura 6. La activación de la pro-fosfolipasa (FL) A₂ en FLA₂ permite la liberación del ácido araquidónico de la membrana celular y lo transforma, mediante una ciclooxigenasa, en dos endoperoxidasas inestables: la PgG₂ y la PgH₂. A partir de estas endoperoxidasas se forman las prostaglandinas (Pg) D₂, E₂ y F_{2α}. La PgE₂ se transforma en PgF_{2α} mediante una isomerasa, mientras que la Pgl₂ se forma a partir de la PgH₂. Por último, el tromboxano (Tx) A₂ deriva de la acción de una tromboxano-sintetasa sobre PgH₂.

interacción cambia las características tridimensionales de la enzima al formarse el complejo NO-Heme, desencadenando la síntesis de GMPc que activa a su vez a una PK-GMPc. Esta PK-GMPc fosforila distintos substratos de la membrana presináptica, permitiendo la liberación de Glu y con ello, la reactivación y prolongación de los procesos de potenciación a largo plazo.

Eicosanoides

Se trata de los derivados del ácido araquidónico, molécula de la que derivan tanto las Pg como los leucotrienos. Esta estructura se encuentra formando parte de todas las membranas protoplasmáticas y de compuestos como el fosfatidilinositol, la fosfatidil-colina y la fosfatidil-etanolamina. Su liberación depende de la actividad de sistemas enzimáticos como la fosfolipasa A₂ (FLA₂), la FLC y otras digliceridocinasas. Si tomamos en consideración que los fosfolípidos constituyen la parte esencial de todas las membranas celulares y que son sustancias ricas en ácidos grasos, substrato específico para la síntesis de las Pg, se puede aceptar entonces que cualquier membrana que se encuentre en contacto con el sistema enzimático específico (pro-fosfolipasa A₂) puede iniciar la síntesis de los eicosanoides.

Las Pg son estructuras lipídicas que no se almacenan dentro de vesículas, sino que son sintetizadas habitualmente en su sitio de acción; aunque ocasionalmente y por su

Vm más prolongada, Pg como la PgI₂, cuya Vm es de 90 s, pueden ejercer su función más allá del sitio en el que fueron sintetizadas. La transformación de pro-FLA₂ en FLA₂ es dependiente del Ca⁺⁺ y los estímulos que la pueden activar son fundamentalmente la presencia de angiotensina-II, bradicininas, AVP y NE (Fig. 6). Una vez en el medio, el ácido araquidónico es transformado por una ciclooxigenasa en dos endoperoxidasas inestables de 72,000 Da cada una, la PgG₂ y la PgH₂, las cuales requieren de la presencia de un grupo HEM como el de la hemoglobina para ejercer su acción catalítica, tomando en consideración que su Vm es de 30 s. A partir de estas endoperoxidasas y por medio de tres prostaglandinisomerasas de entre 60 y 70 kDa se forman las Pg D₂, E₂ y F₂α. Por otro lado, estímulos tales como el incremento en las concentraciones de Na⁺ en el fluido periencefálico, las bradicininas o el GMPc promueven la transformación de la PgE₂ en PgF₂α. La PgI₂ en cambio, se forma a partir de la acción de una sintetasa de 50 kDa del grupo de la citocromo P₄₅₀ sobre la endoperoxidasa PgH₂ y se transforma después de una Vm de 90 s en PgF₁α. Finalmente, el TxA₂ también deriva de otra sintetasa del grupo de la citocromo P₄₅₀, al ejercer su función sobre la PgH₂.

Las Pg se sintetizan dentro del SNC a demanda y su concentración puede sobrepasar los 0.1 µg/gr de tejido cerebral, aunque su Vm es de segundos. La principal función de las Pg D₂, E₂ e I₂ es a nivel vascular, contrarrestando el efecto de vasoconstricción que producen las catecolaminas. Sin embargo, en especial la PgE₂ tiene la característica de ser sintetizada a la par con la liberación de la AVP, hormona que incrementa las resistencias intracerebrales. Ante un cambio de posición de la cabeza, de inmediato se libera AVP con el objeto de mejorar el flujo sanguíneo cerebral, en estas circunstancias la PgE₂ participa contrarrestando y equilibrando el efecto que la AVP ejerce sobre la vasculatura cerebral, proceso que evita el fenómeno de hipotensión ortostática. Por otro lado, la PgE₂ produce depresión, provoca sedación, catatonía y evita la aparición de crisis convulsivas. Al parecer, la asociación entre PgD₂ y PgE₂ contribuye con la dinámica de inducción del sueño.

Bibliografía

1. Acuna-Goycolea C, van den Pol AN. Neuroendocrine proopiomelanocortin neurons are excited by hypocretin/orexin. *J Neurosci.* 2009;29:1503-13.
2. Akk G, Covey DF, Everts AS, Steinbach JH, Zorumski CF, Mennerick S. Mechanisms of steroid interactions with GABA(A) receptors. *Pharmacol Ther.* 2007;116:35-57.
3. Albert GC, Cook CM, Prato FS, Thomas AW. Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neurosci Biobehav Rec.* 2009;33:1042-60.
4. Alexander SP, Marthie A, Peters JA. Guide to receptors and channels (GRAC), 3rd edition. *Br J Pharmacol.* 2008;153(Suppl 2):S1-209.
5. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999;38:1083-152.
6. Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Hormone Res.* 1997;52:1-32.
7. Beierlein M, Fioravante D, Regehr WG. Differential expression of posttetanic potentiation and retrograde signaling mediate target-dependent short-term synaptic plasticity. *Neuron.* 2007;54:949-59.
8. Benarroch EE. Neurosteroids: endogenous modulators of neuronal excitability and plasticity. *Neurol.* 2007;68:945-7.
9. Best AR, Regehr WG. Serotonin evokes endocannabinoid release and retrogradely suppresses excitatory synapses. *J Neurosci.* 2008;28:6508-15.
10. Blomeley C, Bracci E. Substance P depolarizes striatal projection neurons and facilitates their glutamatergic inputs. *J Physiol.* 2008;586:2143-55.
11. Blomeley C, Bracci E. Substance P depolarizes striatal projection neurons and facilitates their glutamatergic inputs. *J Physiol.* 2008;586:2143-55.
12. Bloodgood BL, Sabatini BL. Ca(2+) signaling in dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:345-51.
13. Bocquet N, Prado de Carvalho L, Cartaud J, Neyton J, Le Poupon C, Taly A, et al. A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family. *Nature.* 2007;445:116-9.
14. Bosman LWJ, Konnerth A. Activity-dependent plasticity of developing climbing fiber-Purkinje cell synapses. *Neurosci.* 2009;162:612-23.

15. Branco T, Staras K, Darcy KJ, Goda Y. Local dendritic activity sets release probability at hippocampal synapses. *Neuron*. 2008;59:475-85.
16. Brenowitz SD, Regehr WG. Reliability and heterogeneity of calcium signaling at single presynaptic boutons of cerebellar granule cells. *J Neurosci*. 2007;27:7888-98.
17. Bringmann A, Pannicke T, Biedermann B, Francke M, Iandiev I, Gorsche J, et al. Role of retinal glial cells in neurotransmitter uptake and metabolism. *Neurochem Int*. 2009;54:143-60.
18. Bronk P, Deak F, Wilson MC, Liu X, Sudhof TC, Kavalali ET. Differential effects of SNAP-25 deletion on Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent neurotransmission. *J Neurophysiol*. 2007;98:794-806.
19. Burnashev N. Calcium permeability of glutamate-gated channels in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;6:311-7.
20. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:766-5.
21. Christie JM, Jahr CE. Dendritic NMDA receptors activate axonal calcium channels. *Neuron*. 2008;60:298-307.
22. Colasanti M, Suzuki H. The dual personality of NO. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:249-52.
23. Costa E, Mucchetti I, Supattapone S, Snyder SH. Opioid peptide biosynthesis: enzymatic selectivity and regulatory mechanisms. *FASEB J*. 1987;1:16-21.
24. Darlison MG, Richter D. Multiple genes for neuropeptides and their receptors: co-evolution and physiology. *Trends Neurosci*. 1999;22:81-8.
25. Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth*. 2008;101:48-58.
26. Du F, Huang W, Shi Y, Wang Z, Cheng J. Real-time monitoring of NO release from single cells using carbon fiber microdisk electrodes modified with single-walled carbon nanotubes. *Biosens Bioelectron*. 2008;24:415-21.
27. Duguid IC, Pankratov Y, Moss GW, Smart TG. Somatodendritic releases of glutamate regulates synaptic inhibition in cerebellar Purkinje cells via autocrine mGluR1 activation. *J Neurosci*. 2007;27:12464-74.
28. Ehninger D, Kempermann G. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res*. 2008;331:243-50.
29. Fichna J, do-Rego JC, Kosson P, Schiller PW, Costentin J, Janecka A. Characterization of [³⁵S]GTPγS binding stimulated by endomorphin-2 and morphiceptin analogues in rat thalamus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345:162-8.
30. Fichna J, Gach K, Piestrzeniewicz M, Burgeon E, Poels J, Venden Broeck J, et al. Functional characterization of opioid receptor ligands by acquirin luminescence-based calcium assay. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:1150-4.
31. Fichna J, Janecka A, Costentin J, do Rego JC. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev*. 2007;59:88-123.
32. Fink KB, Gothert M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev*. 2007;59:360-417.
33. Fitzgerald PJ. Neuromodulating mice and men: Are there functional species differences in neurotransmitter concentration? *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:1037-41.
34. Frank CA, Pielage J, Davis GW. A presynaptic homeostatic signaling system composed of the Eph receptor, ephexin, Cdc42, and CaV2.1 calcium channels. *Neuron*. 2009;61:556-69.
35. Freking M, Nicoll RA. Synaptic kinate receptors. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10:342-51.
36. Fujita T, Kumamoto E. Inhibition by endomorphin-1 and endomorphin-2 of excitatory transmission in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience*. 2006;139:1095-105.
37. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur J Neurosci*. 2008;27:2783-802.
38. Gegelashvili G, Schousboe A. High affinity glutamate transporters: regulation of expression and activity. *Mol Pharmacol*. 1997;52:6-15.
39. Glitsch MD. Calcium influx through N-methyl-D-aspartate receptors triggers GABA release at interneuron-Purkinje cell synapse in rat cerebellum. *Neurosci*. 2008;151:403-9.
40. Goyal RK, Chaudhury A. Structure activity relationship of synaptic and junctional neurotransmission. *Auton Neurosci*. 2013;176:11-31.
41. Griffith O, Stuehr D. NO synthases: properties and catalytic mechanisms. *Ann Rev Physiol*. 1995;57:707-36.
42. Gupta A, Wang Y, Markram H. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science*. 2000;287:273-8.
43. Hill R. NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:244-6.
44. Hokfelt T. Neuropeptides – an overview. *Neuropharmacology*. 2000;39:1337-56.
45. Hong H, Sun J, Cai W. Multimodality imaging of nitric oxide and nitric oxide synthases. *Free Rad Biol Med*. 2009;47:684-98.
46. Hui R, Chen T, Li YQ. The reciprocal connections of endomorphin-1 and endomorphin-2 containing neurons between the hypothalamus and nucleus tractus solitarius in the rat. 2006;138:171-81.
47. Iremonger KJ, Bains JS. Retrograde opioid signaling regulates glutamatergic transmission in the hypothalamus. *J Neurosci*. 2009;29:7349-58.
48. Janecka A, Fichna J, Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr Top Med Chem*. 2004;4:1-17.
49. Janecka A, Kruszynski R, Fichna J, Kosson P, Janecki T. Enzymatic degradation studies of endomorphin-2 and its analogs containing N-methylated amino acids. *Peptides*. 2006;27:131-5.
50. Janecka A, Kruszynski R. Conformationally restricted peptides as tools in opioid receptor studies. *Curr Med Chem*. 2005;12:471-81.
51. Jiang M, Yang M, Yin L, Zhang X, Shu Y. Developmental reduction of asynchronous GABA release from neocortical fast-spiking neurons. *Cereb Cortex*. 2015;25:258-70.
52. Jonas P, Bischofberger J, Sandkuhler J. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science*. 1998;281:419-24.
53. Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. Nicotinic receptors in the brain: correlating physiology with function. *Trends Neurosci*. 1999;22:555-62.
54. Kaeser PS, Regehr WG. The readily releasable pool of synaptic vesicles. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;43:63-70.
55. Kanner BI. Sodium-coupled neurotransmitter transport: structure, function and regulation. *J Exp Biol*. 1994;196:237-49.
56. Kano M, Hashimoto K. Synapse elimination in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19:154-61.

57. Kasamatsu K, Chitravanshi VC. Depressor and bradycardic responses to microinjections of endomorphin-2 into the NTS are mediated via ionotropic glutamate receptors. *Am J Physiol.* 2004;287:R715-28.
58. Kerchner GA, Nicoll RA. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:813-25.
59. Kim J, Tsien RW. Synapse-specific adaptations to inactivity in hippocampal circuits achieve homeostatic gain control while dampening network reverberation. *Neuron.* 2008;58:925-37.
60. Klein R. Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. *Nat Neurosci.* 2009;12:15-20.
61. Koch U, Magnusson AK. Unconventional GABA release: mechanisms and function. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19(3):305-10.
62. Kuczewski N, Langlois A, Florentino H, Bonnet S, Marissal T, Diabria D, et al. Spontaneous glutamatergic activity induces a BDNF-dependent potentiation of GABAergic synapses in the newborn rat hippocampus. *J Physiol.* 2008;596:5119-28.
63. Kuczewski N, Porcher C, Ferrand N, Florentino H, Pellegrino C, Kolarow R, et al. Backpropagating action potentials trigger dendritic release of BDNF during spontaneous network activity. *J Neurosci.* 2008;28:7013-23.
64. Kuczewski N, Porcher C, Lessmann V, Medina I, Gaiarsa JL. Activity-dependent dendritic release of BDNF and biological consequences. *Mol Neurobiol.* 2009;39:37-49.
65. Le Merrer J, Cagniard B, Cazala P. Modulation of anxiety by μ -opioid receptors of the lateral septal region in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;83:465-79.
66. Luo F, Bacaj T, Sudhof TC. Synaptotagmin-7 is essential for Ca^{2+} -triggered delayed asynchronous release but not for Ca^{2+} -dependent vesicle priming in retinal ribbon synapses. *J Neurosci.* 2015;35:11024-33.
67. Malinow R, Mainen ZF, Hayashi Y. LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10:352-7.
68. Mansilla OA, Morali BG. Neurosteroides, receptores GABA y proteccion neuronal. *Gac Med Mex* 1997;133(4):367-369.
69. Maximov A, Shin OH, Liu X, Sudhof TC. Synaptotagmin-12, a synaptic vesicle phosphoprotein that modulates spontaneous neurotransmitter release. *J Cell Biol.* 2007;176:113-24.
70. Melcangi RC, Garcia-Segura LM, Menash-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:777-97.
71. Melcangi RC, Menash-Nyagan AG. Neurosteroids: measurement and pathophysiologic relevance. *Neurochem.* 2008;52:503-5.
72. Mitchell EA, Herd MB, Gunn BG, Lambert JJ, Belelli D. Neurosteroid modulation of GABA_A receptors: molecular determinants and significance in health and disease. *Neurochem Int.* 2008;52:588-95.
73. Neher E, Sakaba T. Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron.* 2008;59:861-72.
74. Nicholls DG, Ward MW. Mitochondrial membrane potential and neuronal glutamate excitotoxicity: mortality and millivolts. *Trends Neurosci.* 2000;23:166-74.
75. Nugent FS, Penick EC, Kauer JA. Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature.* 2007;446:1086-90.
76. O'Brien JA, Berger AJ. Cotransmission of GABA and glycine to brain stem motoneurons. *J Neurophysiol.* 1999;82:1638-41.
77. Okutsu H, Watanabe S, Takahashi I, Aono Y, Saigusa T, Koshikawa N, et al. Endomorphin-2 and endomorphin-1 promote the extracellular amount of accumbal dopamine via nonopioid and μ -opioid receptors, respectively. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:375-83.
78. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neurosci.* 2009;158:126-36.
79. Park Y, Kim KT. Short-term plasticity of small synaptic vesicle (SSV) and large dense-core vesicle (LDCV) exocytosis. *Cell Signal.* 2009;21:1465-70.
80. Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease. *Cell.* 2008;133:38-52.
81. Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Cell.* 2009;32(8):421-31.
82. Phillips KG, Hardinham NR, Fox K. Postsynaptic action potentials are required for nitric-oxide-dependent long-term potentiation in CA1 neurons of adult GluR1 knock-out and wild-type mice. *J Neurosci.* 2008;28:14031-41.
83. Regehr WG, Carey MR, Best AR. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron.* 2009;63:154-70.
84. Do Rego JL, Seong JY, Burel D, Leprince J, Luu-The V, Tsutsui K, et al. Neurosteroid biosynthesis: Enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrin.* 2009;30:259-301.
85. Rich MM, Wenner P. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2007;30:119-25.
86. Robel P, Akwa Y, Baulieu EE. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science.* 1995;286:1500-3.
87. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 1999;22:410-6.
88. Santos MS, Li H, Voglmaier SM. Synaptic vesicle protein trafficking at the glutamate synapse. *Neurosci.* 2009;158:189-203.
89. Schlicker E, Kathmann M. Presynaptic neuropeptide receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;184:409-34.
90. Schmidtko A, Tegeder I, Geisslinger G. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing. *Cell.* 2009;32(6):339-46.
91. Shin JH, Kim YS, Linden DJ. Dendritic glutamate release produces autocrine activation of mGluR1 in cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:746-50.
92. Shupliakov O. The synaptic vesicle cluster: a source of endocytic proteins during neurotransmitter release. *Neurosci.* 2009;158:204-10.
93. Silverman MB, Hermes SM, Zadina JE, Aicher SA. μ -opioid receptor is present in dendritic targets of endomorphin-2 axon terminals in the nuclei of the solitary tract. *Neuroscience.* 2005;135:887-96.
94. Stevens CF. Presynaptic function. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:341-5.
95. Sun J, Pang ZP, Qin D, Fahim AT, Adachi R, Sudhof TC. A dual- Ca^{2+} -sensor model for neurotransmitter release in a central synapse. *Nature.* 2007;450:676-82.
96. Szapiro G, Barbour B. Parasympathetic signalling by fast neurotransmitters: The cerebellar cortex. *Neurosci.* 2009;162:644-55.
97. Takeichi M. The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:11-20.
98. Tang AH, Chen H, Li TP, Metzbowler SR, MacGillavry HD, Blanpied TA. A trans-synaptic nanocolumn aligns neurotransmitter release to receptors. *Nature.* 2016;536:210-4.
99. Tseng LF. Recent advances in the research for the μ -opioidergic system—the antinociceptive properties of endomorphin-1 and endomorphin-2 in the mouse. *Jpn J Pharmacol.* 2002;89:216-20.

100. Turecek R, Trusell LO. Presynaptic glycine receptors enhance transmitter release at a mammalian central synapse. *Nature*. 2001;411:587-90.
101. Turrigiano G. Homeostatic signaling: the positive side of negative feedback. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:318-24.
102. Valenzuela CF, Partridge LD, Mameli M, Meyer DA. Modulation of glutamatergic transmission by sulfated steroids: role in fetal alcohol spectrum disorder. *Brain Res Rev*. 2008;57:506-19.
103. van Stegeren AH. The role of noradrenergic system in emotional memory. *Acta Physiol (Amst)*. 2008;127:532-41.
104. Vardjan N, Stenovec M, Jorgacevski J, Kreft M, Zorec R. Subnanometer fusion pores in spontaneous exocytosis of peptidergic vesicles. *J Neurosci*. 2007;27:4737-46.
105. Viard E, Sapru HN. Endomorphin-2 in the medial NTS attenuates the responses of baroreflex activation. *Brain Res*. 2006;1073-1074:365-373.
106. Zarrindast MR, Rostami P, Zarei M, Roohbakhsh A. Intracerebroventricular effects of histaminergic agents on morphine-induced anxiolysis in the elevated plus-maze in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97:276-81.
107. Zenisek D. Vesicle association and exocytosis at ribbon and extraribbon sites in retinal bipolar cell presynaptic terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:4922-7.
108. Zhang H, Torregrossa MM, Jutkiewicz EM, Shi YG, Rice KC, Woods JH, et al. Endogenous opioids regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA through δ and μ -opioid receptors independent of antidepressant-like effects. *Eur J Neurosci*. 2006;23:984-94.
109. Zhang P, Lu H, Peixoto RT, Sabatini BL, Wonfor L, Craig AM. Heparan sulfate organizes neuronal synapses through neuroligin partnerships. *Cell*. 2018;174:1450-64.
110. Zheng K, Scimemi A, Rusakov DA. Receptor actions of synaptically released glutamate: the role of transporters on the scale from nanometers to microns. *Biophys J*. 2008;95:4584-96.
111. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol*. 2009;89(2):134-52.
112. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. 2009;20:223-30.

Túbulos, ductos o canales iónicos

Uno de los mecanismos fundamentales por los que una célula, y en esta caso una neurona, mantiene una relación dinámica con el medio en el cual se encuentra inmersa es el de la agrupación de una serie de átomos con sus respectivas cargas y estructura en grupos de tiras alfa, beta y otro tipo de cadenas secundarias, que parten del interior o del exterior de la membrana, entretejiéndola de afuera hacia adentro o de adentro hacia afuera hasta formar extraordinarias estructuras arquitectónicas que la dotan de un sistema hidráulico, eléctrico y termodinámico tan perfecto que le permite mantenerse en equilibrio o alcanzarlo cuando su integridad se ve amenazada por trastornos del exterior o del interior, o bien utilizarlo como medio de desplazamiento de señales locales o procedentes de sitios lejanos. Esta obra arquitectónica de la naturaleza adquiere la forma de verdaderos tubos, cuyas características fisicoquímicas le permiten seleccionar, rechazar o aceptar a los átomos que por ciertas características cinéticas se han acercado a su boca de uno u otro lado de la membrana, facilitando o impidiendo el libre flujo ya sea del interior al exterior o del exterior al interior, con la participación de un fluido coloidal que al desplazar a las moléculas de agua de esa región facilita la entropía y permite el transporte de los átomos seleccionados. Como se acaba de señalar, no se trata de canales o hendeduras que dejen el flujo expuesto al espacio que le rodea a lo largo de su recorrido, sino de verdaderos tubos o ductos que protegen el contenido en toda su extensión y cuyas dimensiones se establecen en nanómetros. Bajo estas circunstancias, en la exposición de este capítulo se utilizará el término de túbulo o ducto sin descartar, por lo arraigado de la costumbre, el de canal iónico.

De tal forma que estos ductos o túbulos iónicos se encuentran en todas las células y no son una característica especial de las neuronas, ya que además de jugar un papel determinante en la excitabilidad celular, participan en el equilibrio osmótico y en la transducción de la señal. Su activación puede depender de estímulos tales como el de un haz de fotones que incide sobre las neuronas de la retina, hasta la presencia de un movimiento de dimensiones atómicas que provoca la incidencia de una onda sonora sobre la membrana timpánica y que condiciona el desplazamiento de las células ciliadas de la cóclea. Bajo estas circunstancias y con la función que desarrollan, es indispensable que los túbulos cuenten con propiedades como:

- Conductibilidad, con la que forma y dirige flujos de iones a altas velocidades, alcanzando cifras hasta de 10^8 átomos por segundo, que desencadenan modificaciones muy rápidas en el voltaje de la membrana, contribuyendo a procesar la información casi instantáneamente.
- Selectividad, que los transforma en estructuras con funciones muy especializadas en la formación de flujos específicos, disminuyendo su permeabilidad a iones con los que no son compatibles o bien modificándola de acuerdo con el periodo de la polarización en el que se encuentra la membrana, de tal manera que existen ductos específicos para el flujo de cationes o incluso para el de cationes divalentes, o bien para el flujo de aniones.

Cuadro 1. En términos generales, los túbulos o canales iónicos pueden ser dependientes o independientes de compuerta. En el caso de los dependientes de compuerta, se subclasifican de acuerdo con el estímulo que requieren para su activación, por lo que pueden ser regulados por voltaje y se les denomina dependientes del voltaje o bien por la actividad de un receptor, en cuyo caso se denominan dependientes del receptor, o incluso pueden ser sensibles a estímulos mecánicos como la presión o el estiramiento, denominándose dependientes de la mecánica. Por otro lado, los túbulos independientes de compuerta se encargan fundamentalmente de mantener los potenciales electrofisiológico y de equilibrio de la membrana.

Clasificación general de los túbulos iónicos

- | |
|--|
| A. Túbulos dependientes de compuerta |
| 1. Dependientes de voltaje |
| 2. Dependientes de receptores |
| 3. Dependientes de mecanorreceptores |
| B. Túbulos independientes de compuerta |

- Sensibilidad, propiedad que determina las características de los estímulos a los que un túbulo puede responder, por lo que existen túbulos regulados por voltaje en el caso de los ductos dependientes del voltaje, o bien por la actividad de una sustancia inductora como es el caso de los canales dependientes del receptor, o incluso existen túbulos sensibles a estímulos mecánicos como la presión o el estiramiento, como sucede con los túbulos dependientes de la mecánica.

Por otro lado, la célula cuenta también con otro tipo de ductos cuya función es independiente de toda esta serie de mecanismos y no tienen además, que abrir o cerrar compuertas, por lo que se les denomina túbulos independientes de compuerta, y se encargan fundamentalmente de mantener la corriente electrofisiológica y el potencial de equilibrio de la membrana (Cuadro 1). Como se estudiará a lo largo de esta obra, la clasificación que se menciona no es tan precisa, ya que existen túbulos dependientes del receptor que influyen la actividad de los dependientes del voltaje; y evidentemente, los cambios de voltaje y el flujo iónico pueden a su vez desencadenar la activación de los túbulos dependientes del receptor.

Dinámica predominante entre el ion y el túbulo

La investigación en este campo ha avanzado gracias a la gran evolución tecnológica que ha permitido practicar análisis como el de la secuenciación de la estructura química, la cristalografía de rayos X, las técnicas de *patch-clamp* y tantas otras, que han sido el producto de la gran expansión que se ha logrado en el conocimiento de la física y la química. Pero también ha intervenido el descubrimiento y uso de algunas sustancias químicas como las neurotoxinas, las cuales al unirse y modificar la función específica de estas estructuras permiten su estudio en forma más detallada, como la tetradotoxina de los peces *puffer*, la saxitoxina de los dinoflagelados que infectan a las ostras y la batracotoxina del veneno de las ranas sudamericanas y de los alacranes del norte de África.

El tipo de estímulo con el que un túbulo o ducto es activado es el que le confiere su denominación, de tal manera que cuando es el voltaje el estímulo específico, los túbulos

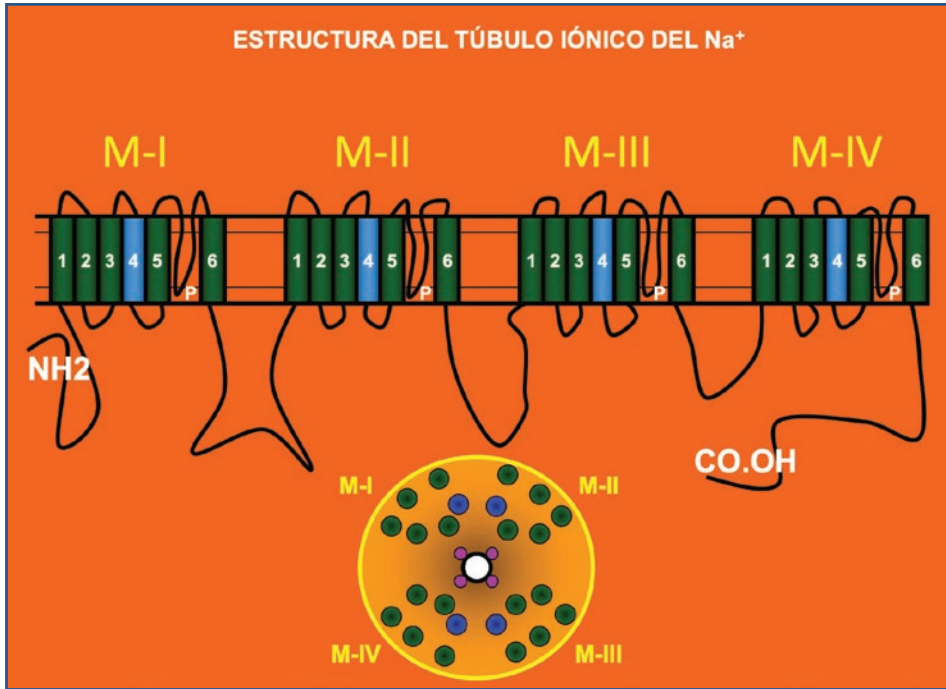


Figura 1. Los túbulos dependientes de voltaje comparten características estructurales muy similares. Están constituidos por cuatro repeticiones de motivos o dominios (M-I, M-II, M-III y M-IV) compuestos cada uno por seis segmentos transmembrana (S1-S6) con un asa P que además de conectar por el lado extracelular a los segmentos S5-S6, contribuye a formar la boca del ducto.

reciben la denominación de dependientes del voltaje, cuando son activados por la unión de una sustancia inductora a su receptor son denominados dependientes del receptor, y cuando son activados por estímulos mecánicos reciben el termino de dependientes de la mecánica. Esta clasificación no es al azar, ya que depende de las características estructurales del túbulo y como resultado, del gen que lo codificó, por lo que en realidad la agrupación de los túbulos o ductos va de acuerdo con la familia genética a la que corresponden. De esta forma, los túbulos dependientes de voltaje que al activarse permiten la formación de corrientes iónicas de Na^+ , K^+ o Ca^{++} comparten características estructurales muy similares, ya que están constituidos por cuatro repeticiones de motivos o dominios (M-I, M-II, M-III y M-IV) compuestos cada uno por seis segmentos transmembrana (S1-S6) con una asa P que, además de conectar por el lado extracelular a los segmentos S5-S6, contribuye a formar la boca del ducto (Fig. 1). Los túbulos dependientes de receptores son codificados por otro grupo de genes que les proporcionan características conformacionales parecidas, dotándolos de una estructura que posee dos subunidades α y las subunidades β , δ y γ , que a su vez contienen cada una cuatro dominios transmembrana denominados TM1-4 (Fig. 2). Es por este motivo que cada grupo de túbulos es específico para una sustancia inductora, generando también corrientes iónicas muy específicas y características. Existe sin embargo, un tercer grupo de genes que codifican para las uniones de las sinapsis eléctricas, las cuales

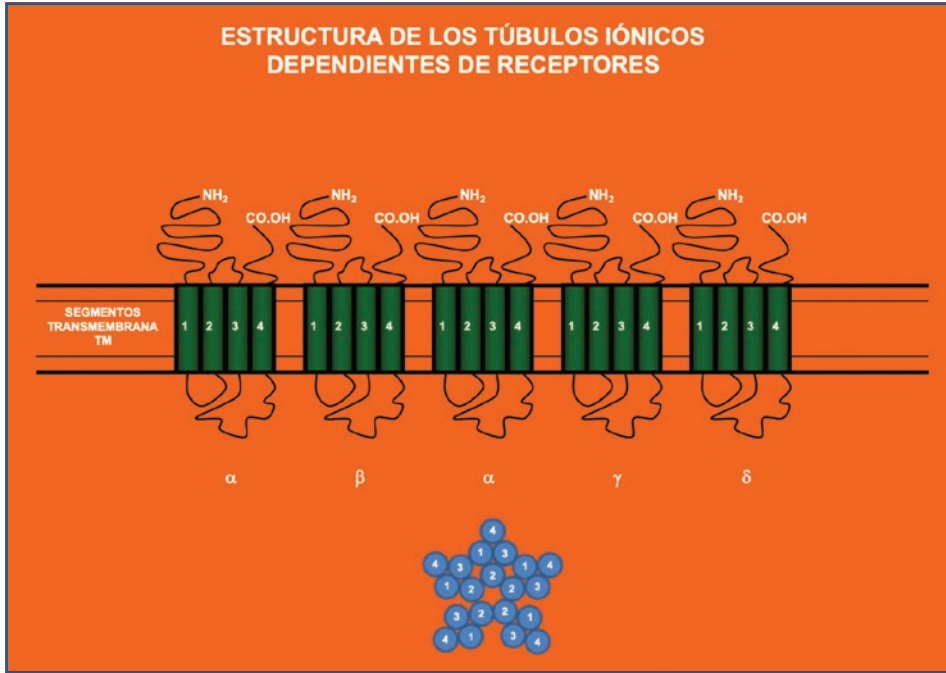


Figura 2. Los túbulos dependientes de receptores presentan una estructura que posee dos subunidades α y las subunidades β , δ y γ , que a su vez contienen cada una cuatro dominios transmembrana denominados TM1-4.

poseen 12 subunidades idénticas, cada una formada por cuatro segmentos transmembrana, como ya fue descrito en el capítulo 9. Por otro lado, se han descubierto otras dos familias más de genes: a) una que codifica para la formación, a su vez, de dos grupos distintos de túbulos del K^+ que son activados durante los procesos de hiperpolarización, permitiendo la formación de corrientes rectificadoras de entrada de este ion, el primero conformado por tan solo dos segmentos transmembrana unidos por una tira P y el segundo, en el que cada repetición cuenta con dos segmentos o asas P, y b) otra que codifica para los túbulos del Cl^- y cuya función contribuye a mantener el potencial de equilibrio.

Como resultado de un estímulo específico, cada grupo de receptores permite que se establezca un flujo de corriente iónica a través de su luz, a la que se le denomina I_X en donde I significa corriente y X el tipo de corriente que provoca, de tal forma que la corriente de K^+ será designada como I_{K^+} , la de Na^+ como I_{Na^+} y así sucesivamente. Ahora bien, la corriente de K^+ en ese ducto específico, por ejemplo, puede estar regulada por la acción de la serotonina y si ese es el caso, la denominación del túbulo será K_S y la de la corriente $I_{K(S)}$; también existe la posibilidad de que la corriente iónica provocada se encuentre relacionada con las distintas fases del potencial de acción y entonces la corriente recibirá el término de la fase en la que se produce, por ejemplo, la corriente I_{KA} se presenta al inicio del potencial de acción y la I_{KS} se presenta al final de potencial de acción.

Es importante hacer notar que los iones por ser transportados se encuentran inmersos en un fluido de naturaleza coloidal y mezclados con otra serie de sustancias del medio, entre las que predominan las moléculas de agua. En este caso, el átomo de oxígeno por

su tamaño tiende a atraer a los electrones del medio, por lo que se reduce y pierde la electronegatividad de su carga; mientras que el hidrógeno tiende a cederlos y a disminuir, en consecuencia, la intensidad de su electropositividad. A pesar de lo anterior, el oxígeno atrae a los cationes del medio y el hidrógeno a los aniones, de la misma forma que los iones del medio de acuerdo con su carga tienden a atraer a la molécula de agua, quedando envueltos en una atmósfera acuosa que conforma un hidrante que no permite que el ion se aleje de la molécula de agua debido a las fuerzas de atracción que se han establecido en el medio. Por este motivo, el ion solo puede cruzar la membrana a través de ductos en los que la entropía favorece su movimiento, de tal manera que la constante de difusibilidad depende tanto de su tamaño como de la costra de agua que le rodea. En esta forma, mientras más pequeño sea el ion más fuerte será su campo eléctrico, como sucede con el átomo de Na^+ , cuyo campo eléctrico es mucho más fuerte que el del K^+ , aunque la masa del K^+ es superior a la del Na^+ . Sin embargo, el Na^+ , al poseer un campo eléctrico tan poderoso, se rodea de una capa de agua mucho más gruesa que la del K^+ , dificultando o disminuyendo su velocidad de migración, por lo que se afirma que mientras más pequeño es el ion, más lento es su desplazamiento. En el momento en que el ion se ha aproximado al túbulo como para quedar dentro de su área de influencia, se establece una interfase que permite que el ion se deshaga de la capa de agua que le rodea favoreciendo la entropía y, como consecuencia, la reacción con los residuos de los aminoácidos (aa) polares que forman la pared del túbulo, compensando la pérdida de su capa protectora. La interacción que se lleva a cabo entre el ion y los aa de la pared del túbulo no va más allá de $1 \mu\text{s}$, ya que posteriormente el átomo es impulsado por fuerzas electrostáticas y de difusión a través de su luz. La energía con la que estas fuerzas electrostáticas y de difusión se aplica a átomos de distinta masa o diámetro tiene que ser diferente, por lo que los átomos de K^+ en comparación con los del Na^+ son atraídos por sitios con campos electromagnéticos más débiles que los que atraen a los átomos de Na^+ , factor que interviene en el proceso de selectividad.

Por otro lado, el flujo iónico a través de los túbulos es pasivo, por lo que al no consumirse sustrato bioenergético la dirección del flujo y su equilibrio son determinados fundamentalmente por las fuerzas electrostáticas y de difusión que cruzan en ese momento la membrana; mientras que su selectividad depende de factores como la carga eléctrica de los grupos carboxilato de los residuos de aa que constituyen el orificio de entrada y la pared interna del ducto, o bien del tamaño del orificio de entrada, que al funcionar como un verdadero filtro puede o no permitir en un momento dado el paso del ion en su forma hidrante. Existen otras características estructurales muy específicas que contribuyen con el proceso de selectividad del túbulo, que serán tratadas más adelante. La mayoría de los ductos o túbulos iónicos se comportan como una resistencia, por lo que sus fuerzas direccionales son lineales y su conductancia variable; sin embargo, existe una serie de túbulos que se comportan como rectificadores, ya que conducen a los iones básicamente en una sola dirección, por lo que su conductancia es constante. Esto lo podemos obtener mediante la ley de Ohm, que señala que el flujo de corriente (i) es igual al voltaje (V) dividido entre la resistencia (R):

$$i = \frac{V}{R}$$

Con base en lo anterior, la relación entre la corriente y el voltaje nos da la resistencia de un canal abierto, la cual llega a ser muy elevada, por lo que en el caso de las estructuras biológicas es más práctico hablar de la recíproca de la resistencia $\gamma = 1/R$ que es la

conductancia, la cual cuantifica la permeabilidad del ion y se expresa en unidades siemen, en donde un siemen es equivalente a la recíproca de 1 ohm ($1/\text{ohm}$) es decir, es la conductancia eléctrica que se obtiene entre 2 puntos con una resistencia de 1 ohm, produciendo una corriente de 1 A. La fórmula final será entonces:

$$i = \gamma V$$

Bajo esta premisa, la dirección del flujo en la mayoría de los túbulos, depende de la concentración de los iones a ambos lados de la membrana, por lo que su velocidad de circulación se incrementará linealmente con la concentración del sustrato, hasta que la velocidad alcance una meseta y no se incremente más, punto al que se le denomina de saturación. Este fenómeno no es compatible con la ley de la difusión electroquímica que señala que una corriente iónica debería continuar aumentando siempre y cuando la concentración de los iones aumente, de tal forma que mientras más cargas existan en la solución más elevada será la velocidad de flujo. Esto es debido a que algunos iones o moléculas pueden ocluir al túbulo, ya sea del lado intersticial o del protoplasmático, al quedar unidas a la porción acuosa de la boca del túbulo o a alguna porción del trayecto de este. Este proceso obstructivo puede ser resultado de la interacción con moléculas de adhesión o del poder biológico de las cargas expuestas, que por un lado tienden a evitar el proceso pero por el otro un cambio en la polaridad puede tender a agravarlo. Este es de hecho el mecanismo por el que algunos receptores como los dependientes del N-metil-D-aspartato (NMDA) pueden quedar bloqueados por cationes divalentes como el Mg^{++} , durante los procesos de potenciación a largo plazo, los cuales serán abordados en el capítulo 14.

Los túbulos iónicos, entonces, pueden encontrarse en varios estados conformacionales: el de abierto y activo; el de cerrado y alerta, ya que es susceptible de activación mediante los estímulos apropiados, por lo que se le ha denominado también de reposo; y el de cerrado pero insensible a los estímulos de activación, por lo que se le conoce como estado refractario. Estos tres estados conformacionales dependen de tres mecanismos regulatorios que son los que han dado el punto de partida para la clasificación de los túbulos: el voltaje que regula la función de los ductos dependientes del voltaje, al activar a un polipéptido específico capaz de censar las modificaciones que sufre el potencial eléctrico cuando quedan expuestos los aa básicos con su carga positiva o los aa ácidos con su carga negativa; la substancia inductora, que al acoplarse con el área receptora promueve procesos de fosforilación y desfosforilación de distintas cascadas enzimáticas, provocando modificaciones conformacionales que regulan la función de los ductos dependientes del receptor; y los estímulos mecánicos como la presión y el estiramiento, que al alterar la interrelación existente entre las capas lipídicas y proteica de la membrana plasmática, activa mecanismos de transducción capaces de regular la actividad de los ductos dependientes de la mecánica. El proceso no solo implica el cambio conformacional del túbulo, sino su regreso al estado basal, de tal manera que un túbulo dependiente del voltaje al pasar del estado de cerrado activable al de abierto activo, después de un determinado lapso, regresa nuevamente al de cerrado activable, lo que sucede habitualmente entre μs o ms . En ocasiones, antes de cerrarse la boca del túbulo, esta parpadea varias veces antes de estabilizar su nuevo cambio conformacional. Su transformación a un estado refractario, por otro lado, no está bien caracterizada en los túbulos dependientes del voltaje, mientras que en los túbulos dependientes del receptor se trata del fenómeno de desensibilización celular que ya fue abordado en el capítulo 8. Al parecer, la inactivación de los túbulos dependientes del voltaje radica

en una subunidad proteica distinta a la que conforma la estructura del ducto, además de requerir de la presencia de Ca^{++} .

Túbulos iónicos dependientes de voltaje

Como señalábamos con anterioridad, los túbulos iónicos dependientes de voltaje provienen de una familia de genes que les confieren características estructurales similares. Con base en este concepto y partiendo de la estructura base, se describirán a continuación sus características y principales funciones.

Túbulos iónicos del sodio

Están formados por una subunidad α glicada de 270 kDa que es la que le da la configuración a la boca acuosa del túbulo y dos péptidos pequeños de 39 y 37 kDa, las subunidades β_1 y β_2 respectivamente, que se encargan de modular la actividad de la subunidad α . El ducto del Na^+ presenta cuatro repeticiones internas o dominios M-I, M-II, M-III y M-IV, de los que cada uno contiene 150 residuos de aa aproximadamente y está formado por seis segmentos hidrofóbicos transmembrana (S1-S6) cuyo componente principal es la subunidad α , ya que se trata de α hélices y un séptimo segmento o región P, que no es más que una banda β que se encarga de conectar al segmento S5 con el S6 mediante un asa que desde el segmento S5 del lado extracelular se dobla en forma antiparalela penetrando la membrana como si se tratara de la punta de un cabello, profundiza en ella y sin alcanzar el lado intracelular vuelve a emerger conectándose con el segmento S6 (Fig. 1). Se piensa que la región P es la que le confiere al ducto la selectividad por los iones. De tal manera que en la porción conductora de esta estructura, los dominios M-I al M-IV se organizan formando un círculo que da lugar a la boca del túbulo tanto del lado intra como extracelular. Por otro lado, el segmento S4 está formado por residuos de aa con carga positiva como la arginina y la lisina y aa hidrofóbicos, de tal manera que cada tercer residuo de la tira es ocupado por una arginina o una lisina y los dos aa intermedios son hidrofóbicos, lo que le permite detectar los cambios eléctricos que sufre la membrana; además, este segmento es muy similar a la estructura que forma los segmentos de otros túbulos iónicos dependientes de voltaje, pero no lo de aquellos dependientes de receptores, por lo que se le ha considerado como el segmento sensor de voltaje que al recibir el estímulo específico promueve la apertura del túbulo. Su cierre en cambio, lo determina una pequeña asa localizada entre los dominios M-III y M-IV unida a la boca interna del túbulo, cuando su porción externa está abierta. De tal forma que cada uno de los seis segmentos de los cuatro dominios (I-IV) forman la pared del ducto, cuyo diámetro interno es de aproximadamente 0.31 nm y el externo de 10 nm, lo que daría un grosor de la pared de aproximadamente 0.7 nm. Cuando el ducto llega a presentar las subunidades β o las subunidades δ y γ , estas pueden ser citoplasmáticas o expandirse a través de la membrana, lo que sirve para modular la función de la subunidad α , dependiendo del tipo del túbulo de que se trate, de tal manera que no existe parecido entre las cadenas β , δ y/o γ entre un túbulo y el otro. El segmento S4 es entonces una tira α móvil cuyas cargas positivas que corresponden a los aa arginina y lisina se acomodan frente a las respectivas cargas negativas inmóviles de la pared del túbulo que se expande a través de la membrana. Cuando la célula se despolariza,

el incremento de las cargas positivas en su interior repele a las cargas positivas móviles de la tira α representadas por los residuos de arginina y lisina, lanzándolas hacia el exterior, fenómeno que provoca un movimiento rotatorio de la tira α de aproximadamente 60° , como si se tratara de un verdadero tornillo, hasta que sus aa con carga positiva atraídos y repelidos en el camino, se estabilizan hacia el exterior de la membrana frente a residuos con carga negativa.

Una vez que es activado, el túbulo iónico del Na^+ de inmediato tiende a su posición de cierre y mientras la membrana permanezca despolarizada no volverá a abrirse. Para ello es necesario que la célula se repolarice volviendo a su potencial de equilibrio y que un nuevo estímulo específico alcance el nivel de descarga preciso, para que el ducto vuelva a ser permeable. Si un solo túbulo de Na^+ permanece abierto por un ms, permite el paso de 2 pA de corriente, lo que equivale aproximadamente a una conductancia del Na^+ de 2×10^{-10} S, es decir 200 pS. Si consideramos que 1A equivale a 1 culombio por segundo y que un mol de un ion monovalente equivale a un faradio de electricidad, el que a su vez equivale a 96,500 culombios y que, además, un mol de un ion equivale a 6×10^{23} átomos, será posible entonces calcular el número de átomos de Na^+ que pueden atravesar un ducto, si este permanece abierto 0.7 ms provocando una corriente de 1.6 pA:

$$c = \frac{(1.6 \times 10^{-12} \text{ C/s})(0.7 \times 10^{-3} \text{ s})(6 \times 10^{23} \text{ iones/mol})}{96,500 \text{ C/mol}} = 7,000$$

Esto equivale a 7,000 iones cada 0.7 ms que permanece abierto el ducto o bien 10,000 iones/ms. Desde luego, esta cifra está calculada con relación a la apertura de un solo canal, por lo que resulta evidente que el número de iones que atravesarán el ducto es directamente proporcional al número de túbulos que se han logrado estimular, pasando de su posición de reposo o cerrado, pero en estado de alerta, al de abierto, situación en la que se establece una relación lineal. Si consideramos que en un nodo de Ranvier existen entre 35 y 500 túbulos/ mm^2 el flujo iónico será entonces de 7,000/500/0.7 ms. En estas circunstancias resulta muy importante calcular el número de túbulos que contiene el segmento del axón o de la dendrita por ser estimulados, cifra que se calcula con el perímetro y el área del cilindro sobre el que se localizan los túbulos, tal y como se verá en el capítulo 12.

Túbulos iónicos del potasio

La importancia de estos ductos es indiscutible, como lo es también la importante interrelación que juega este ion con otros cationes como el Na^+ , el Ca^{++} y el Mg^{++} y con aniones como Cl. La estructura fundamental de estos túbulos es prácticamente la misma que la del Na^+ , tomando en consideración que la evolución de los ductos del Na^+ proviene de organismos unicelulares de más de 1,400 millones de años, prácticamente desde antes de que se diferenciara el reino animal del vegetal.

Cuando la función de estos túbulos interviene en la generación y propagación del potencial de acción, su clasificación depende de la fase en la que participan, por ejemplo, los que se activan durante la fase inicial del potencial se denominan K_A y los que lo hacen durante la fase de repolarización se denominan K_D . La activación de estos túbulos promueve un flujo de corriente o I_K que en el caso de los ductos K_A se denomina I_{KA} y en caso de los K_D se denomina I_{KD} . El flujo de corriente que promueven es en una sola dirección, del interior al exterior de la célula depletándola de K^+ , por lo que cuando reciben otro

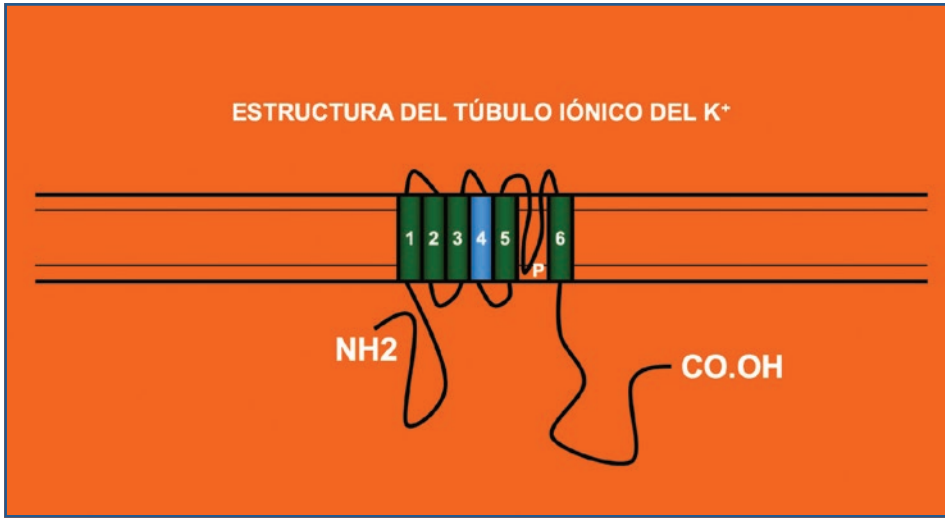


Figura 3. La estructura de los túbulos del K⁺ es básicamente la que se describió con relación a los del Na⁺; sin embargo, están conformados por un solo dominio M que consta de seis segmentos hidrofóbicos (S1-S6), considerando que el segmento S4 es idéntico al del Na⁺ y que la subunidad α , que es la que le da la configuración a la boca acuosa del túbulo, es de 70.2 kDa en comparación con la del Na⁺, que es de 270 kDa.

tipo de influencia como es el caso de algunos sistemas de proteincinasas (PK) que han sido activados por algún receptor celular (metabotrópico) o por sustancias inductoras directas que se acoplan a receptores específicos de determinados túbulos iónicos (ionotrópicos), al desencadenar la fosforilación del túbulo cambian su estado conformacional de abierto y activo a cerrado y alerta en la mayoría de los casos, aunque pueden pasar al de estado de cerrado e inactivo o refractario en algunas circunstancias. La fosforilación de estos túbulos, entonces, bloquea el eflujo de K⁺ y prolonga en consecuencia la fase del potencial de acción sobre la que interviene. Se han descrito también los denominados túbulos de goteo o escape del K⁺, que se activan con pequeñas despolarizaciones y permiten un discreto influjo de K⁺ de acuerdo con su gradiente electroquímico; este fenómeno asegura que se restablezca el potencial de equilibrio y evita, desde luego, la fluctuación del nivel de descarga.

La estructura de estos túbulos es básicamente la que se describió con anterioridad; sin embargo, la subunidad α es de 70.2 kDa y contiene 616 residuos de aa que forman seis segmentos hidrofóbicos (S1-S6) en un solo dominio M, siendo el segmento S4 prácticamente idéntico al de los túbulos iónicos del Na⁺ (Fig. 3). Los túbulos K_A participan regulando la generación de la primera fase del potencial de acción y se inicia después de que un estímulo ha alcanzado el nivel de descarga provocando la despolarización de la membrana; su inactivación, en cambio, sobreviene dentro de los primeros 10 a 100 ms después de haberse iniciado el proceso. La activación de estos túbulos generalmente se presenta cuando la membrana se encuentra más hiperpolarizada y un estímulo con la reobase adecuada inicia la despolarización. En estas circunstancias, los túbulos K_A desencadenan un flujo de salida de K⁺ que tiende a contrarrestar al influjo de Na⁺ que se ha activado por la despolarización, asegurando por un lado que estímulos cuya reobase es inferior al nivel

de descarga no desencadenen la despolarización y, por el otro, que después de la despolarización la célula pueda regresar a un estado de hiperpolarización.

Los túbulos K_D , en cambio, son ductos que se activan apenas 2 ms después de que la membrana fue despolarizada, por lo que no responden tan rápidamente como responden los túbulos del Na^+ o los K_A y permanecen abiertos por un periodo de tiempo mucho más prolongado, prácticamente hasta que la célula se ha repolarizado. Es precisamente la función de este túbulo la que permite que la membrana recobre nuevamente su polaridad después del proceso de despolarización. Existe otro túbulo iónico de K^+ no dependiente de receptores, pero que es activado por la concentración de Ca^{++} intracelular [$K_{Ca^{++}}$], que al aumentar provoca la apertura de este canal y facilita el eflujo celular de K^+ , lo que evita una fácil despolarización y disminuye la frecuencia de descarga, sobre todo en zonas como las espinas dendríticas.

Túbulos iónicos del calcio

Como ya hemos señalado con anterioridad, el influjo de este ion y, como resultado, la actividad de sus ductos, ejerce una influencia de enorme importancia sobre el control funcional no solo de la membrana sino de una enorme gama de sistemas y cascadas enzimáticas que intervienen en la función celular, tisular y orgánica. Este túbulo una vez activado no se desplaza hacia su posición de cierre sino hasta después de unos 0.6 ms en promedio, permitiendo el influjo de una corriente de aproximadamente 0.06 pA, lo que equivale al tránsito de unos 3,730 iones por ms.

$$c = \frac{(0.06 \times 10^{-12} \text{ C/s})(0.6 \times 10^{-3} \text{ s})(6 \times 10^{23} \text{ iones/mol})}{96,500 \text{ C/mol}} = 224$$

Su concentración en la membrana neuronal llega a ser hasta de 60 ductos por mm^3 y su estructura, al igual que la de los túbulos del Na^+ , se caracteriza por la presencia de cuatro repeticiones de motivos o dominios de 300 residuos de aa (M-I a M-IV), formados cada uno a su vez por seis segmentos que se expanden a lo largo de la membrana celular (Fig. 4). Pero en este caso, al igual que con los ductos del Na^+ y del K^+ , toma una gran relevancia el segmento S4 que contiene la secuencia de cargas positivas provocadas por los residuos de los aa Arg-Lis seguidas por aa no polares: Arg-Lis-x-x-Ar-Lis que constituyen el sensor de voltaje.

Túbulos iónicos dependientes de receptores

Los túbulos iónicos dependientes de receptores corresponden a un grupo específico de ductos activados por moléculas inductoras que requieren de un área receptora y de un proceso de señalización química para llevar a cabo su función. Se han clasificado por su estructura y de acuerdo a los genes ancestrales que los codifican en dos grupos diferentes: a) la familia de los túbulos dependientes del receptor de la acetilcolina/nicotina (nAChR) que incluye por sus características a los túbulos dependientes de los receptores A del ácido gamma-aminobutírico ($GABA_A$ R), de los receptores de la glicina (GliR) y de los receptores 3 de la serotonina ($5-HT_3$), y b) la familia de los túbulos dependientes del receptor del ácido glutámico (GluR). De hecho, los túbulos iónicos dependientes de los receptores de la ACh, de la serotonina y de los GluR son permeables a cationes, mientras que los túbulos

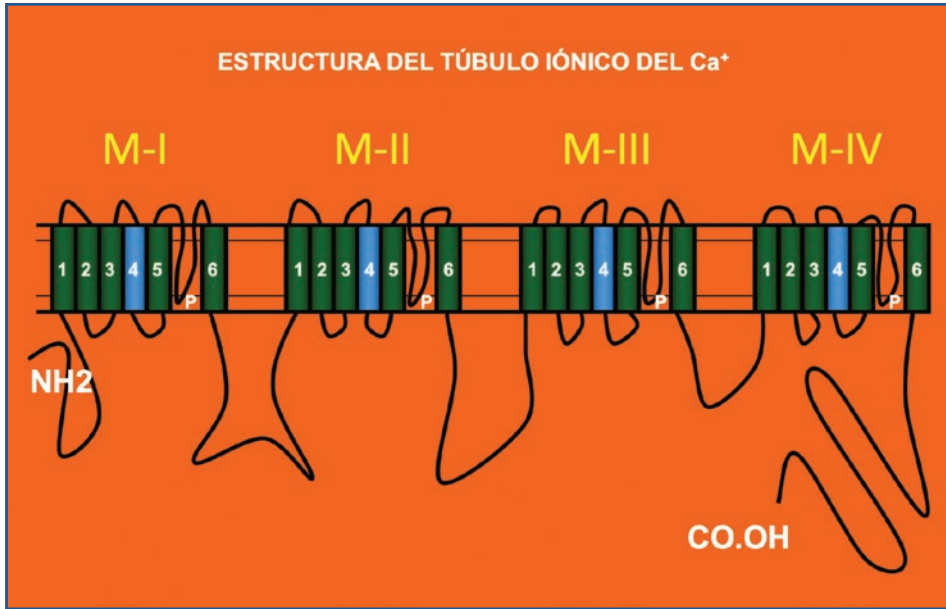


Figura 4. Se esquematiza la estructura de los túbulos del Ca²⁺, que al igual que la estructura de los túbulos del Na⁺ presentan cuatro repeticiones de motivos o dominios de 300 residuos de aminoácidos (M-I a M-IV) formados cada uno a su vez por seis segmentos que se expanden a lo largo de la membrana celular.

iónicos dependientes de los receptores A del ácido GABA y de los del Glu son permeables a los aniones. Los nAChR están relacionados con la transmisión sináptica entre la neurona y la fibra muscular o bien entre una neurona y otra; en cambio, la estimulación de los GABA_AR y los GliR conduce a procesos inhibitorios dentro de sistema nervioso central (SNC), considerando que los GABA_AR se distribuyen en todo el encéfalo y los GliR se localizan fundamentalmente en el tallo cerebral y la médula espinal. Los 5-HT₃, en cambio, modulan la liberación de neurotransmisores, por lo que se encuentran tanto dentro como fuera del SNC. En general, su estructura se caracteriza por poseer un gran dominio extracelular y cuatro dominios transmembrana (TM1-TM4), quedando el área receptora conformada por el dominio extracelular, mientras que el dominio M2 contribuye a formar la luz del túbulo. Los dominios transmembrana TM2 y TM3 están unidos por un asa intracelular corta, mientras que un asa larga también intracelular, se encarga de conectar al dominio TM4 con el TM5 (Fig. 4). Las subunidades que conforman cada dominio (dos subunidades α y las subunidades β , γ y δ) son muy similares entre sí en cuanto a las tiras de aa que constituyen la boca del túbulo y las que producen la estructura de la pared de su luz, sobre todo cuando se trata del mismo tipo de receptor, pero difieren en cierta forma cuando los receptores son distintos aunque procedan del mismo origen. Estas diferencias, desde luego, son las que contribuyen a reconocer los diferentes ligandos o sustancias inductoras o bien son las que le confieren la propiedad de permitir uno u otro tipo de flujo iónico. Por ejemplo, las subunidades α difieren de las subunidades β en que la subunidad α contiene residuos de cisteína adyacentes, formando un puente disulfuro que constituye un asa en su dominio extracelular, específicamente en el área receptora del túbulo, lo que

la vuelve esencial en el reconocimiento de su ligando específico, en este caso la ACh y, tal y como se señalaba con anterioridad, los genes que codifican para las subunidades lo hacen de manera organizada esculpiendo cuatro dominios o segmentos transmembrana (TM1, TM2, TM3 y TM4). Estas características son las que le confieren diversidad al túbulo iónico receptor dependiente en cuanto a su estructura, pero también en cuanto a su función, ya que son múltiples las posibilidades de combinación entre las diferentes subunidades α y la subunidad β .

Túbulos iónicos dependientes del receptor de la acetilcolina

El nAChR es una estructura pentamérica con una longitud de unos 10 nm que se llega a proyectar en algunas ocasiones hasta 7 nm en el espacio intersináptico, cuyo diámetro externo es de aproximadamente 9 nm y su diámetro interno se encuentra entre 2 y 2.5 nm. Su peso molecular total llega a alcanzar los 290 kDa y está formado por dos copias de subunidades α de aproximadamente 461 aa cada una, separadas por una subunidad β de 493 aa, además de poseer también a las subunidades γ de 506 aa y δ de 522 aa. Estas subunidades se organizan como si se tratara de un anillo sobre la superficie neuronal, que permite la interacción de los iones con los aa que forman la boca del túbulo, la cual se vuelve más angosta en el centro, estructurando al área receptora con la que se lleva a cabo la interacción con el ligando (sustancia inductora) y que producirá finalmente la apertura o el cierre del túbulo para la entrada o salida de los iones. El dominio intracelular del túbulo, por otro lado, permite la conexión del área receptora con otros sistemas proteicos que contribuyen a regular su función e incluso su localización a lo largo de la membrana neuronal. Cada subunidad organiza los aa que contiene en cuatro segmentos o dominios transmembrana (TM1-TM4), que forma a base de tiras de aa que se extienden con dirección antiparalela, entretejiendo a la membrana de ida y vuelta, fundamentalmente con aa hidrofóbicos que estabilizan a su propio dominio dentro del ambiente liófilo que lo rodea, ya que estos atraviesan a la capa lipídica de la membrana. Los extremos N-terminal y C-terminal de cada subunidad y el asa que une a los dominios TM2-TM3 se acomodan del lado extracelular; mientras que las asas que unen a los segmentos TM1-TM2 y TM3-TM4 se localizan del lado intracelular. El dominio TM2 de cada una de las subunidades, presenta una estructura que se caracteriza por contener tres anillos de aa con carga negativa dirigidos hacia la luz del túbulo, lo que le confiere la propiedad de la selectividad iónica, que en este caso le permite rechazar a los aniones exclusivamente por su carga y formar corrientes de cationes fundamentalmente monovalentes, provocando una corriente de influjo de Ca^{++} y Na^+ y otra de eflujo de K^+ . La conductancia que se produce para los cationes es de 5 a 50 pS y el radio de permeabilidad $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$ puede llegar a ser hasta de 20.

Por otro lado, el área receptora del ligando sobresale unos 3 nm sobre la superficie celular y cuenta con dos sitios de unión para la ACh comprendidos dentro de un área de aproximadamente 6 aa pertenecientes a la subunidad α , la cual viene a ser reforzada con la participación de las subunidades γ y δ . Los residuos de $\text{Cis}_{192-193}$ de cada subunidad α forman un puente disulfuro que contribuye a la estructuración del primer sitio de unión con el área receptora, proporcionándole una gran estabilidad; el segundo de los puntos de unión se encuentra en un rizo de 15 residuos de aa formados por la unión de dos cisteínas en la región N-terminal. En esta forma, el área receptora puede recibir simultáneamente

a dos moléculas de ACh, disparando la apertura del túbulo en aproximadamente 20 ms en el caso de la neurona y entre 5 y 10 ms en el caso del músculo. Se han descrito además seis asas de acoplamiento que constituyen la bolsa de unión del ligando, las asas A, B y C, que forman el principal componente de una de las subunidades, y las asas D, E y F, que forman la porción complementaria en la subunidad adyacente. En general, todos los miembros de la familia de los túbulos iónicos dependientes de receptores, y en especial los del grupo de la ACh, preservan un asa formada por un puente disulfuro que los identifica, como señalábamos al inicio de este párrafo (Cis₁₉₂₋₁₉₃); esta asa hidrofílica se ha denominado asa de cisteína, la cual por su localización, al parecer, interactúa con una segunda asa adyacente (asa 2) cercana a la membrana celular y con los dominios transmembrana y/o bien con la porción intracelular hidrofóbica de esta estructura, activando al túbulo iónico. De tal manera que la unión del ligando con la interfase del área receptora del túbulo produce la activación de un pequeño rizo de aa en la región que preserva la Leu₂₅₁ del segmento helicoidal TM2, provocando su rotación durante la transición del estado de cerrado al de abierto. La estabilidad de estas subunidades durante su rotación relativa da el puente disulfuro que se establece entre las subunidades adyacentes del asa de cisteína en la boca del ducto.

La entrada al túbulo se localiza entre los residuos hidrofílicos de una Leu₂₅₁ y una Val₂₅₅ de la subunidad α (α Leu₂₅₁ y α Val₂₅₅), mientras que el marco de la boca parte de las relaciones hidrofóbicas que se establecen entre la α Leu₂₅₁, con las cadenas de aa vecinos y de la relación hidrofóbica de una α Fen₂₅₆, con las cadenas de los aa vecinos. De hecho, el rizo de aa que presentan las α hélices de los segmentos TM2 son los que inducen a un residuo de Leu de cada dominio, a bloquear el flujo iónico a través de la luz del túbulo. Cuando rotan los dominios TM2, estos sufren un cambio conformacional en su mitad superior, lo que debilita las interacciones hidrofóbicas del marco, permitiendo la apertura de la boca del túbulo y con ello el intercambio iónico. Al parecer, el asa extracelular que une a los dominios TM2-TM3 adquiere la función de bisagra e interviene en los procesos de apertura y cierre del túbulo cuando rota el segmento TM2. Esta pequeña asa es el intermediario en el cambio conformacional que se inicia en el área receptora del ligando y que permite la apertura del poro mediante el movimiento de los dominios TM2. Ahora bien, el asa de cisteína y el asa 2 establecen el puente de unión entre el dominio extracelular y la pequeña asa que une a los segmentos TM2-TM3, formando un espacio hidrofóbico que da lugar a una interacción de tipo clavija-socket en la que la clavija sería un residuo de α Val₄₄ en el asa 2 y el socket el espacio de la bolsa hidrofóbica comprendida entre los residuos α Ser₂₆₉ y α Pro₂₇₂ en el asa de unión de los segmentos TM2-TM3. Este fenómeno hace que la α Val₄₄ rote unos 15° en dirección del movimiento de las manecillas del reloj, en un eje colocado sobre el plano de la membrana neuronal, permitiéndole interactuar con el asa de unión de los segmentos TM2-TM3, que es la que desencadena la rotación del dominio TM2, desestabilizando la mitad superior del marco hidrofóbico de la boca del túbulo y con ello promoviendo el intercambio iónico. Esta rotación orienta a una serie de residuos de Ser y Tre hacia la luz del ducto, facilitando el proceso de selectividad y la formación de la corriente iónica. La elevada conductancia de este túbulo por los cationes (5-50 pS) y en especial por el influjo de Ca⁺⁺ al parecer depende de la presencia de un Glu₂₃₇ localizado en el dominio TM2, residuo que recae justamente dentro de la boca del ducto, cuya electronegatividad interactúa con la electropositividad del calcio.

El área receptora del túbulo iónico receptor dependiente de la ACh, también puede modificar su función mediante procesos de fosforilación de algunas de sus regiones localizadas en el asa intracelular que une a los dominios TM3-TM4, desencadenando o participando en el fenómeno de desensibilización celular. Existen de hecho tres PK que son capaces de ejercer esta función: Una PKA dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) que fosforila a las subunidades γ y δ ; una PKC que es tanto dependiente del AMPC como del complejo Ca^{++} -calmodulina (CaCAM), que se encarga de fosforilar específicamente a la subunidad δ ; y, finalmente, una tirosincinasa que fosforila a las subunidades β , δ y γ .

Túbulos iónicos dependientes del receptor A del ácido gamma-aminobutírico

De los túbulos iónicos dependientes del receptor del GABA, el GABA_AR es el más abundante dentro del organismo y su estructura es muy similar a la del nAChR, ya que proceden aparentemente de un mismo gen ancestral. Su estructura es heteropentamérica, de unos 275 kDa. Contiene cinco subunidades (α , β , γ , δ y ρ) formadas por cadenas entre 400 y 500 aa con un peso molecular de aproximadamente 48 a 64 kDa cada una; de la subunidad α se han descrito seis isotipos, de la β cuatro isotipos y de la γ tres isotipos. Cada subunidad sufre un rearrreglo en su estructura, formando hélices transmembrana que dan lugar a los dominios TM1, TM2, TM3 y TM4 que son análogos a los dominios transmembrana del nAChR, considerando que los dominios TM3 y TM4 son susceptibles a la acción de distintas PK. Estos dominios se acomodan en rededor de un túbulo central cuyo diámetro en su porción más angosta es de aproximadamente 0.56 nm y en su porción más ancha de 0.58 nm. Su diversidad es tan grande, que su estructura llega a estar constituida por copias de las cinco subunidades, dando lugar a combinaciones que pueden consistir en tres subunidades α con dos subunidades γ o dos subunidades β con 3 α , etc. Todas ellas exponiendo aa con carga positiva hacia la luz del túbulo, ya que su selectividad es para aniones monovalentes como el Cl⁻, para el que presenta una conductancia de 27-30 pS. El influjo de iones negativos hiperpolariza a la célula, alejándola del nivel de descarga logrando con ello, producir un efecto inhibitorio.

La apertura de este túbulo iónico dependiente del GABA_AR al igual que el nAChR, está relacionada con la rotación del dominio TM2. El proceso se lleva a cabo a través de una bTre₂₅₆ de la región C-terminal de dos subunidades β adyacentes, que forman un puente disulfuro en presencia del GABA, provocando la rotación asimétrica de las dos subunidades β y, por ende, una doble rotación helicoidal del dominio TM2. Este fenómeno, de hecho, depende de la rotación asimétrica de una subunidad β , que desplaza a los dominios TM2 en dirección opuesta o bien deja a un segmento estático mientras el otro se desplaza con un movimiento de rotación en dirección opuesta al primero, considerando que una de las subunidades β forma parte de la boca de unión del ligando adyacente a la subunidad α . El asa de cisteína y el asa 2 de la subunidad α están cargadas de residuos de aa con cargas negativas, mientras que el asa de unión M2-M3 contiene aa con cargas positivas, además de poseer a un residuo de αLis_{279} que es fundamental en el proceso de activación del túbulo. De tal forma que se establece una interacción electrostática entre la αLis_{279} en el asa de unión M2-M3 con carga positiva y los residuos de aa con cargas negativas del asa de cisteína y del asa 2, dado que los residuos αAsp_{57} y αAsp_{149} se encuentran a tan solo 0.5 nm de distancia del residuo de αLis_{279} , provocando la apertura del túbulo.

Las subunidades de este túbulo iónico dependiente del GABA_AR son afines al GABA, así como al muscimol, aunque es la subunidad α la más sensible a estos dos fármacos. Las subunidades α y β son afines a los barbitúricos y la subunidad γ a las benzodiazepinas. Los agonistas directos de los GABA_AR como el muscimol, las benzodiazepinas, los barbitúricos y la picrotoxina, por ejemplo, incrementan el influjo de Cl^- , mientras que los antagonistas, como la bicuculina, desencadenan crisis convulsivas al competir por la subunidad β . De tal manera que la alopregnanolona (AP) y la alotetrahydrodesoxicorticosterona (ATHDOCA), al ser agonistas directos de los GABA_AR , promueven el influjo iónico de Cl^- , fenómeno que condiciona inhibición de la actividad neuronal postsináptica al provocar: a) la generación de potenciales inhibitorios postsinápticos (IPSP) que hiperpolarizan a la membrana neuronal alejándola del nivel de descarga; b) un incremento en la electronegatividad del potencial de equilibrio, lo que obliga a la neurona postsináptica a incrementar su reobase para poder desencadenar una respuesta propagada, y c) un incremento en la conductancia de la membrana postsináptica, lo que reduce la amplitud de los potenciales excitatorios postsinápticos (EPSP). En concreto, el fenómeno desencadenado por los metabolitos levógiros de la progesterona (AP y la ATHDOCA) al promover el influjo de Cl^- en la neurona presináptica es el de disminuir la excitabilidad postsináptica y, por ende, bloquear la liberación de los ácidos glutámico y aspártico, lo que al disminuir la actividad neuronal abate también el consumo neuronal de oxígeno. Es por este motivo que se ha propuesto el uso de la progesterona como precursor metabólico de la AP y de la ATHDOCA, con el objeto de generar un ambiente de protección durante los eventos anoxo-isquémicos. Por otro lado, las lectinas, los fármacos nootrópicos como el aniracetam y la ciclotiazida, al acoplarse con diferentes sitios del GABA_AR , reducen su desensibilización, mientras que una mezcla peptídica derivada de homogeneizados de cerebro denominada cerebrolisina potencia su actividad.

Túbulos iónicos dependientes del receptor de la glicina

La luz de este túbulo solo alcanza los 0.52 nm y es selectivo para el flujo de aniones, específicamente el Cl^- . Está constituido por solo tres subunidades que se combinan en distintas formas y dan lugar a una gran diversidad y polimorfismo a partir de una subunidad α de 48 kDa, una subunidad β de 58 kDa y una cadena polipeptídica de 93 kDa. De tal forma que el túbulo se organiza con cuatro o cinco copias de la subunidad α y una o dos copias de la subunidad β , siendo la subunidad α la encargada de la estructura del túbulo, mientras que la cadena polipeptídica de 93 kDa es la que ancla el túbulo dependiente del receptor al citoesqueleto. La secuencia de aa de cada subunidad forma los segmentos o dominios transmembrana TM1, TM2, TM3 y TM4. Su agonista directo, además de la Gli, es la estricnina, que se une a la subunidad α que cuenta con tres isotipos diferentes. El segmento helicoidal TM2 es muy similar al segmento TM2 del GABA_AR , por lo que forma parte de la estructura del túbulo y juega un papel determinante en el área receptora para el reconocimiento y fijación del ligando. Se ha demostrado que los residuos del asa 2 αGlu_{53} y αAsp_{57} y los del asa de cisteína αLis_{143} y αAsp_{148} son los que forman la boca de entrada al túbulo; sin embargo, el asa de unión TM2-TM3 no ejerce una influencia determinante en la apertura del túbulo ni en la conducción del flujo iónico, como sucede con el GABA_AR .

Túbulos iónicos dependientes del receptor 3 de la serotonina

El 5-HT₃ se trata de un túbulo iónico dependiente del receptor 3 de la 5-HT, distinto por completo al resto de receptores de la serotonina, que son de naturaleza metabotrópica. Se trata de un complejo homomérico compuesto de cinco copias de la misma subunidad α de 56 kDa y 487 residuos de aa, que forman una boca de entrada con un diámetro aproximado de 0.76 nm, permeable a cationes monovalentes fundamentalmente, como el Na⁺ y el K⁺, de manera muy similar a como sucede con el nAChR, pero impermeable o más bien refractario al paso de cationes divalentes, específicamente al Ca⁺⁺. Presenta dos sitios de unión con su ligando, pero la respuesta del receptor es muy lenta en comparación con otros túbulos iónicos dependientes del receptor, por lo que su constante de desensibilización es de 1-5 s, lo que depende de la intervención de un residuo de Leu del segmento TM2. Los antagonistas del 5-HT₃ ejercen una función antiemética, ansiolítica y antipsicótica.

Túbulos iónicos dependientes del receptor del ácido glutámico

La gran familia de túbulos iónicos GluR es capaz de despertar rápidas despolarizaciones de membrana en aproximadamente 1 ms o bien condicionar despolarizaciones prolongadas hasta de 10 a 15 ms. Se clasifican en tres grandes grupos: a) dependientes del ácido α -amino, 3-HO, 5-metil, 4-isoxazolpropiónico (AMPA) o dependientes del quisqualato; b) dependientes del ácido kaínico (KAR), y c) dependientes del NMDA (NMDAR). De hecho, los túbulos iónicos dependientes del GluR se han subclasificado como NMDA y no-NMDA, dependiendo de si responden o no a su acoplamiento con el NMDA, de tal forma que los AMPAR y los KAR son considerados como receptores no dependientes del NMDA.

TÚBULOS IÓNICOS DEPENDIENTES DEL ÁCIDO α -AMINO, 3-HO, 5-METIL, 4-ISOXAZOLPROPIÓNICO

Este grupo de túbulos iónicos abarca a los GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, que cuentan con cuatro segmentos transmembrana y otro extracelular. Estos segmentos se organizan en un anillo de cinco copias que parten de los cuatro segmentos transmembrana que se colocan alrededor de un orificio central que al permitir el flujo iónico de Na⁺ y de K⁺ desencadena la producción de EPSP. Su masa total es de 600 kDa, con un contenido de aproximadamente 900 residuos de aa en los que el segmento TM2 no atraviesa por completo a la membrana celular, sino que partiendo del lado intracelular forma un rizo en la profundidad de la membrana y regresa al espacio intracelular, en forma parecida a lo que hace la estructura del segmento P de los túbulos iónicos del Na⁺. Por otro lado, su extremo C-terminal es intracelular, mientras que el asa de unión TM3-TM4 es extracelular. Al parecer un residuo del aa Arg localizado en el segmento TM2 es el responsable de la impermeabilidad de estos túbulos a los cationes divalentes como el Ca⁺⁺, específicamente en el GluR2. Las características funcionales de los GluR1-4 dependen, desde luego, de la composición de las subunidades que los constituyen. Existe, por ejemplo, un segmento de 38 residuos de aa que preceden al segmento TM4 en los GluR1-4, que da lugar a su

expresión en forma *flip* o *flop*, en los que su condición predominante *flop* da lugar a una gran desensibilización en comparación con su condición *flip*. De la misma manera, se han descrito los GluR1, GluR3 y GluR4 que se expresan en dos formas distintas: una que forma corrientes lineales I/V y que son relativamente impermeables al Ca^{++} y otra que da lugar a corrientes rectificadoras I/V y que son significativamente permeables a este catión divalente.

TÚBULOS IÓNICOS DEPENDIENTES DEL ÁCIDO KAÍNICO

Los KAR incluyen a los GluR5, GluR6 y GluR7, que al ser de naturaleza metabotrópica no se abordarán en este capítulo y los KA1 y KA2, que son de naturaleza ionotrópica. Pueden estar conformados por cinco subunidades idénticas u homooligoméricas o bien por un pentámero heterooligomérico. Su función ha sido poco estudiada y frecuentemente se manifiestan en coexpresión con los GluR5-7.

TÚBULOS IÓNICOS DEPENDIENTES DEL RECEPTOR DEL N-METIL-D-ASPARTATO

La estructura de los NMDAR en general alcanza una masa aproximada de 97 kDa, contiene también cinco subunidades con cuatro dominios TM cada una; presentan además un asa de unión TM3-TM4 y su segmento N-terminal extracelular. Es más largo que en el resto de los túbulos descritos. Comprende a los NMDAR1 y a los NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C y NMDAR2D. En el caso de los NMDAR1, su segmento TM2 no atraviesa toda la membrana celular, pero rodea la boca de entrada al ducto y contiene un residuo de Arg que regula el influjo de Ca^{++} proporcionándole tres características fundamentales: a) su función es bloqueada por el catión divalente Mg^{++} ; b) requieren de Glu para abrir el túbulo, y c) presentan una elevada conductancia para el Ca^{++} , que llega a ser hasta de 50 pS. Curiosamente, solo los NMDAR1 contienen en su estructura un túbulo que permite el flujo iónico, ya que los NMDAR2 no lo pueden formar a menos de que se coexpresen con el NMDAR1, produciendo corrientes de Ca^{++} entre 5 y 60 veces más grandes que las que produce el NMDAR1 por sí mismo. De tal forma que los NMDAR2A-2D ejercen una función regulatoria cuando se coexpresan en forma heterooligomérica con los NMDAR1.

Sus agonistas directos son, desde luego, el NMDA, pero este es discretamente menos poderoso que el Glu, aunque tan poderoso como el ácido aspártico. La Gli, por ejemplo, aparte de su actividad inhibitoria, potencia la acción del Glu sobre el NMDAR. Esto significa en parte que los NMDAR requieren para su activación, por un lado, de un aa excitatorio que al intervenir con un túbulo iónico dependiente de receptores no-NMDA inicie la despolarización de la membrana y, por el otro, de un agonista de los NMDAR. De tal manera que los NMDAR son también sensibles al voltaje, pero su activación puede ser bloqueada por la unión de su estructura con el Mg^{++} , por lo que se requiere de una despolarización superior a los 30 mV para deshacerse de este ion y abrir el ducto. Cuando esto sucede, se presenta un gran influjo de Ca^{++} que mantiene abierto al ducto por periodos que varían de ente 1 y 3 ms hasta 10 a 15 ms. Este fenómeno produce la activación de otros túbulos iónicos como los del K^+ , que favorecen su eflujo y equilibran en esta forma el potencial de membrana al tender a repolarizarla; aunque por otro lado, el Ca^{++}

de inmediato forma complejos dentro de la neurona, como es el caso de la CaCAM que disminuye hasta cuatro veces la posibilidad de que el túbulo se abra al influjo de Ca^{++} , dando lugar a un mecanismo de contrarregulación. De esta manera, los mecanismos antes descritos interrumpen al influjo de Ca^{++} y dejan a la neurona lista para otro ciclo de despolarización-repolarización. Existe otro grupo de sustancias que se comportan como antagonistas, como es el caso de los alucinógenos fenciclidina y dozocilpina, que son también capaces de bloquear el influjo de Ca^{++} de los NMDAR, pero requieren que el túbulo iónico permanezca abierto, ya que tienen que penetrar a través de él para unirse a sus sitios de acoplamiento, por lo que se les denomina bloqueadores de túbulo abierto; en estas circunstancias, cuando el ducto se cierra, pueden quedar atrapados en el interior, dificultando la dinámica de eliminación del antagonista.

Bibliografía

1. Absalom NL, Trevor ML, Schofield PR. Mechanisms of channel gating of the ligand-gated ion channel superfamily inferred from protein structure. *Exp Physiol*. 2004;89.2:145-53.
2. Adams DJ, Dwyer TM, Hille B. The permeability of endplate channels to monovalent and divalent metal cations. *J Gen Physiol*. 1980;75:493-510.
3. Akk G, Covey DF, Evers AS, Steinbach JH, Zorumski CF, Mennerick S. Mechanisms of neurosteroid interactions with GABA(A) receptors. *Pharmacol Therap*. 2007;116:35-57.
4. Baines AJ, Bennett PM, Carter EW, Terracciano C. Protein 4.1 and the control of ion channels. *Biol Cell Mol Dis*. 2009;42:211-5.
5. Balland B, Lachamp P, Kessler JP, Tell F. Silent synapses in developing rat nucleus tractus solitarius have AMPA receptors. *J Neurosci*. 2008;30:4624-34.
6. Balland B, Lachamp P, Strube C, Kessler JP, Tell F. Glutamatergic synapses in the nucleus tractus solitarius develop by direct insertion of calcium-impermeable AMPA receptors and without activation of NMDA receptors. *J Physiol*. 2006;574:245-61.
7. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38:1083-152.
8. Beckstein O, Sansom MS. A hydrophobic gate in an ion channel: the closed state of the nicotinic acetylcholine receptor. *Phys Biol*. 2006;3:147-59.
9. Benarroch EE. Neurosteroids: endogenous modulators of neuronal excitability and plasticity. *Neurology*. 2007;68:945-7.
10. Bocquet N, Nury H, Baaden M, Le Poupon C, Changeux JP, Delarue M, et al. X-ray structure of a pentameric ligand-gated ion channel in an apparently open conformation. *Nature*. 2009;457:111-4.
11. Bocquet N, Prado de Carvalho L, Cartaud J, Neyton J, Le Poupon C, Taly A, et al. A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family. *Nature*. 2007;445:116-9.
12. Boehm J, Kang MG, Johnston RC, Esteban J, Huganir RL, Malinow R. Synaptic incorporation of AMPA receptors during LTP is controlled by a PKC phosphorylation site on GluR1. *Neuron*. 2006;51:213-25.
13. Bouzat C, Bartos M, Corradi J, Sine SM. The interface between extracellular and transmembrane domains of homomeric Cys-loop receptors governs open-channel lifetime and rate of desensitization. *J Neurosci*. 2008;28:7808-19.
14. Browning KN, Tavagli RA. Functional organization of presynaptic metabotropic glutamate receptors in vagal brainstem circuits. *J Neurosci*. 2007;27:8979-88.
15. Burnashev N. Calcium permeability of glutamate-gated channels in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 1996;6:311-7.
16. Cachope R, Mackie K, Triler A, O'Brien J, Pereda AE. Potentiation of electrical and chemical synaptic transmission mediated by endocannabinoids. *Neuron*. 2007;56:1034-47.
17. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R64-76.
18. Cheng ZX, Lan DM, Wu PY, Zhu YH, Dong Y, Ma L, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone sulphate inhibits persistent sodium currents in rat medial prefrontal cortex via activation of sigma-1 receptors. *Exp Neurol*. 2008;210:128-36.
19. Christie JM, Jahr CE. Dendritic NMDA receptors activate axonal calcium channels. *Neuron*. 2008;60:298-307.
20. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. 7th ed. Oxford y Nueva York: Oxford University Press; 1996.
21. Corringer PJ, Le Novère N, Changeux JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000;40:431-58.
22. Cromer BA, Morton CJ, Parker MW. Anxiety over GABA (A) receptor structure relieved by AChBP. *Trends Biochem Sci*. 2002;27:280-7.
23. Cymes GD, Grosman C, Auerbach A. Structure of the transition state of gating in the acetylcholine receptor channel pore: a phi-value analysis. *Biochem*. 2002;41:5548-55.
24. Cymes GD, Grosman C. Pore-opening mechanism of the nicotinic acetylcholine receptor evinced by proton transfer. *Nat Struct Mol Biol*. 2008;15:389-96.
25. Cymes GD, Grosman C. Probing ion-channel pores one proton at a time. *Nature*. 2005;438:975-80.
26. Dib-Hajj SD, Binstok AM, Summins ThR, Jarvis MF, Samad T, Zimmermann K. Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. *Brain Res Rev*. 2009;60:65-83.

27. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptors ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999;51:7-61.
28. Dolphin AC. Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channel subunits. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19:237-44.
29. Dougherty DA, Lester HA. Snails, synapses and smokers. *Nature*. 2001;411:252-5.
30. Freking M, Nicoll RA. Synaptic kinate receptors. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10:342-51.
31. Gallivan JP, Dougherty DA. Cation-pi interactions in structural biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9459-64.
32. Gegelashvili G, Schousboe A. High affinity glutamate transporters: regulation of expression and activity. *Mol Pharmacol*. 1997;52:6-15.
33. Glitsch MD. Calcium influx through N-methyl-D-aspartate receptors triggers GABA release at interneuron-Purkinje cell synapse in rat cerebellum. *Neuroscience*. 2008;151:403-9.
34. Goudet C, Maganaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau IV RW, Pin JPh. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev*. 2009;60:43-56.
35. Grosman C, Auerbach A. Asymmetric and independent contribution of the second transmembrane segment 12' residues to diliganded gating of acetylcholine receptor channels. *J General Physiol*. 2000;115:637-51.
36. Grosman C, Zhou M, Auerbach A. Mapping the conformational wave of acetylcholine receptor channel gating. *Nature*. 2000;403:773-6.
37. Gupta A, Wang Y, Markram H. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science*. 2000;287:273-8.
38. Hilf RCJ, Dutzler R. A prokaryotic perspective on pentameric ligand-gated ion channel structure. *Struct Biol*. 2009;19:1-7.
39. Hilf RJ, Dutzler R. Structure of a potentially open state of a proton-activated pentameric ligand-gated ion channel. *Nature*. 2009;457:115-8.
40. Hilf RJ, Dutzler R. X-ray structure of a prokaryotic pentameric ligand-gated ion channel. *Nature*. 2008;452:375-9.
41. Horenstein J, Wagner DA, Czajkowski C, Akabas MH. Protein mobility and GABA-induced conformational changes in GABA_A receptor pore-limiting M2 segment. *Nat Neurosci*. 2001;4:477-85.
42. Hu AQ, Wang ZM, Lan DM, Fu YM, Zhu YH, Dong Y, et al. Inhibition of evoked glutamate release by neurosteroid allopregnenolone via inhibition of L-type calcium channels in rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharm*. 2007;32:1477-89.
43. Iversen LL. Neuropeptides: promise unfulfilled? *Trends Neurosci*. 1995;18(2):49-50.
44. Jansen M, Bali M, Akabas MH. Modular design of Cys-loop ligand gated ion channels: functional 5-HT₃ and GABA rho1 receptors lacking the large cytoplasmatic M3M4 loop. *J Gen Physiol*. 2008;131:137-46.
45. Jensen ML, Schousboe A, Ahring PK. Charge selectivity of the Cys-loop family of ligand-gated ion channels. *J Neurochem*. 2005;92:217-25.
46. Jonas P, Bischofberger J, Sandkuhler J. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science*. 1998;281:419-24.
47. Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. Nicotinic receptors in the brain: correlating physiology with function. *Trends Neurosci*. 1999;22:555-62.
48. Kanner BI. Sodium-coupled neurotransmitter transport: structure, function and regulation. *J Exp Biol*. 1994;196:237-49.
49. Kash TL, Jenkins A, Kelley JC, Trudell JR, Harrison NL. Coupling of agonist binding to channel gating in the GABA_A receptor. *Nature*. 2003;421:272-5.
50. Kauer JA, Gibson HE. Hot flash: TRPV channels in the brain. *Trends Neurosci*. 2009;88:32-40.
51. Kole MH, IIschner SU, Kampa BM, Williams SR, Ruben PC, Stuart GH. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nat Neurosci*. 2008;11:178-86.
52. Krusek J, Dittert J, Hendrych T, Hnik P, Horak M, Petrovic M, et al. Activation and modulation of ligand-gated ion channels. *Pysiol Res*. 2004;53:S103-13.
53. Kukley M, Capetillo-Zarate E, Dietrich D. Vesicular glutamate release from axons in White matter. *Nat Neurosci*. 2007;10:311-20.
54. Lai HC, Jan LY. The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:548-62.
55. Lape R, Colquhoun D, Sivillotti LG. On the nature of partial agonism in the nicotinic receptor superfamily. *Nature*. 2008;454:722-7.
56. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev*. 2007;8:413-26.
57. Le Meur K, Galante M, Angulo MC, Audiant E. Tonic activation of NMDA receptors by ambient glutamate of non-synaptic origin in the rat hippocampus. *J Physiol*. 2007;580:373-83.
58. Le Vasseur M, Ran I, Lacaille JC. Selective induction of metabotropic glutamate receptor 1- and metabotropic glutamate receptor 5-dependent chemical long-term potentiation at oriens/alveus interneuron synapses of mouse hippocampus. *Neurosci*. 2008;151:28-42.
59. Legendre P. The glycinergic inhibitory synapse. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:760-93.
60. Lynch JW, Han NL, Hadrill J, Pierce KD, Schofield PR. The surface accessibility of the glycine receptor M2-M3 loop is increased in the channel open state. *J Neurosci*. 2001;21:2589-99.
61. Malinow R, Mainen ZF, Hayashi Y. LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10:352-7.
62. Mansilla OA, Morali BG. Neurosteroides, receptores GABA y protección neuronal. *Gac Med Mex*. 1997;133(4):367-9.
63. Masugi-Tokita M, Shigemoto R. High-resolution quantitative visualization of glutamate and GABA receptors at central synapses. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:387-93.
64. Mehta AK, Ticku MK. An update on GABA_A receptors. *Brain Res Rev*. 1999;29:196-217.
65. Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*. 2003;423:949-55.
66. Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*. 2003;423:949-55.
67. Nelson N, Lill H. Porters and neurotransmitter transporters. *J Exp Biol*. 1994;196:213-28.
68. Neymann S, Manahan-Vaughan D. Metabotropic glutamate receptor (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampus CA1 region in vitro. *Eur J Neurosci*. 2008;27:1345-52.
69. Nicholls DG, Ward MW. Mitochondrial membrane potential and neuronal glutamate excitotoxicity: mortality and millivolts. *Trends Neurosci*. 2000;23:166-74.
70. Nusser Z. Variability in the subcellular distribution of ion channels increases neuronal diversity. *Trends Neurosci*. 2009;32(5):267-74.
71. O'Brien JA, Berger AJ. Cotransmission of GABA and glycine to brain stem motoneurons. *J Neurophysiol*. 1999;82:1638-41.

72. Paas Y, Gibor G, Grailhe R, Savatier-Duciert N, Dufresne V, Sunesen M, et al. Pore conformations and gating mechanism of a Cys-loop receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:15877-82.
73. Panicker S, Cruz H, Arrabit C, Slesinger PA. Evidence for a centrally located gate in the pore of a serotonin-gated ion channel. *J Neurosci*. 2002;22:1629-39.
74. Purohit P, Mitra A, Auerbach A. A stepwise mechanism for acetylcholine receptor channel gating. *Nature*. 2007;446:930-3.
75. Reeves DC, Lummis SC. The molecular basis of the structure and function of the 5-HT₃ receptor: model ligand-gated ion channel. *Mol Membr Biol*. 2002;19:11-26.
76. Roche M, Commons KG, Peoples A, Valentino RJ. Circuitry underlying regulation of the serotonergic system by swim stress. *J Neurosci*. 2003;23:970-7.
77. Salter MW, Kalia LV. Src kinase: a hub for NMDAR regulation. *Nat Rev Neurosci*. 2008;5:317-28.
78. Schofield CM, Jenkins A, Harrison NL. A highly conserved aspartic acid residue in the signature disulfide loop of the alpha 1 subunit is a determinant of gating in the glycine receptor. *J Biol Chem*. 2003;278:34079-83.
79. Schotanus SM, Chergui K. Dopamine D1 receptors and group 1 metabotropic glutamate receptors contribute to the induction of long-term potentiation in the nucleus accumbens. *Neuropharmacol*. 2008;54:837-44.
80. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Ann Rev Neurosci*. 2007;30:259-88.
81. Sekizawa S, Bonham AC. Group 1 metabotropic glutamate receptor are second-order baroreceptor neurons are atonically activated and induce a Na⁺-Ca²⁺ exchange current. *J Neurophysiol*. 2006;95:882892.
82. Shan Q, Nevin ST, Haddrill JL, Lynch JW. Asymmetric contribution of alpha and beta subunits to the activation of alphabeta heteromeric glycine receptors. *J Neurochem*. 2003;86:498-507.
83. Shen XM, Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, Gingold M, Sine SM, et al. Mutation causing severe myasthenia reveals functional asymmetry of AChR signature cysteine loops in agonist binding and gating. *J Clin Invest*. 2003;11:497-505.
84. Shin JH, Kim YS, Linden DJ. Dendritic glutamate release produces autocrine activation of mGluR1 in cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:746-50.
85. Sigel E, Buhr A, Baur R. Role of the conserved lysine residue in the middle of the predicted extra-cellular loop between M2 and M3 in the GABA (A) receptor. *J Neurochem*. 1999;73:1758-64.
86. Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature*. 2006;440:448-55.
87. Sixma TK, Smit AB. Acetylcholine binding protein (AChBP): a secreted glial protein that provides a high-resolution model for the extracellular domain of pentameric ligand-gated ion channels. *Ann Rev Biophys Biochem Struct*. 2003;32:311-34.
88. Smit AB, Syed NI, Schapp D, Van Minen J, Klumperman J, Kits S, et al. A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic neurotransmission. *Nature*. 2001;411:261-8.
89. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:206-21.
90. Stell BM, Rostaing P, Triller A, Marty A. Activation of presynaptic GABA(A) receptors induces glutamate release from parallel fiber synapses. 2007;27:9022-31.
91. Sun J, Pang ZP, Qin D, Fahim AT, Adachi R, Südhof TC. A dual-Ca²⁺-sensor model for neurotransmitter release in a central synapse. *Nature*. 2007;450:676-82.
92. Tasneem A, Iyer LM, Jakobsson E, Aravind L. Identification of the prokaryotic ligand-gated ion channels and their implications for the mechanisms and origins of animal Cys-loop ion channels. *Genome Biol*. 2005;6:R4.
93. Trudell J. Unique assignment of inter-subunit association in GABA (A) alpha 1 beta 3 gamma 2 receptors determined by molecular modeling. *Biochem Biophys Acta*. 2002;1565:91-6.
94. Turecek R, Trusell LO. Presynaptic glycine receptors enhance transmitter release at a mammalian central synapse. *Nature*. 2001;411:587-90.
95. Unwin N, Miyazawa A, Li J, Fujiyoshi Y. Activation of the nicotinic acetylcholine receptor involves a switch in conformation of the alpha subunits. *J Mol Biol*. 2002;319:1165-76.
96. Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution. *J Mol Biol*. 2005;346:967-89.
97. Utkin YN, Tsetlin VI, Hucho F. Structural organization of nicotinic acetylcholine receptors. *Membr Cell Biol*. 2000;13:143-64.
98. Vardjan N, Stenovec M, Jorgacevski J, Kreft M, Zorec R. Subnanometer fusion pores in spontaneous exocytosis of peptidergic vesicles. *J Neurosci*. 2007;27:4737-46.
99. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:387-417.
100. Wasser CR, Ertunc M, Liu X, Kavalali ET. Cholesterol-dependent balance between evoked and spontaneous synaptic vesicle recycling. *J Neurophysiol*. 2007;97:413-29.
101. Wilson GG, Karlin A. The location of the gate in the acetylcholine receptor channel. *Neuron*. 1998;20:1269-81.
102. Wilson GG, Pascual JM, Brooijmans N, Murray D, Karlin A. The intrinsic electrostatic potential and the intermediate ring of charge in the acetylcholine receptor channel. *J Gen Physiol*. 2000;115:93-106.
103. Xiu X, Puskar NL, Shanata JA, Lester HA, Dougherty DA. Nicotine binding to brain receptors requires a strong cation-pi interaction. *Nature*. 2009;458:534-7.
104. Xu TL, Duan B. Calcium-permeable acid-sensing ion channel in nociceptive plasticity: A new target for pain control. *Prog Neurobiol*. 2009;87:171-80.
105. Zamponi GW, Lewis R, Todorovic SM, Arneic S, Snutch TP. Role of voltage-gated calcium channels in ascending pain pathways. *Brain Res Rev*. 2009;60:84-9.
106. Zhao JP, Constantine-Paton M. NR2A^{-/-} mice lack long-term potentiation but retain NMDA receptor and L-type Ca²⁺ channel-dependent long-term depression in the juvenile superior colliculus. *J Neurosci*. 2007;27:13649-54.
107. Zheng K, Scimemi A, Rusakov DA. Receptor actions of synaptically released glutamate: the role of transporters on the scale from nanometers to microns. *Biophys J*. 2008;95:4584-96.
108. Ziskin JL, Nishiyama A, Rubio M, Fukaya M, Bergles DE. Vesicular release of glutamate from unmyelinated axons in white matter. *Nat Neurosci*. 2007;10:321-30.
109. Zouridakis M, Zisimopoulou P, Poulas K, Tzartos SJ. Recent advances in understanding the structure of nicotinic acetylcholine receptors. *IUBMB Life*. 2009;61:407-23.

Potencial de membrana y neuroconducción

El flujo iónico que se lleva a cabo entre los espacios intra y extraneuronal durante los estados de reposo y de conducción permite que la membrana celular mantenga una diferencia de cargas electromagnéticas que le confieren un potencial dieléctrico y, como resultado, la capacidad para recibir y transmitir la señal desde el soma y a todo lo largo del axón, hasta alcanzar el pie neuronal, sitio en el que puede o no transformarse en un estímulo de naturaleza bioquímica. Esta nueva señal, al interactuar con receptores específicos, sufre un proceso de transducción en el que intervienen distintas cascadas enzimáticas, que en el caso de depender de receptores localizados en células adyacentes promoverán o no la generación de un nuevo estímulo electromagnético que se propagará a todo lo largo de la red neuronal o a través de células musculares desencadenando su contracción, tal y como sucede con los neurotransmisores; o bien, en el caso de tratarse de células distantes, provocará muy diversas respuestas, como sucede cuando la señal bioquímica generada es una neurohormona.

Estos cambios bioquímicos y electromecánicos, permiten a las células del sistema nervioso central (SNC) comunicarse entre sí, llevando consigo la información que obtienen del medio ambiente que les rodea, transformándola en potenciales eléctricos y señales químicas que son decodificadas en distintas áreas del SNC, despertando la percepción de la actividad sensitiva consciente en forma de sonidos, imágenes, olores, sabores y diversas sensaciones; o bien generando procesos sensitivos no conscientes, que le permiten calcular la posición del organismo y sus diferentes segmentos en el espacio exterior, así como el estado que guardan los distintos componentes del medio ambiente interno, como la tensión de la pared vascular, la frecuencia cardíaca, la viscosidad de la sangre, la concentración de varios solutos en el fluido sanguíneo y el calor liberado por los tejidos, procesos que destacan entre la recepción y percepción de infinidad de señales, que son determinantes del equilibrio que mantienen los distintos órganos y sistemas. Una vez que esta información ha sido integrada, comparada y cotejada, se genera una respuesta, que en la inmensa mayoría de los casos es de naturaleza motora.

Propiedad electrotonica

Son las características de las variaciones que durante el reposo y en forma pasiva presenta el potencial de membrana. Se trata de descargas subumbrales que no producen un potencial de acción, pero que sí influyen sobre el potencial de membrana. Cuando estas descargas electrotonicas parten experimentalmente del cátodo son negativas y se denominan potenciales cetelectrotonicos, mientras que cuando parten del ánodo son positivas, por lo que se denominan potenciales anelectrotonicos. Se trata de un proceso dinámico que caracteriza a una estructura que definitivamente no es rígida o estática, sino que está constituida por axones y dendritas llenos de protoplasma y de distintos organelos contenidos por una membrana celular que le proporciona forma

irregular, de radio inconstante y diversa geometría, cuya masa se encuentra inmersa en un intersticio en el que se relaciona con otras estructuras similares, influenciando el comportamiento eléctrico de sus vecinas. Su pequeño diámetro y contenido protoplasmático, que incluye a distintos organelos, permite que los cambios en el medio provoquen modificaciones en sus características electroquímicas, por lo que difieren considerablemente de la actividad de los modelos biológicos macroscópicos inmersos en soluciones electrolíticas.

El principio en el que se basa la función de la sinapsis eléctrica es muy similar al de la conducción electrostática mediante la cual se propagan los impulsos subumbrales avanzando tramos de corta longitud; es por este motivo que recibe también el nombre de sinapsis electrotónica. Es en esta forma como el potencial de membrana ante un cero de flujo iónico está relacionado con la diferencia entre dos soluciones electrolíticas en diferentes concentraciones, separadas por una membrana que se mantiene en equilibrio de Donnan, mediante difusión simple y fuerzas eléctricas en la interfase membrana:solución y el campo eléctrico generado por la difusión de los iones con diferente movilidad. Como resultado, el proceso permite incrementar el número de cargas positivas en el interior de la neurona postsináptica, despolarizándola; es decir, las modificaciones en los potenciales subumbrales son provocadas por la integración espaciotemporal de los estímulos de entrada a la sinapsis a través de las arborizaciones somatodendríticas, las cuales al alcanzar el nivel de descarga mediante conductancia biofísica provocada por un rápido reclutamiento de túbulos de sodio y potasio dependientes de compuerta desencadenan un fenómeno de retroalimentación positiva que se desborda en un potencial de acción. Los potenciales subumbrales pueden alcanzar una longitud significativa propagándose en ambos sentidos, tanto ortodrómico como antidrómico, considerando que aunque la velocidad en propagación es ligeramente menor en sentido antidrómico, esta puede ejercer un impacto significativo en la propagación retrógrada, afectando la producción de espigas de tiempo dependientes de plasticidad, es decir, afecta la sincronización y sensibilidad sináptica plástica a los tiempos de descarga de información sináptica, modificando la conducción digital y la liberación del neurotransmisor.

Durante la fase de conducción electrotónica o fase de aparente de reposo, el exterior de la neurona presenta un exceso de cargas positivas, mientras que en su interior predominan las cargas negativas. La bicapa lipídica de la membrana, al bloquear la libre difusión iónica y mantener una alta concentración de aniones $[A^-]$ en el interior de la célula por su elevado contenido en aminoácidos y proteínas establece un equilibrio que se caracteriza por: a) un gran número de iones Na^+ en el exterior, frente a una baja concentración en el interior; b) una baja concentración de iones K^+ en el exterior, frente a una alta concentración en el interior, y c) una alta concentración del anión Cl^- en el exterior, frente a una baja concentración en el interior (Cuadro 1). De tal manera que la membrana mantiene elevado el Na^+ en el exterior de la célula, en contra de su gradiente de concentración y en contra de su gradiente eléctrico, ya que de lo contrario, mediante difusión simple, migraría hacia el interior de la célula, sitio en donde su concentración es menor, y mediante gradiente eléctrico también lo haría hacia el interior, atraído por el alto contenido de A^- en el protoplasma celular; de la misma manera, el Cl^- se mantiene elevado en el exterior, en contra de su gradiente de concentración pero de acuerdo a su gradiente eléctrico, ya que tiende a ser rechazado por las cargas negativas del interior de la célula; el K^+ , finalmente, se mantiene elevado en el interior de acuerdo a su gradiente eléctrico, atraído por las cargas

Cuadro 1. Durante el potencial de equilibrio, el espacio extracelular (EEC) presenta un exceso de cargas positivas frente a una elevada concentración de aniones en el espacio intracelular (EIC), estableciendo un equilibrio en el que los iones de Na⁺ y Cl⁻ están más elevados en el exterior de la neurona que en su interior; mientras que los iones de K⁺ están concentrados fundamentalmente en su interior, provocando un potencial de membrana de aproximadamente -97 mV en las células que forman parte de la substancia reticular ascendente.

Ion	EEC mM/l		EIC mM/l
	Plasmático	Intersticial	
Na ⁺	140	150.0	15
K ⁺	5	5.5	150
Ca ⁺⁺	110	125.0	9

electronegativas de los A⁻ intracelulares, pero en contra de su gradiente de concentración, que en otras condiciones permitiría su difusión hacia el exterior, sitio en donde la concentración de K⁺ es menor.

Si consideramos que la dirección del flujo iónico o corriente eléctrica se define como la dirección del movimiento neto de las cargas electropositivas (anelectrotónicas), aceptaremos entonces que en una solución electrolítica, los iones con carga positiva o cationes se mueven en dirección de la corriente eléctrica y los iones con carga negativa o aniones, en sentido contrario. Esta separación de iones establece una diferencia en la concentración de las cargas eléctricas a través de la membrana, produciendo un potencial eléctrico o voltaje, al que se le denomina potencial de membrana (V_M), que equivale a la diferencia que existe entre el número de cargas negativas en el interior de la célula o potencial interno (V_I) y el número de cargas positivas en el exterior o potencial externo (V_E):

$$V_M = V_I - V_E$$

Al potencial de membrana que presenta la célula cuando esta se encuentra en cualquier momento que no corresponda al del potencial de acción o al sináptico se le denomina potencial de reposo (V_R). Si realmente existe el V_R, este no es igual al potencial de equilibrio, ya que la membrana es permeable a distintos iones, por lo que el V_R se encontraría en algún sitio localizado entre los potenciales de equilibrio correspondientes a cada uno de los iones para los que la membrana es permeable. Por acuerdo internacional el V_E es de cero, mientras que el V_I equivale al V_R, el cual en el caso de las neuronas se encuentra entre los -60 y los -70 mV. De tal forma que la carga eléctrica de la membrana en estado de polarización depende del flujo de cationes o de aniones entre el interior y el exterior de la célula a través de túbulos independiente de compuerta (pasivos) que permanecen abiertos constantemente; en cambio, la generación de un potencial propagado es el resultado de una alteración en el flujo de corriente a través de la membrana en respuesta a la apertura o cierre de túbulos dependientes de compuerta (activos). De hecho, las modificaciones que presenta el V_M en estado de polarización no dependen de la apertura o cierre de túbulos activos, sino del flujo iónico a través de túbulos pasivos que producen un potencial electrotónico (V) que equivale a la diferencia entre el V_M y el V_R:

$$V = V_M - V_R$$

Es decir, el V representa las modificaciones que sufre el voltaje de la membrana sin la participación o apertura de los túbulos iónicos dependientes de compuerta. La membrana celular al ser impermeable para las grandes moléculas aniónicas de su interior (aminoácidos y proteínas A^-) establece un balance termodinámico mediante el cual equilibra a las fuerzas de difusión simple que tienden a permitir que el K^+ abandone la célula y a las fuerzas aniónicas que tienden a atraerlo hacia el interior, manteniendo un potencial de equilibrio. Cuando este equilibrio se rompe como consecuencia del incremento en el número de cargas electronegativas en el interior de la célula o bien cuando las cargas electropositivas tienden a fluir hacia el exterior se considera que el potencial de membrana se ha vuelto más electronegativo, provocando un estado de hiperpolarización. Si en estas circunstancias el flujo iónico se invierte repentinamente provoca lo que se denomina potencial reverso. En cambio, cuando las cargas electropositivas aumentan o las electronegativas disminuyen en el espacio intraneuronal se produce un proceso de despolarización durante el cual la neurona se comporta como una resistencia; sin embargo, cuando la despolarización alcanza un determinado voltaje (reobase) y logra sobrepasar un umbral determinado (nivel de descarga) se genera un potencial de acción o potencial propagado. En estas circunstancias, la neurona deja de comportarse como una resistencia y gracias a las propiedades de sus túbulos iónicos comienza a comportarse como un capacitor o condensador. Tanto la hiperpolarización como la despolarización hasta antes de la generación del potencial propagado son propiedades electrotónicas pasivas que permiten la transmisión local de la señal eléctrica. Existen dos tipos de corriente que fluye a través de la membrana neuronal: a) la corriente iónica o resistencia iónica de membrana (I_I), que depende del flujo iónico a través de túbulos específicos, y b) la corriente de capacitancia de membrana (I_C), que equivale al número de cargas positivas o negativas a ambos lados de la membrana. A la suma de estos dos flujos ($I_I + I_C$) se le denomina corriente de membrana (I_M), la cual a pesar de fluir rápidamente no modifica de manera considerable el voltaje de esta (V_M), dado que la membrana neuronal se comporta como un condensador que almacena y regula la intensidad del voltaje. La capacitancia le confiere a la neurona, entonces, la propiedad de reducir el grado de variación del potencial de membrana, en respuesta a un pulso de corriente de entrada. De tal forma que la magnitud del voltaje de la membrana (ΔV_M) es directamente proporcional a la magnitud de la carga (ΔQ) que almacena e inversamente proporcional a la capacidad que posee para almacenar esa carga (capacitancia (C)).

$$\Delta V_M = \frac{\Delta Q}{C}$$

Si consideramos que la magnitud de la carga depende directamente de la cantidad de I_M que la atraviesa en una unidad de tiempo, entonces la $\Delta Q = I_M \times t$, por lo que:

$$\Delta V_M = \frac{I_M \times t}{C}$$

Por este motivo la ΔV_M depende de la magnitud y el tiempo que tarda un pulso de corriente de entrada en recorrer un segmento específico de la misma, ya que la neurona necesita de un determinado lapso de tiempo para incrementar o disminuir el número de cargas entre los espacios intra y extracelular. Es por ello por lo que la ΔV_M se incrementa en proporción directa al tiempo durante el cual es aplicado un flujo de corriente constante, hasta que llega el momento en que empieza a declinar por la resistencia que opone

la neurona al flujo de corriente; sin embargo, este proceso es gradual, ya que la bicapa lipídica que conforma su membrana le permite que funcione como un capacitor o condensador. La capacitancia depende, a su vez, del área de superficie de la membrana por ambos lados y del espacio que los separa. En las membranas biológicas esta separación es de 4 nm, lo que produce una capacitancia de membrana (C_M) por área de superficie de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. La capacitancia total (C_T), en cambio, es directamente proporcional al área de superficie ($S = 4\pi \cdot r^2$) y como consecuencia al diámetro del axón sin su recubrimiento de mielina, ya que la capacitancia es inversamente proporcional al grado de mielinización, por lo que:

$$C_T = C_M (4\pi \times r^2)$$

Esto significa entonces, que para producir la misma variación en el voltaje de membrana entre dos neuronas de diferente dimensión se requiere de una magnitud superior de corriente para la de mayor tamaño que para la más pequeña. En esta forma la neurona se comporta como una resistencia, en la que la corriente al alcanzar el nivel de descarga provoca un cambio brusco en el potencial de membrana, y como un capacitor o condensador, en el que un pulso de corriente de entrada, modula en forma gradual y lineal la magnitud del potencial. Al combinarse estas dos propiedades en paralelo, cada segmento cilíndrico del axón presenta el mismo voltaje o potencial de membrana. Ahora bien, si se considera que la relación que existe entre la corriente y el voltaje define la resistencia de entrada a una neurona, el flujo de corriente electrotónica sigue la ley de Ohm, en donde la corriente (I) es igual a la fuerza electromotriz o potencial (FE) sobre la resistencia (R):

$$I = \frac{FE}{R}$$

Es decir, la fuerza electromotriz o potencial o voltaje es directamente proporcional al producto de la corriente por la resistencia ($FE = I \times R$), lo que implica que:

$$\Delta V_M = I_M \times R$$

Mientras mayor sea la resistencia, se requerirá de una ΔV_M superior para poder producir un flujo de corriente. Es precisamente por este motivo que la ΔV_M en el tiempo también depende de la resistencia (R) que opone la misma membrana a la corriente que la atraviesa, multiplicada por la sustracción a la unidad (1) del valor de la base de los logaritmos naturales (e) que equivale a 2.72, elevado a menos el tiempo (-t) dividido entre la constante de tiempo de la membrana (τ), que representa el lapso necesario para elevar el potencial de membrana desde 0 ($1 - 1/e$) hasta alcanzar el 63% del máximo voltaje provocado por un estímulo.

$$\Delta V_M (t) = I_M \cdot R (1 - e^{-t/\tau})$$

Ante estas circunstancias, cuando se aplica un estímulo en una determinada área de la membrana, el V_M no se eleva en forma espontánea sino de manera lenta y paulatina.

Dentro del volumen contenido en un segmento cilíndrico del axón, el flujo de corriente se distribuye en todas direcciones y sentidos (ejes Y y Z), por lo que la resistencia en sentido transversal disminuye paulatinamente a medida que el diámetro del axón se incrementa, dado que puede contener un mayor número de iones en un diámetro mayor y como consecuencia un volumen superior, mientras que la resistencia en sentido longitudinal o axial se incrementa en forma directamente proporcional a la longitud del axón,

$$r_A = \frac{R_{CIT}}{\pi \times r^2}$$

Se puede afirmar, por tanto, que la resistencia de la membrana (r_M) al flujo, medida en Ohms/cm de longitud del segmento cilíndrico del axón, es directamente proporcional a la resistencia específica de la unidad de superficie de la membrana (R_M) en Ohms/cm², e inversamente proporcional a la circunferencia (c) del segmento ($c = 2 \pi \times r$):

$$r_M = \frac{R_M}{2\pi \times r}$$

Si tomamos en consideración que las dimensiones del axón son verdaderamente pequeñas, la r_A entonces será muy elevada en comparación con el espacio interneuronal, cuyo volumen es prácticamente infinito, por lo que la resistencia del espacio extracelular es mínima y el potencial externo se considera equivalente a la tierra. Con base en estos conceptos, se explica la gran resistencia que impone una espina dendrítica o una dendrita por sí misma, cuyo diámetro es evidentemente menor al de un axón, al flujo longitudinal de la corriente eléctrica. Esta resistencia al flujo no solo depende de su diámetro, sino de las colisiones que durante su desplazamiento presentan los iones contra diversas estructuras citoplasmáticas a lo largo de los segmentos neuronales. De tal manera que incluso sin alcanzar la reobase, el cambio en el voltaje que sufre la membrana en un determinado punto ($X=0$) disminuye su magnitud a medida que se aleja de su sitio de origen. Ante estas circunstancias, ya no podemos hablar de un segmento cilíndrico aislado, sino de una serie de cilindros que unidos entre sí mediante la membrana citoplasmática contienen protoplasma y organelos que forman parte de estructuras que en conjunto constituyen finalmente una neurona. Si consideramos que la r_A es inversamente proporcional a la C_M y que la C_M es directamente proporcional al diámetro del axón, resulta entonces que el incremento en su diámetro disminuye la magnitud del producto $r_A \times C_M$ y mejora la velocidad de conducción. Por el contrario, la C_M es inversamente proporcional al grosor de la capa aislante de mielina, que mientras más gruesa es, disminuye aún más la C_M y con ello el producto $r_A \times C_M$, mejorando la velocidad de conducción, aún más que con el incremento aislado del diámetro del axón. Es por este motivo que la velocidad de conducción mejora aún más con el incremento en el grosor de la capa aislante de mielina que con el incremento en el diámetro del axón.

En las neuronas mielinizadas con nodos de Ranvier, el potencial de acción se inicia en la zona no mielinizada, para desplazarse posteriormente por el centro del axón y por debajo de la capa aislante que conforma la región internodal, en donde la C_M se reduce a su mínima expresión. De tal forma que el potencial de acción no desaparece, gracias a que la vaina de mielina se interrumpe cada 1-2 mm por áreas de membrana desnudas de 2 mm de longitud (nodo de Ranvier), en las que la concentración de túbulos de Na⁺ dependientes del voltaje es tan alta que genera una intensa despolarización en respuesta al desplazamiento electrotónico de la corriente a lo largo de la región internodal, por debajo de la capa aislante de mielina. La velocidad de desplazamiento del potencial, en cambio, disminuye cada vez que alcanza un nodo, ya que en este sitio la C_M se incrementa considerablemente, provocando lo que se denomina corriente saltatoria.

La corriente que fluye a lo largo de la neurona durante un tiempo $T \gg \tau$ se estabiliza cuando la C_M es igual a cero, ya que entonces el flujo que predomina es el de la I_p , lo que implica que la variación del potencial dependerá básicamente de los valores relativos de la

r_A y de la r_M . La r_A , entonces, se incrementa a medida que el flujo de I_1 se aleja de su punto de partida, mientras que la r_M es la misma a todo lo largo de los segmentos cilíndricos de la neurona. De la misma manera, la DV_M disminuye conforme se calcula su valor en puntos cada vez más distantes al de su sitio de origen. Este decremento que sufre la DV_M conforme se aleja de su sitio de origen es de tipo exponencial:

$$\Delta V_M(x) = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}$$

De tal manera que la ΔV_M multiplicada por la distancia (x) a la que se mide desde su punto de origen ($x = 0$) es directamente proporcional a la ΔV_M medida en su punto de origen (ΔV_0), multiplicado por «e» elevada a menos el valor de la «x» dividida entre la constante de longitud (λ), que representa la distancia necesaria para que a partir del punto $x = 0$, la ΔV_M decaiga a un valor igual a la inversa de «e» ($1/e$), lo que equivale a la fracción 0.3676; es decir, prácticamente el 37% de su valor inicial. Ahora bien, dado que el decremento que representa λ depende de la relación entre la r_M y la r_A , y que la r_A es inversamente proporcional al cuadrado del radio, mientras que la r_M es inversamente proporcional a $2\pi \times r$, tendremos entonces que:

$$\lambda = \sqrt{r_M \div r_A}$$

Por lo que: $\lambda = \frac{\sqrt{\frac{r_M}{(2\pi)(r)}}}{\frac{r_A}{(\pi)(r^2)}}$ de tal forma que: $\lambda = \frac{\sqrt{r_M}(\pi \times r^2)}{r_A(2\pi \times r)}$

finalmente: $\lambda = \sqrt{\frac{r_M}{r_A}} \times \frac{r}{2}$

Mientras mayor sea la r_M y menor la r_A , mayor será la constante de longitud, cuyo valor oscila entre 0.1 y 1.0 mm. De la misma manera, mientras mayor sea el diámetro del segmento, mayor será la λ , dado que la relación r_M/r_A es directamente proporcional al radio. En concreto, λ es directamente proporcional a la raíz cuadrada del radio del segmento. Con base en esta aseveración, se considera que la constante de longitud λ representa la eficacia con la que el voltaje se disemina en forma pasiva a través de la neurona; es decir, es una medida de conducción electrotónica que influencia el fenómeno de adición espacial y, como consecuencia, es un factor determinante en la propagación del potencial de acción.

Potencial de membrana

Partiendo de las características electrotónicas de la membrana se genera el inadecuadamente denominado potencial de reposo, ya que la célula requiere del consumo de una gran cantidad de substratos bioenergéticos con el objeto de mantener el equilibrio iónico entre los espacios intra y extracelular, mediante la actividad de túbulos independientes de compuerta. De hecho, este potencial representa la carga eléctrica de la membrana en ausencia de neuroconducción. Ante estas circunstancias, la membrana celular se mantiene permeable al eflujo iónico de K^+ , incrementando la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula, lo que confiere a la membrana carga predominantemente positiva en su cara externa y negativa en la interna. Mientras mayor sea el eflujo de K^+ ,

El potencial de membrana

$$E = \frac{RT}{FV} (\ln 10 (1000)) \left(\text{Log} \frac{P_k [K]_e}{P_k [K]_i} + \text{Log} \frac{P_{Na} [Na]_e}{P_{Na} [Na]_i} + \text{Log} \frac{P_{Cl} [Cl]_i}{P_{Cl} [Cl]_e} \right)$$

Cuadro 1. El potencial de membrana fue calculado por primera vez por Nernst y Planck a finales del siglo XIX en sistemas inertes y posteriormente por Bernstein entre 1902 y 1912 en membranas biológicas. Este es el motivo por el que a esta ecuación se la conoce con el nombre de ecuación de Walter Nernst.

mayor será la positividad de su cara externa y mayor la negatividad de su cara interna; de la misma forma, a medida que su concentración extracelular aumenta, su poder de eflujo disminuye, ya que las fuerzas electronegativas, al incrementarse en el interior de la célula, producen un poderoso gradiente eléctrico que tiende a retener a este ion en su interior, mientras que su gradiente de concentración se vuelve menos poderoso, al acumularse mayor cantidad de K⁺ en el espacio extracelular. Esto sucede hasta el momento en que las fuerzas que tienden a producir el eflujo de K⁺ (gradiente de concentración) entran en equilibrio con las fuerzas que lo retienen (gradiente eléctrico), provocando lo que de ahora en adelante se denominará potencial de equilibrio. Este potencial lo calcularon por primera vez Nernst y Planck a fines del siglo XIX en sistemas inertes y posteriormente Bernstein entre 1902 y 1912 en membranas biológicas; es por ello por lo que al diseño matemático con el que se calcula el potencial de membrana se le conoce como ecuación de Walter Nernst (Cuadro 1).

Cuando se ha alcanzado la neutralidad entre los espacios intra y extracelular, el potasio extracelular [K⁺]_E es igual al cloro extracelular [Cl⁻]_E: [K⁺]_E = [Cl⁻]_E; mientras que el potasio intracelular [K⁺]_i es igual a la suma del cloro intracelular [Cl⁻]_i con los aniones [A]: [K⁺]_i = [Cl⁻]_i + [A]. De hecho, el [K⁺]_i tiende a abandonar a la célula de acuerdo con su gradiente de concentración, pero por cada ion de K⁺ que sale se desplaza también hacia el exterior un ion de Cl⁻, manteniendo con ello la electroneutralidad. Este fenómeno provoca un incremento en la concentración de Cl⁻ en el lado externo de la membrana hasta alcanzar el equilibrio:

$$\frac{[K]_E}{[K]_I} = \frac{[Cl]_I}{[Cl]_E} \text{ por lo que si consideramos que el } [K^+]_i = [Cl^-]_i + [A] \text{ entonces el}$$

[Cl⁻]_i = [K⁺]_i - [A]. Si sustituimos al [Cl⁻]_i en la ecuación anterior, obtendremos:

$$\frac{[K]_E}{[K]_I} = \frac{[K]_I - A}{[Cl]_E}$$

y en consecuencia:

$$[K]_I = \frac{[K]_E [Cl]_E}{[K]_I} + A$$

Ahora bien, si consideramos que el [K⁺]_E = [Cl⁻]_E, elevamos entonces al cuadrado el [K⁺]_E y quitamos el [Cl⁻]_E obteniendo:

$$[K]_I = \frac{[K]_E^2}{[K]_I} + A$$

así es que: el $[K^+]_i > [K^+]_E$ y el $[Cl^-]_i < [Cl^-]_E$. Con base en estos conceptos, Nernst y Planck llegan a la conclusión de que el flujo de K^+ puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$J_K = -D_K \left(\frac{d[K]}{dx} + [K] \frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} \right)$$

en donde J_K : flujo de K^+ en mol/s/cm² de membrana; D_K : constante de difusión del K^+ ; d: grosor de la membrana; x: un punto determinado de la membrana; F: constante de Faraday; R: constante general del estado gaseoso; T: temperatura absoluta en °K; φ : el potencial en cualquier punto de la membrana. De la misma manera, concluyen que el eflujo del Cl^- , al tratarse de un anión, se calcula:

$$J_{Cl} = -D_{Cl} \left(\frac{d[Cl]}{dx} - [Cl] \frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} \right)$$

Al no existir un flujo de corriente obligado a través de la membrana, la suma de la corriente provocada por el K^+ y el Cl^- resultan igual a cero: $I = Z_K F J_K + Z_{Cl} F J_{Cl} = 0$, en donde I: corriente total de membrana y Z: valencia, lo que quedaría expresado de la siguiente manera:

$$-D_K \frac{d[K]}{dx} + D_{Cl} \frac{d[Cl]}{dx} - \frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} (D_K [K] + D_{Cl} [Cl]) = 0$$

por lo que si despejamos:

$$-\frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} = \frac{D_K \frac{d[K]}{dx} - D_{Cl} \frac{d[Cl]}{dx}}{D_K [K] + D_{Cl} [Cl]}$$

Si consideramos que $[K^+] = [Cl^-]$ entonces obtendremos:

$$-\frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} = \frac{(D_K - D_{Cl})}{(D_K + D_{Cl})} \frac{d[K]}{dx} [K]$$

Por otro lado, si consideramos que la relación $\frac{d\varphi}{dx}$ equivale a la diferencia de potenciales entre el lado externo y el interno de la membrana: $\varphi_E - \varphi_I$; y que la relación

$$\frac{d[K]}{dx} \div [K]$$

equivale al logaritmo natural del $[K^+]_E$ entre el $[K^+]_I$: $\ln \frac{[K]_E}{[K]_I}$ obtendremos:

$$\frac{F}{RT} (\varphi_E - \varphi_I) = \frac{D_K - D_{Cl}}{D_K + D_{Cl}} \ln \frac{[K]_E}{[K]_I}$$

Con base en este concepto y si aceptamos que la constante de difusión del K^+ y del Cl^- , de acuerdo a su movilidad, dependen respectivamente de la siguiente relación:

$$\mu = \frac{D_K}{RT} \quad \vee \quad \nu = \frac{D_{Cl}}{RT}$$

y $\varphi_E - \varphi_I$ y que además la diferencia representa el potencial transmembrana (E), al despejar la ecuación obtendremos que

$$E = \frac{\mu - \nu}{\mu + \nu} \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_E}{[K]_I}$$

Finalmente, si suponemos que la membrana neuronal solo permite el eflujo celular de K^+ , la movilidad del Cl^- entonces será de cero ($v = 0$), por lo que la ecuación de Nernst-Planck se convertirá finalmente en:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_E}{[K]_I}$$

En caso de querer expresar esta fórmula en logaritmos base 10, tendríamos que realizar la siguiente operación:

$$E = \frac{RT}{F} (\ln 10) \left(\log \frac{[K]_E}{[K]_I} \right)$$

No obstante la precisión de esta fórmula, la teoría de Bernstein no explicaba el potencial de acción positivo que Hodgkin y Huxley demostraron en la cara interna de la membrana. Ante esta circunstancia Goldman en 1939, partiendo del precepto que señala que el campo eléctrico o magnitud de variación del voltaje permanece constante a todo lo largo de la membrana, logra integrar, con base en la ecuación de Nernst-Planck, el cálculo de este potencial mediante la asociación matemática de varios electrolitos. La teoría del campo constante de Goldman fue corroborada posteriormente por los estudios realizados por Hodgkin y Katz en 1949.

La membrana neuronal es entonces permeable tanto al Na^+ como al Cl^- y al K^+ , pero es impermeable a la gran cantidad de A^- (proteínas y aminoácidos) intracelulares que contiene. El influjo de Na^+ despolariza a la célula solo ligeramente más allá del potencial de equilibrio que se alcanza con el K^+ , debido a que la membrana contiene un número muy superior de túbulos independientes de compuerta para el K^+ en comparación con el Na^+ . A medida que la célula comienza a despolarizarse, la disminución de las fuerzas electronegativas que provocaban el influjo de K^+ ahora facilitan su eflujo en contraposición con el influjo de Na^+ , de tal forma que mientras la despolarización se aleja más del potencial de equilibrio alcanzado por el K^+ , se incrementan aún más la fuerza electroquímica que facilita su eflujo. Esto sucede hasta que la salida de K^+ entra en equilibrio con el influjo de Na^+ , aproximadamente a los -54 mV, nivel muy alejado del valor del potencial de equilibrio provocado por el Na^+ (61.4831 mV) pero muy cercano al provocado por el K^+ (-88 mV).

El flujo de un ion se calcula al multiplicar su gradiente electroquímico $G_{E/Q}$ (gradiente eléctrico $[G_E]$ más el gradiente de concentración $[G_C]$) por la conductancia (C_O) de la membrana. Ante esto el Na^+ , a pesar del importante G_E y de G_C que tienden a facilitar su influjo, al presentar una relativa baja C_O en comparación con la del K^+ , la magnitud de su influjo es pobre; mientras que el K^+ , cuya fuerza de eflujo es relativamente pequeña, al contener un mayor número de túbulos independientes de compuerta y con ello una mayor C_O , permite que su eflujo se equipare al influjo de Na^+ . Como era de esperarse, el movimiento de estos iones a través de canales independientes de compuerta tiende a disiparse, por lo que se requiere de la intervención de la bomba Na^+-K^+ para desplazarlos en contra de su gradiente electroquímico y mantener con ello el potencial de reposo. Resulta entonces evidente que durante el reposo, la membrana consume una alta cantidad de substrato bioenergético (ATP, trifosfato de adenosina) para mantener, más que el equilibrio, la estabilidad de la membrana. La bomba Na^+-K^+ es una proteína que se extiende a todo lo largo de la membrana, presentando sitios de unión catalítica específicos para el Na^+ y el ATP por la cara interna y para el K^+ por la externa; de tal forma que por cada molécula

de ATP que se hidroliza, tres iones de Na^+ sodio son expulsados por cada dos iones de K^+ que introduce la membrana, lo que provoca un eflujo neto de carga iónica. Por este motivo se considera que la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es electrogénica, y al incrementar el eflujo de cargas positivas tiende a hiperpolarizar a la membrana, llevándola a un potencial más negativo que el provocado por la difusión simple de los iones. En el caso del ion Cl^- , la mayoría de las neuronas cuentan con un transporte activo secundario que les permite movilizarlo en contra de su gradiente electroquímico; esta bomba está constituida por una proteína transportadora del Cl^- que no requiere de la hidrólisis de ATP, ya que consume los substratos bioenergéticos que hidrolizan otras bombas, como es el caso de la del $\text{Na}^+\text{-K}^+$. De tal manera que la proteína transportadora del Cl^- obtiene su substrato bioenergético de la hidrólisis de ATP que produce la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ cuando se acopla a sus iones específicos, permitiendo el eflujo de Cl^- , con lo que se consigue volver más negativo el potencial de equilibrio. Ahora bien, si consideramos que el flujo de $[\text{K}^+]$ equivale a:

$$J_K = -D_K \left(\frac{d[\text{K}]}{dx} + [\text{K}] \frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} \right) \text{ al despejar } -D_K \text{ obtendremos que:}$$

$$-\frac{J_K}{D_K} = \frac{d[\text{K}]}{dx} + [\text{K}] \frac{F}{RT} \frac{d\varphi}{dx} \text{ si consideramos además que } \frac{d\varphi}{dx} = \frac{E}{d} \text{ entonces:}$$

$$-\frac{J_K}{D_K} = \frac{d[\text{K}]}{dx} + [\text{K}] \frac{FE}{RTd} \text{ por lo que } \frac{d[\text{K}]}{dx} = \frac{FE}{RTd} [\text{K}] - \frac{J_K}{D_K} \text{ y finalmente:}$$

$$dx = \frac{d[\text{K}]}{\frac{FE}{RTd} [\text{K}] - \frac{J_K}{D_K}}$$

si despejamos «d» obtendremos que:

$$\frac{dx}{[\text{K}]} = \frac{d}{\frac{FE}{RTd} [\text{K}] - \frac{J_K}{D_K}}$$

de tal forma que:

$$d = \frac{dx \left(\frac{FE}{RTd} [\text{K}] - \frac{J_K}{D_K} \right)}{[\text{K}]}$$

Integrando este concepto a la membrana, desde el campo «0» hasta el «d», obtendremos la siguiente ecuación:

$$d = \frac{RTd}{EF} \ln \frac{\frac{FE}{RTd} [\text{K}]_d - \frac{J_K}{D_K}}{\frac{FE}{RTd} [\text{K}]_0 - \frac{J_K}{D_K}}$$

Por lo que al quitar el «ln» obtendremos que el flujo de $[\text{K}]$ en mol/s/cm² equivaldría a:

$$J_K = \frac{D_K EF}{RTd} \frac{[\text{K}]_d - [\text{K}]_0 e^{EF \cdot RT}}{1 - e^{EF \cdot RT}}$$

Por otro lado, si consideramos que la $[\text{K}]$ en la membrana es proporcional al que se encuentra disuelto en las soluciones intra y extraneuronal (β), entonces: $[\text{K}]_d = \beta_k [\text{K}]_E$ y

$[K]_E = \beta_k [K]_I$, por lo que la corriente (I) de [K] está relacionada con el flujo (J): $I_K = FJ_k$, considerando que la permeabilidad (P) es:

$$P_K = \frac{D_K \beta_K}{dF}$$

por lo que la corriente para los distintos iones será:

$$I_K = \frac{P_K EF^2 [K]_E - [K]_I e^{EF+RT}}{RT} \quad I_{Na} = \frac{P_{Na} EF^2 [Na]_E - [Na]_I e^{EF+RT}}{RT}$$

$$I_{Cl} = \frac{P_{Cl} EF^2 [Cl]_I - [Cl]_E e^{EF+RT}}{RT}$$

Por lo anterior y si seguimos considerando que la permeabilidad de la membrana es predominantemente para la [K], obtendremos que la corriente a través de la membrana es:

$$I = \frac{EF P_K w - y e^{EF+RT}}{RT}$$

En donde: $w = [K]_E \frac{P_{Na}}{P_K} [Na]_E + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl]_I$ y $y = [K]_I \frac{P_{Na}}{P_K} [Na]_I + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl]_E$.

Ahora bien, si asumimos que $I = 0$, entonces $w - y e^{EF+RT} = 0$, obteniendo finalmente la denominada «ecuación del campo constante de Goldman»:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K]_E + P_{Na} [Na]_E + P_{Cl} [Cl]_I}{P_K [K]_I + P_{Na} [Na]_I + P_{Cl} [Cl]_E}$$

Desde luego que podríamos asumir que si las permeabilidades (P) a los distintos iones fueran siempre las mismas, al tratarse de una variable que está mutiplicando podríamos eliminarlas, sin embargo esto no es así, de tal forma que la membrana puede cambiar de un estado en donde es predominantemente permeable a [K]: $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1:0.04:0.45$ a un estado en donde es predominantemente permeable al Na: $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1:20:0.45$.

Potencial de acción

Es la esencia misma de la neurociencia, la síntesis de infinidad de procesos que convergen en un punto que constituye el eje sobre el que gira la función del sistema nervioso. De hecho, es una señal eléctrica que las neuronas generan para comunicarse entre sí, permitiendo que se desplace a todo lo largo del axón mediante un poderoso e infinitamente rápido intercambio de iones, que culmina con la activación subatómica de muy diversos procesos bioquímicos capaces de ejercer su influencia directamente sobre la función del sistema nervioso. Es un evento eminentemente eléctrico que se produce por un cambio en la distribución de las cargas entre los espacios intra y extracelular, sin modificar substancialmente la concentración iónica de ninguno de estos espacios (Fig. 2).

El potencial de acción parte del nivel de descarga o umbral de despolarización, que se encuentra en las neuronas aproximadamente alrededor de los -54 mV, considerando que el potencial de reposo se localiza aproximadamente en los -97 mV. Esto implica que la reobase o diferencia de potencial requerida para alcanzar el nivel de descarga y generar un potencial de acción partiendo del de reposo es de $+43$ mV. La reobase está íntimamente

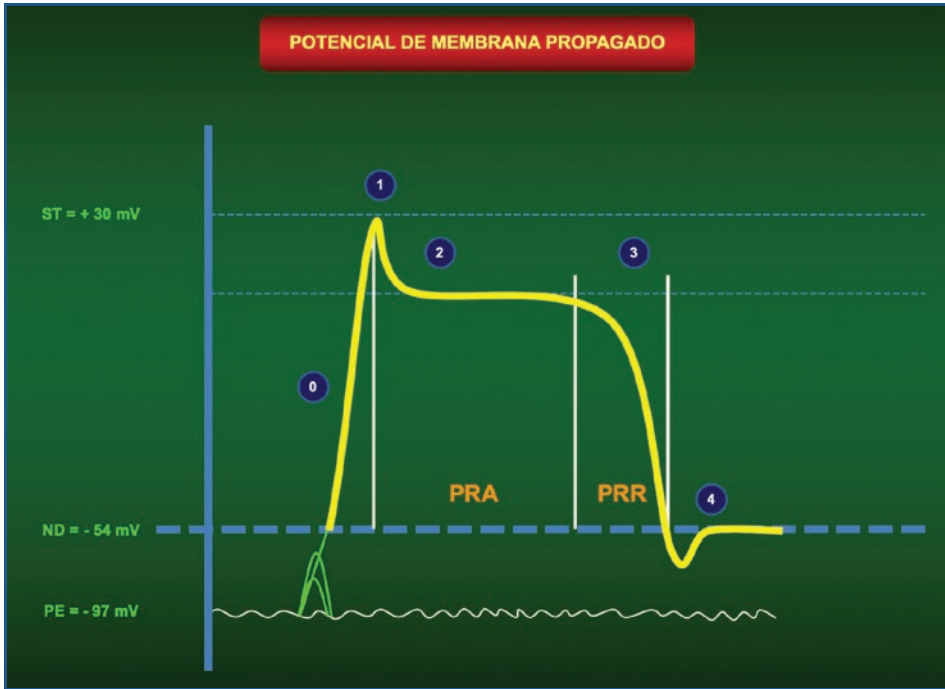


Figura 2. El potencial de acción es la esencia misma de la neurociencia, es la señal eléctrica que las neuronas generan para comunicarse entre sí, permitiendo que se desplace a todo lo largo del axón mediante un poderoso e infinitamente rápido intercambio de iones, que culmina con la activación subatómica de muy diversos procesos bioquímicos capaces de ejercer su influencia directamente sobre la función del sistema nervioso. Está constituido por las siguientes fases: (0) fase de despolarización; (1) fase de sobreteiro; (2) fase de repolarización parcial rápida provocada por el influjo iónico del Cl⁻, durante la que se presenta un periodo refractario absoluto; (3) fase de repolarización, en la que se tiende a la hiperpolarización de la membrana y se presenta un periodo refractario relativo, y (4) fase de estabilización. ND: nivel de descarga; ST: sobreteiro; PD: potencial de equilibrio; PRA: periodo refractario absoluto; PRR: periodo refractario relativo.

ligada al tiempo de utilización, que representa el tiempo durante el cual debe de inyectarse la corriente necesaria para alcanzar el nivel de descarga. La cronaxia, en cambio, es el tiempo durante el cual debe de inyectarse una cantidad de corriente igual al doble de la reobase para obtener una respuesta propagada. Cuando la corriente que se aplica a una neurona no asciende a su máxima intensidad rápidamente, sino que se incrementa en un periodo de tiempo superior al de utilización, la neurona sufre un fenómeno de acomodación, evitando con ello la despolarización. Una vez que se ha desencadenado el potencial de acción, se incrementa la conductancia de la membrana celular a los iones, lo que provoca un influjo transitorio de cargas positivas seguido del eflujo sostenido de las mismas. Huxley, Hodgkin y otros demostraron que el influjo transitorio inicial está constituido por iones de Na⁺ y el eflujo por iones de K⁺.

La corriente inicial de entrada de Na⁺ se activa muy rápidamente y es transitoria, ya que se inactiva incluso cuando el potencial de membrana se mantenga en 0 mV; en

contraste, la corriente de salida de K^+ es posterior a la del Na^+ y no se activa tan rápidamente, ya que el flujo de K^+ viene a actuar como un rectificador retardado del proceso, el cual permanece activo durante un lapso superior al del influjo de Na^+ . De hecho, el influjo de Na^+ depende de la activación de túbulos dependientes de voltaje, los que se inactivan incluso cuando el proceso de despolarización se prolonga, de tal forma que su influjo no solo se activa y se desactiva sino que también se inactiva, aunque de manera más lenta que el proceso de activación, mediante el bloqueo de sus túbulos, aunque estos se encuentren activos. La inactivación también puede inhibirse mediante el proceso de desactivación, por lo que, de hecho, los túbulos dependientes de voltaje del Na^+ presentan los fenómenos de activación-desactivación y de inactivación-desactivación. Los túbulos dependientes de voltaje del K^+ , en cambio, se abren durante la despolarización y se cierran durante la repolarización, activando y desactivando el flujo de este ion, de tal manera que la corriente de K^+ (I_K) sigue un comportamiento distinto a la de Na^+ (I_{Na}). Ante estas circunstancias la I_{Na} penetra en la célula cuando los túbulos iónicos se activan, pero deja de fluir durante el potencial de reposo porque la compuerta de activación se cierra (desactivación) y no porque se inactiva. Durante el potencial de acción, en cambio, la compuerta de los túbulos del Na^+ se activa, permitiendo su influjo, por lo que la célula se despolariza y un mayor número de túbulos se activan mediante un proceso de retroalimentación positiva que en los primeros 100 ms acerca el potencial de membrana al valor del potencial de equilibrio del Na^+ . Los túbulos dependientes de voltaje del Na^+ se van inactivando a medida que el potencial de acción se desplaza en el tiempo, disminuyendo con ello su influjo; de la misma forma se activa paulatinamente un mayor número de túbulos dependientes de voltaje del K^+ permitiendo la repolarización de la membrana, durante la cual los túbulos del Na^+ se desactivan y finalmente se inactivan para que, finalmente, a través de un fenómeno de desactivación se genere otro potencial de acción. En todo el proceso de despolarización interviene también el influjo iónico de Cl^- , que se activa al desplazar a la membrana lejos de su potencial de equilibrio (E_{Cl}). La corriente retardada rectificadora de K^+ también interviene en el proceso de despolarización, contrarrestando la función del Na^+ al facilitar la salida de cargas positivas; de tal forma que en algún sitio situado cerca del cenit del potencial de acción, el movimiento de entrada del Na^+ se ve contrarrestado por la corriente de salida del K^+ , que paulatinamente va dominando el proceso hasta que se repolariza la membrana. Curiosamente, la corriente de salida de K^+ persiste todavía durante algunos milisegundos después de la repolarización, lo que provoca un estado de hiperpolarización tardía o posthiperpolarización durante el cual los canales dependientes de voltaje del Na^+ se desactivan preparando a la membrana para la generación de un nuevo impulso. No obstante la magnitud del cambio que sufre la membrana en cuanto a su carga eléctrica, las concentraciones intra y extracelulares de estos iones no se modifican substancialmente; de hecho, el Na^+ , por ejemplo, después de la generación de un solo potencial solo se incrementa en el interior de la célula en aproximadamente $6 \mu M/l$, lo que equivaldría a un cambio de los 31 a los 31.006 mM/l.

Inmediatamente después de la despolarización, la posibilidad de generar un nuevo potencial de acción ya sea *in vivo* o experimentalmente es nula, ya que por un lado los túbulos de Na^+ se inactivan y por el otro se requeriría de una reobase exageradamente elevada para producir una respuesta mediante la activación de los relativamente escasos túbulos de Na^+ que aún se encuentran disponibles para su activación en la superficie de la membrana. A este periodo se le ha denominado periodo refractario absoluto y culmina

en el momento en que inicia la tercera parte de la repolarización, de tal forma que impide la reverberación de la despolarización. Le sigue el periodo refractario relativo durante el cual es posible mediante estímulos superiores a la reobase alcanzar el nivel de descarga, ya que a medida que transcurre el tiempo, un mayor número de canales del Na^+ son desinactivados y en consecuencia están disponibles para su activación. El periodo refractario relativo culmina con el inicio de la posthiperpolarización.

En condiciones naturales, la generación de un potencial de acción depende de la presencia de prepotenciales electrotrónicos provocados por la adición o substracción de cargas. Cuando el prepotencial es anelectrotónico, al generar cargas negativas que se suman al potencial de reposo negativo de la membrana (-94 mV), se aleja aún más del nivel de descarga que se encuentra habitualmente en los -54 mV , requiriendo de una reobase mayor para generar un potencial de espiga o propagado. Sin embargo, cuando el prepotencial es de naturaleza catelectrotónica, al producir cargas positivas que se suman al potencial de reposo se acerca paulatinamente al nivel de descarga y si este llena las características de adición tanto espacial como temporal cumpliendo con la reobase y el tiempo de utilización respectivamente, puede alcanzar el nivel de descarga de la neurona, desencadenando un potencial propagado. El potencial catelectrotónico incrementa el influjo iónico del Na^+ a través de túbulos independientes de compuerta, pero simultáneamente facilita la corriente de salida de K^+ y, por ende, la fuga de voltaje (I_p) que se resiste a la acción despolarizante del influjo de Na^+ ; sin embargo, cuando el prepotencial electrotrónico cumple con las características de reobase y tiempo de utilización, alcanza un punto en que la corriente de entrada de Na^+ rebasa a la de salida de K^+ (umbral o nivel de descarga), provocando la despolarización y, como consecuencia, la activación de los túbulos dependientes de voltaje del Na^+ , con lo que se genera un potencial propagado.

Bibliografía

1. Al-Await Q. One hundred years of membrane permeability: does Overton still rule? *Nature Cell Biol.* 1999;1:E201-2.
2. Alle H, Geiger JR. GABAergic spill-over transmission onto hippocampal mossy fiber boutons. *J Neurosci.* 2007;27:942-50.
3. Araya R, Nikolenko V, Eisenthal KB, Yuste R. Sodium channels amplify spine potentials. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:12347-12352.
4. Armstrong C. The vision of the pore. *Science* 1998;280:56-57.
5. Armstrong CM, Hille B. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 1998;20:371-380.
6. Armstrong CM. The Na^+/K^+ pump, Cl^- ion, and osmotic stabilization of cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:6257-62.
7. Armstrong CM. Voltage-dependent ion channels and their gating. *Physiol Rev.* 1992;72:S5-13.
8. Armstrong N, Sun Y, Chen GQ, Gouaux E. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainite. *Nature.* 1998;395:913-7.
9. Bainbridge JL, Page II RL, Ruscin JM. Elucidating the mechanism of action and potential interactions of MAO-B inhibitors. *Neurol Clin.* 2008;26:S85-96.
10. Barbour B, Hauser M. Intersynaptic diffusion of neurotransmitter. *Trends Neurosci.* 1997;20:377-84.
11. Bazant MZ, Squires TM. Induced-charge electrokinetic phenomenon. *Curr Opin Coll Inter Sci.* 2010;15:203-13.
12. Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:451-65.
13. Benfanati F, Onofri F, Giovedi S. Protein-protein interactions and protein modules in the control of transmitter release. *Phil Trans Roy Soc Lond.* 1999;B354:243-57.
14. Bennet MV. Gap junctions as electrical synapses. *J Neurocytol.* 1997;26:349-66.
15. Berghs S, Aggujaro D, Dirx RJr, Maksimova E, Stabach P, Hermel JM, et al. Beta IV spectrin, a new spectrin localized at axon initial segments and nodes of Ranvier in the central and peripheral nervous system. *J Cell Biol.* 2000;151:985-1002.
16. Bezanilla F. The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiol Rev.* 2000;80:555-92.
17. Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:537-92.
18. Brezina V, Weiss KR. Analyzing the functional consequences of neurotransmitter complexity. *Trends Neurosci.* 1997;11:538-43.
19. Carafoli E, Brini M. Calcium pumps: structural basis for and mechanism of calcium transmembrane transport. *Curr Opin Chem Biol.* 2000;4:152-61.
20. Cartier E, Sourdret V, Boudkazi S, Deglise P, Ankri N, Fronzaroli-Molinieres L, et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 1 regulates sodium currents in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol.* 2006;577:141-54.

21. Castelli L, Biella G, Toselli M, Magistretti J. Resurgent Na^+ current in pyramidal neurones of rat perirhinal cortex: axonal location of channels and contribution to depolarizing drive during repetitive firing. *J Physiol.* 2007;582:1179-93.
22. Catterall WA, Hulme JT, Jiang X, Few WP. Regulation of sodium and calcium channels by signaling complexes. *J Recept Signal Transduct Res.* 2006;26:277-598.
23. Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, et al. Mechanisms of generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*. *Neuron.* 1999;22:147-56.
24. Choe S, Kreuzsch A, Pfaffinger PJ. Towards the three-dimensional structure of voltage-gated potassium channels. *Trends Biochem Sci.* 1999;24:345-9.
25. Choe S. Potassium channel structures. *Nature Rev Neurosci.* 2002;3:115-21.
26. Christé G, Chaîne M, Chevalier P, Pásek M. Changes in action potentials and intracellular ionic homeostasis in a ventricular cell model related to persistent sodium current in SCN5A mutation underlying LQT3. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;96:281-93.
27. Clausen T. Na-K pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev.* 2003;83:1269-324.
28. Clausen T. The sodium pump keeps us going. *Ann NY Acad Sci.* 2003;986:595-602.
29. Cook ND. The neuron-level phenomena underlying cognition and consciousness: synaptic activity and the action potential. *Neurosci.* 2008;153:556-70.
30. Delmas P, Brown DA. Pathways modulating neural KCNQ/M (K_7) potassium channels. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:850-62.
31. Devaux JJ, Kleopa KA, Cooper EC, Scherer SS. KCNQ2 is a nodal K^+ channel. *J Neurosci.* 2004;24:1236-44.
32. Dodson PD, Forsythe ID. Presynaptic K^+ channels: electrifying regulators of synaptic terminal excitability. *Trends Neurosci.* 2004;27:210-7.
33. Edwards FA. Anatomy and electro-physiology of fast central synapses leads to a structural model for long-term-potential. *Physiol Rev.* 1995;75:759-87.
34. Engel D, Jonas P. Presynaptic action potential amplification by voltage-gated Na^+ channels in hippocampal mossy fiber boutons. *Neuron.* 2005;45:405-17.
35. Forrest LR, Sansom MS. Membrane stimulations: bigger and better? *Curr Opin Struct Biol.* 2000;10:174-81.
36. Fraser JA, Huang CL. Quantitative techniques for steady-state calculation and dynamic integrated modeling of membrane potential and intracellular ion concentrations. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;94:336-72.
37. Fraser JA, Huang CL. A quantitative analyses of cell volume and resting potential determination and regulation in excitable cells. *J Physiol.* 2004;559:459-78.
38. Fraser JA, Middlebrook CE, Usher-Smith JA, Schwieneing CJ, Huang CL. The effect of intracellular acidification on the relationship between cell volume and membrane potential in amphibian skeletal muscle. *J Physiol.* 2005;563:745-64.
39. Fraser JA, Rang CE, Usher-Smith JA, Huang CL. Slow volume transients in amphibian skeletal muscle fibers studied in hypotonic solutions. *J Physiol.* 2005;564:51-63.
40. Galama AH, Post JW, Hamelers VHM, Nikonenko VV, Biesheuvel PM. On the origin of the membrane potential arising across densely charged ion exchange membranes: how well does the Teorell-Meyer-Sievers theory work? *J Membr Sci.* 2016;2:128-40.
41. Geiger JR, Jonas P. Dynamic control of presynaptic Ca^{2+} inflow by fast-inactivating K^+ channels in hippocampal mossy fiber boutons. *Neuron.* 2000;28:927-39.
42. Geise GM, Cassidy HJ, Paul DFR, Logan BE, Hickner MA. Specific ion effects on membrane potential and the permselectivity of ion exchange membranes. *PCCP.* 2014;16:21673-81.
43. Geppert M, Sudhof TC. RAB3 and synaptotagmin: the yin and yang of synaptic membrane fusion. *Annu Rev Neurosci.* 1998;21:75-95.
44. Golomb D, Yue C, Yaari Y. Contribution of persistent Na^+ current and M-type K^+ current to somatic bursting in CA1 pyramidal cells: combined experimental and modeling study. *J Neurophysiol.* 2006;96:1912-26.
45. Gouaux E, Mackinnon R. Principles of selective ion transport in channels and pumps. *Science.* 2005;310:1461-5.
46. Greengard P, Benfenati F, Valtorta F. Synapsin I, an active-binding protein regulating synaptic vesicle traffic in the nerve terminal. En: Starjne L, Greengard P, Grillner S, Hokfelt T, Ottoson D, editores. *Molecular and cellular mechanisms of neurotransmitter release.* New York: Raven Press; 1994. pp. 31-45.
47. Greengard P. The neurobiology of low synaptic transmission. *Science.* 2001;294:1024-30.
48. Gu N, Vervecke K, Storm JF. BK potassium channels facilitate high-frequency firing and cause early spike frequency adaptation in rat CA1 hippocampal pyramidal cells. *J Physiol.* 2007;580:859-82.
49. Hille B. *Ionic channels of excitable membranes.* 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer; 2001.
50. Hodgkin AL, Huxley AF, Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol.* 1952;116:424-48.
51. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952;117:500-44.
52. Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol.* 1952;116:449-72.
53. Inada MC, DeFelipe J, Muñoz A. Voltage-gated ion channels in the axon initial segment of human cortical pyramidal cells and their relationship with chandelier cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:2920-5.
54. Jessell TM, Kandel ER. Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable from cell-cell communication. *Cell.* 1993;72 (Suppl):1-30.
55. Jones SW. Overview of voltage-dependent Ca channels. *J Bioenerg Biomembr.* 1998;30(4):299-312.
56. Kampa BM, Letzkus JJ, Stuart GJ. Dendritic mechanisms controlling spike-timing-dependent synaptic plasticity. 2007;30:456-63.
57. Khaliq ZM, Raman IM. Axonal propagation of simple and complex spikes in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci.* 2005;25:454-63.
58. Khaliq ZM, Raman IM. Relative contributions of axonal and somatic Na channels to action potential initiation in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci.* 2006;26:1935-44.
59. Kole MH, Ilshner SU, Kampa BM, Williams SR, Ruben PC, Stuart GH. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nat Neurosci.* 2008;11:178-86.

60. Kole MH, IIschner SU, Kampa BM, Williams SR, Ruben PC, Stuart GJ. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nat Neurosci.* 2008;11:178-86.
61. Kole MH, Letzkus JJ, Stuart GJ. Axon initial segment K_v1 channels control axonal action potential waveform and synaptic efficacy. *Neuron.* 2007;55:633-47.
62. Kress GJ, Mennerick S. Action potential initiation and propagation: upstream influences on neurotransmission. *Neuroscience.* 2009;158:211-22.
63. Kristensen MB, Bienten A, Tedesco M, Catalano J. Counter ion transport number and membrane potential in working membrane systems. *J Colloid Interface Sci.* 2017;504:800-13.
64. Kuhse J, Betz H, Kirsch J. The inhibitory glycine receptor: architecture, synaptic localization, and molecular pathology of a postsynaptic ion channel complex. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5:318-23.
65. Lai HC, Jan LY. The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:548-62.
66. Levitan IB. Signaling protein complexes associated with neuronal ion channels. *Nat Neurosci.* 2006;9:305-10.
67. Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW. The sequence of events that underline quantal transmission at central glutamatergic synapses. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:597-609.
68. MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Lett.* 2003;555:62-5.
69. Magee J, Hoffman D, Colbert C, Johnston D. Electrical and calcium signaling in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Annu Rev Physiol.* 1998;60:327-46.
70. Mahaut-Smith MP, Martinez-Pinna J, Gurung IS. A role for membrane potential in regulating GPCRs? *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(8):421-9.
71. Marrion NV. Control of M-current. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:483-504.
72. Mathews G. Synaptic exocytosis: capacitance measurements. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6(3):358-64.
73. Meeks JP, Mennerick S. Action potential initiation and propagation in CA3 pyramidal neurons. *J Physiol.* 2007;97:3460-72.
74. Moss SJ, Smart TG. Constructing inhibitory synapses. *Nature Rev Neurosci.* 2001;2:240-50.
75. Muallem D, Ashmore J. An anion antiporter model of prestin, the outer hair cell motor protein. *Biophys J.* 2006;90:4035-45.
76. Naundorf B, Wolf F, Volgushev M. Unique features of action potential initiation in cortical neurons. *Nature.* 2006;440:1060-3.
77. Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol Rev.* 1990;70:513-65.
78. Numa S. A molecular view of neurotransmitter receptors and ionic channels. *Harvey Lect.* 1987;83:121-65.
79. O'Brien RJ, Lau LF, Huganir RL. Molecular mechanisms of glutamate receptor clustering at excitatory synapses. *Curr Opin Neurobiol.* 1998;8:364-9.
80. Okamura Y. Biodiversity of voltage sensor domain proteins. *Pflügers Arch.* 2007;454:361-71.
81. Palmer LM, Stuart GJ. Site of action potential initiation in layer 5 pyramidal neurons. *J Neurosci.* 2006;26:1854-63.
82. Parnas H, Parnas I. The chemical synapse goes electric: Ca^{2+} - and voltage sensitive GPCRs control neurotransmitter release. *Trends Neurosci.* 2007;30:54-61.
83. Pilon L, Wang H, d'Entremont A. Recent advances in continuum modeling of interfacial and transport phenomenon in electric double layer capacitors. *J Electrochem Soc.* 2015;162:A5158-78.
84. Rasmussen HB, Frokjaer-Jensen C, Jensen CS, Jensen HS, Jørgensen NK, Misonou H, et al. Requirement of subunit co-assembly and ankyrin-G for M-channel localization at the axon initial segment. *J Cell Sci.* 2007;120:953-63.
85. Romero MF, Boron WF. Electrogenic Na^+/HCO_3^- cotransporters: cloning and physiology. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:699-723.
86. Ryzhkov II, Lebedev DV, Solodovnikhenko VS, Minakov AV, Simunin MM. On the origin of membrane potential with polarizable nanopores. *J Memb Sci.* 2018;549:616-30.
87. Sakmann B. Elementary steps in synaptic transmission revealed by current through single ion channels. *Neuron.* 1992;8:613-29.
88. Scannevin RH, Huganir RL. Postsynaptic organization and regulation of excitatory synapses. *Nature Rev Neurosci.* 2000;1:133-41.
89. Scarborough GA. Rethinking the P-type ATPase problem. *Trends Biochem Sci.* 2003;28:581-4.
90. Shannon TR, Wang F, Puglisi J, Weber C, Bers DM. A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte. *Biophys J.* 2004;87:3351-71.
91. Scheuer T, Catterall WA. Control of neuronal excitability by phosphorylation and dephosphorylation of sodium channels. *Biochem Soc Trans.* 2006;34:1299-302.
92. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischoferger. Action potential initiation and propagation in hippocampal mossy fiber axons. *J Physiol.* 2008;586:1849-57.
93. Scott LL, Hage TA, Golding NL. Weak action potential back-propagation is associated with high-frequency axonal firing capability in principal neurons of the gerbil medial superior olive. *J Physiol.* 2007;583:647-61.
94. Secchi E, Marbach S, Nigues A, Stein D, Siria L, Bocquet I. Massive radius-dependent flow slippage in carbon nanotubes. *Nature.* 2016;537:210-3.
95. Shepherd GM, Erulkar SD. Centenary of the synapses from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends Neurosci.* 1997;20:385-92.
96. Shu Y, Duque A, Yu Y, Haider B, McCormick DA. Properties of action potential initiation in neocortical pyramidal cells: evidence from whole cell axon recordings. *J Neurophysiol.* 2007;97:746-60.
97. Shu Y, Hasenstaub A, Duque A, Yu Y, McCormick DA. Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. *Nature.* 2006;441:761-5.
98. Shu Y, Yu Y, Yang J, McCormick DA. Selective control of cortical axonal spikes by slowly activating K^+ current. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:11453-548.
99. Sihra TS, Nichols RA. Mechanisms in the regulation of neurotransmitter release from brain nerve terminals current hypothesis. *Neurochem.* 1993;18:37-58.
100. Stevens CF. Presynaptic function. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:341-5.
101. Stuart G, Spruston N, Häusser M, editores. *Dendrites.* Oxford y Nueva York: Oxford University Press; 1999.
102. Tagliazucchi M, Szeifer I. Transport mechanisms in nanopores and nanochannels: can we mimic nature? *Mater Today.* 2015;18:131-42.

103. Tzounopoulos T, Rubio ME, Keen JE, Trussell LO. Coactivation of pre- and postsynaptic signaling mechanisms determines cell-specific spike-timing-dependent plasticity. *Neuron*. 2007;54:291-301.
104. Unwin N. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. *Cell*. 1993;72 (Suppl):31-41.
105. van Wart A, Trimmer JS, Matthews G. Polarized distribution of ion channels within microdomains of the axon initial segment. *J Comp Neurol*. 2007;500:339-52.
106. Vervaeke K, Gu N, Agdestein C, Hu H, Storm JF. $K_7/KCNQ/M$ -channels in rat glutamatergic hippocampal axons and their role in regulation of excitability and transmitter release. *J Physiol*. 2006;576:235-56.
107. Vervaeke K, Hu H, Graham LJ, Storm JF. Contrasting effects of the persistent Na^+ current on neuronal excitability and spike timing. *Neuron*. 2006;49:257-70.
108. Yang YM, Wang LY. Amplitude and kinetics of action potential Ca^{2+} current and its efficacy in triggering transmitter release at the developing calyx of Held synapse. *J Neurosci*. 2006;26:5698-708.
109. Yue C, Remy S, Su H, Beck H, Yaari Y. Proximal persisting Na^+ channels drive spike after depolarizations and associated bursting in adult CA1 pyramidal cells. *J Neurosci*. 2005;25:9704-20.
110. Yue C, Yaari Y. Axon-somatic and apical dendritic K_7/M channels differentially regulate the intrinsic excitability of adult rat CA1 pyramidal cells. *J Neurophysiol*. 2006;95:3480-95.

Recepción, conducción y percepción de la señal

A lo largo del tiempo, la mente científica del ser humano se ha inclinado por estudiar los más intrincados y complejos mecanismos que utiliza el cerebro para aflorar el pensamiento, el cual se lleva a cabo mediante el desarrollo de actos intermedios como la recepción y la percepción del medio ambiente que nos rodea, el almacenamiento de lo aprendido y la capacidad para evaluar, comparar e inferir con todo ello nuevos elementos de juicio que nos permitirán finalmente sublimar el pensamiento y la acción a un nivel creativo.

El sistema nervioso central (SNC) captura las características ambientales tanto externas como internas y procesa los datos obtenidos, desencadenando frecuentemente una respuesta adaptativa específica. Esta función se inicia en estructuras periféricas encargadas de colectar la información procedente del medio externo mediante neuronas especializadas en la recepción de la información por medio de las imágenes, los sonidos, el tacto, los sabores y el olfato; o del medio interno mediante complejos neuronales especializados en la recepción de las modificaciones que sufre la temperatura corporal, la tensión de la pared de un vaso sanguíneo, la concentración de distintos solutos en los sistemas microrreológicos, la cantidad de hormonas liberadas, las alteraciones en la viscosidad de los fluidos orgánicos, el grado de tensión que se ejerce sobre el uso muscular de Köhl, la distensión de las membranas o la posición espacial de los diferentes segmentos del cuerpo y su punto gravitacional. Una vez que todo este bagaje de estímulos han sido capturados y recibidos en forma constante, permanente y dinámica, se seleccionan y posteriormente se transmiten a estructuras localizadas en el tallo cerebral, en donde la información o se integra mediante un proceso de percepción o vuelve a ser procesada y reselectionada para enviarla a través de otros haces neuronales a regiones subcorticales y corticales que al percibir la información que ya ha sido parcialmente procesada la reevalúan, la subclasifican y la integran dentro de los circuitos mediante los cuales fue inicialmente capturada o recibida, o dentro de las neuronas que se agrupan formando columnas, centros o núcleos a lo largo del tallo cerebral. De tal forma que una gran proporción de esta información no es consciente, por lo que no es posible ejercer una influencia directa sobre la respuesta a que da lugar. Con base en la complejidad de los procesos que se desarrollan y que dan lugar a los mecanismos de recepción, percepción e integración de la información, se tomará como punto de partida a la vía visual, la cual posee los elementos periféricos, subcorticales y corticales capaces de recibir e integrar toda la información necesaria para percibir, reconocer y recordar las señales que conforman el medio ambiente en el que el organismo se encuentra inmerso.

El proceso de recepción

El primer paso que se lleva a cabo para capturar las características del medio ambiente por medio de la vía visual es la fotorrecepción, resultado de la activación bioquímica de neuronas que en esta capa de la retina se denominan conos y bastones. A pesar de que los bastones contienen mayor cantidad de pigmento visual que los conos y que como resultado

son más sensibles que estos, su función se circunscribe a la fotorrecepción acromática de los grandes objetos, amplificando considerablemente el estímulo luminoso, a tal grado que un bastón puede responder satisfactoriamente ante la presencia de un solo fotón, mientras que el cono requiere de cientos de ellos antes de iniciar una respuesta específica. De hecho, los conos procesan la visión del color, permitiendo una mejor y más fina resolución de los cambios que sufre la imagen, al modificar su posición frente a la retina, por lo que se considera a esta como cono-dominante.

Cada ojo contiene 100 millones de bastones y 3 millones de conos que confluyen en 1.6 millones de células ganglionares, con las que se forma el nervio óptico. De tal manera que debe de existir una interrelación celular muy estrecha entre cada una de las diez capas de la retina, ya que 62.5 bastones y 1.8 conos interactúan por cada célula ganglionar, antes de que el nervio óptico conduzca la señal a centros subcorticales que procesarán el estímulo hasta integrar la imagen en la corteza cerebral.

La rodopsina, pigmento visual que pertenece al grupo de las proteínas G, forma parte de uno de los componentes de la unidad inductora-receptora de las neuronas fotosensibles, que al ser estimulada por los fotones da lugar a procesos químicos que transforman el estímulo visual en potenciales que se propagan por las células ganglionares que conforman el nervio óptico. De acuerdo a su actividad receptora, espectro de absorción y características cromatográficas, y con base en la denominada ley de la «univarianza», MacNicholl demostró que existen tres tipos diferentes de conos: a) C/A (C: longitud de onda corta, A: color azul), sensible a longitudes de onda del rango de los 420 nm, lo que permite la recepción del color azul; b) I/V (I: longitud de onda intermedia, V: color verde), sensible a longitudes de onda del orden de los 531 nm, lo que permite la recepción del color verde, y c) L/R (L: longitud de onda larga, R: color rojo), sensible a longitudes de onda del orden de los 558 nm, lo que nos permite capturar la tonalidad roja. La ley de la univarianza señala que la respuesta eléctrica del cono a los fotones es siempre la misma, independientemente de la longitud de onda del fotón o grupo de fotones que estimulan a la retina; sin embargo, cada cono absorbe diferente número de fotones, de acuerdo a la sensibilidad intrínseca y específica del pigmento fotosensible que lo compone y a la longitud de onda con la que un haz de fotones incide sobre la retina. De tal manera que los conos C/A absorben dos veces más fotones cuya longitud de onda se encuentra en rededor de los 420 nm, en comparación con los conos I/V y los L/R, cuya especificidad está diseñada para otras longitudes de onda; lo mismo sucede con los conos pertenecientes a los demás grupos.

Cada bastón está conformado por una serie hasta de 1,000 discos membranosos apilados, dentro de los cuales se encuentra el pigmento fotosensible rodopsina, proteína de estructura cuaternaria constituida por una parte proteica denominada opsina y por un grupo prostético, el 11-*cis* retinal o grupo cromóforo. Cuando los fotones inciden a lo largo de la superficie de la retina, desencadenan un movimiento atómico que culmina con la isomerización del 11-*cis* retinal, transformándolo en 11-*cis* transretinal, por lo que la rodopsina pasa a formar la fotorrodopsina (opsina + 11-*cis* transretinal). En la oscuridad (ausencia de fotones), la bomba sodio-potasio-trifosfatasa de adenosina (Na/K/ATPasa) permite que las neuronas fotosensibles mantengan un adecuado influjo de Na⁺, pero cuando la rodopsina se transforma en fotorrodopsina mediante la incidencia de un haz de fotones, disminuye o cesa este influjo iónico, por lo que la célula se hiperpolariza. En el caso de los bastones, un solo fotón puede desencadenar un potencial de hiperpolarización equivalente a 1 mV, mientras que los conos requieren de un estímulo considerablemente superior. Esta

de la que se han descrito tres diferentes fracciones: a) $T\alpha$, de 39 kD; b) $T\beta$, de 36 kD, y c) $T\gamma$, de 10 kD. Es precisamente la fracción $T\alpha$ la que se encuentra en unión con el GTP o el GDP de las células fotosensibles. Una sola molécula de fotorrodopsina puede activar a varios cientos de moléculas de transducina-GTP (T-GTP) amplificando la reacción. Sin embargo, la molécula de T-GDP es mucho más sensible a la fotorrodopsina que la de T-GTP, la cual es rápidamente hidrolizada y reciclada mediante una GTPasa a T-GDP. De hecho, en ausencia de fotones, la concentración de Ca^{++} se incrementa disminuyendo la síntesis de GMPc, lo que sensibiliza la actividad de la fosfodiesterasa a la luz. Por lo que si el GMPc presenta sitios de unión para el Ca^{++} , cuando la fosfodiesterasa dependiente de T-GTP sensible a la luz es activada, la transformación del GMPc en 5'-GMP incrementa la concentración de Ca^{++} en el medio. Cuando una gran cantidad de fotones se proyectan sobre la retina, la fosfodiesterasa por un lado y el incremento del Ca^{++} en el medio por el otro bloquean la actividad de los canales iónicos del Na^+ dependientes del GMPc, llevando a los conos de un potencial de -40 mV a un potencial de hiperpolarización de -70 mV, nivel en el cual las neuronas fotosensibles son incapaces de responder a incrementos sucesivos en el número de fotones que inciden sobre la retina. Si esta condición se mantiene, los conos estabilizan su potencial de membrana en un punto entre los -40 y los -70 mV, mejorando su capacidad para responder a incrementos posteriores en la intensidad de la luz. Esto significa que mientras más brillante sea la luz, más disminuye la sensibilidad de la retina a los fotones, concepto que fundamenta un fenómeno de desensibilización que culmina con la ley de la fotosensibilidad de la retina a la luz, la cual señala que el decremento de la sensibilidad de la retina a la luz brillante llega a ser hasta cuatro veces superior a la de la intensidad de la luz que ilumina el fondo del objeto.

La secuencia completa que podemos observar en la figura 1 se inicia cuando un fotón incide sobre la retina y fotoliza a la rodopsina, transformándola en fotorrodopsina. Esta a su vez, produce T-GTP a partir de T-GDP, que es muy sensible a la luz, activando con ello a una fosfodiesterasa que se encargará de inactivar al GMPc. La transformación de GMPc en 5'-GMP evita la fosforilación de los componentes I y II del canal del Na^+ dependiente de GMPc, bloqueando el influjo de este ion, por lo que la célula se hiperpolariza. Por otro lado, la T-GTP es rápidamente reciclada a T-GDP mediante una GTPasa, mientras que el incremento en la concentración de Ca^{++} en el medio sensibiliza aún más a la fosfodiesterasa a la luz.

Transmisión neuronal

Las capas de la retina del exterior al interior son (Fig. 1): 1) capa de células pigmentarias; 2) capa de conos y bastones; 3) membrana limitante externa; 4) capa nuclear externa; 5) capa plexiforme externa; 6) capa nuclear interna; 7) capa plexiforme interna; 8) capa de células ganglionares; 9) capa de axones, y 10) membrana limitante interna. En general, la retina posee seis diferentes tipos de neuronas: células fotorreceptoras, neuronas horizontales, neuronas bipolares, neuronas interplexiformes, neuronas amácrinas y neuronas ganglionares. Entre la capa de conos y bastones y la de células ganglionares, justo en el momento en que se forma el nervio óptico, existen tres diferentes tipos de neuronas (Fig. 2):

1. Horizontales, que interconectan a los fotorreceptores entre sí.
2. Bipolares, que conectan a las células fotorreceptoras con las neuronas ganglionares para conformar el nervio óptico.

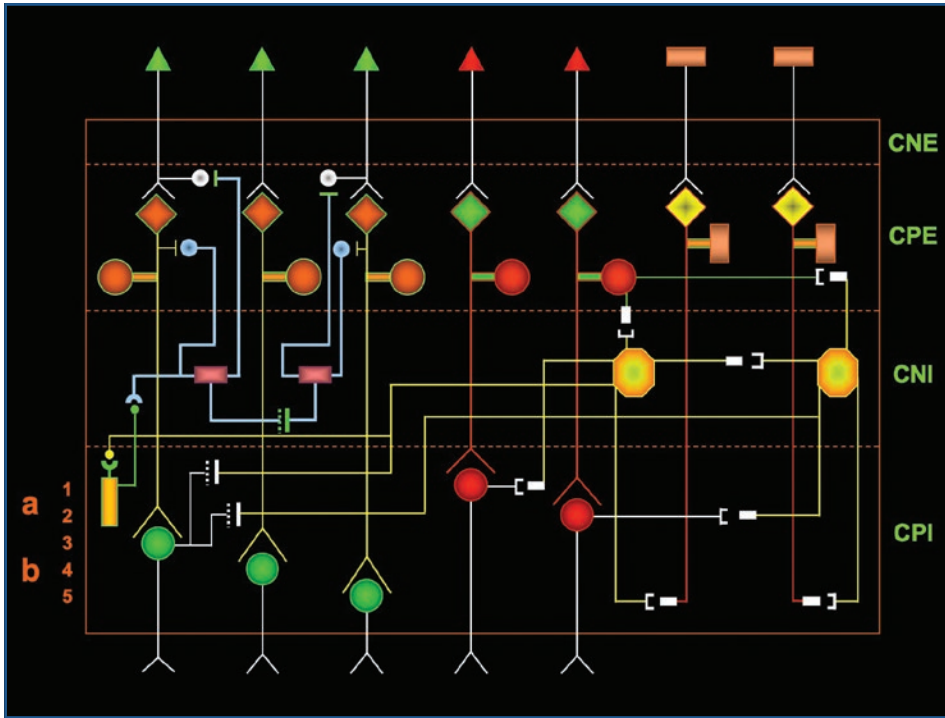


Figura 1. En esta figura se observan las distintas capas de la retina y los circuitos que integran las neuronas que la constituyen, justo antes de formarse el nervio óptico. El proceso se inicia en la capa más posterior de la retina, la de conos y bastones, que es contigua a la membrana limitante externa y continúa hacia la capa más anterior, la de axones, que es contigua a la membrana limitante interna, estructura que se encuentra en contacto prácticamente con el humor vítreo. En ese sitio se unen los axones formando el nervio óptico, que emerge del globo ocular y penetra al encéfalo. CNE: capa nuclear externa; CPE: capa plexiforme externa; CNI: capa nuclear interna; CPI: capa plexiforme interna.

3. Amácrinas, que interconectan a las neuronas ganglionares entre sí.

Al capturar las neuronas fotosensibles el patrón de fotones que genera una imagen sobre la superficie de la retina, lo organizan en campos receptores circulares constituidos tanto por conos como por bastones, que transmiten la señal a través de una célula bipolar a una sola célula ganglionar. De tal forma que cada célula ganglionar responde a la estimulación luminosa de un área específica de la retina constituida por grupos de conos y bastones, a la que se le denomina campo receptor, que en este caso específico adopta la forma de un círculo cuyo centro se encuentra rodeado por una periferia antagonista, ya que su estimulación provoca la respuesta opuesta a la que se obtiene cuando se estimula su centro. El campo receptor, entonces, se define como el área de la retina en la que la estimulación luminosa de los fotorreceptores provoca o un incremento o un decremento en la frecuencia de descarga. La dimensión de estos campos receptores circulares varía de acuerdo a su localización anatómica. En la fóvea, por ejemplo, donde la calidad de la imagen es mucho más detallada, los campos receptores circulares son más pequeños y abundantes, alcanzando diámetros menores a 60 min o su equivalente, 1°; mientras que

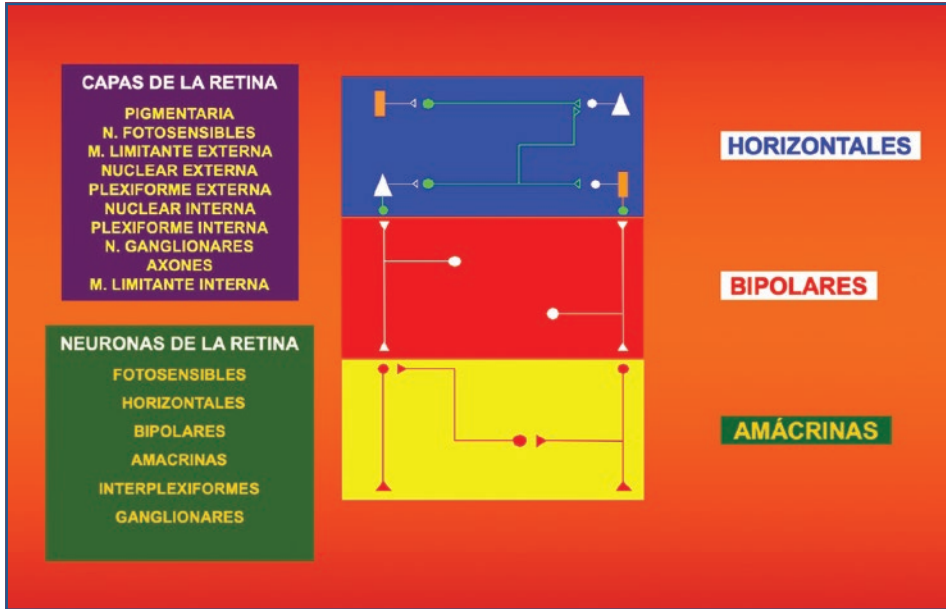


Figura 2. La retina posee células fotorreceptoras, neuronas horizontales, neuronas bipolares, neuronas interplexiformes, neuronas amácrinas y neuronas ganglionares. Entre la capa de conos y bastones y la de células ganglionares se encuentran las células horizontales, las bipolares y las amácrinas.

en la periferia, en donde se capturan las características menos finas de la imagen, los campos receptores circulares son más grandes, por lo que llegan a alcanzar diámetros hasta de 3 o 4°. Un arco en la retina de 60 min equivale a 1° y este a su vez equivale a 0.25 mm.

Las neuronas bipolares y ganglionares se clasifican de acuerdo a la respuesta que integran ante la presencia de ácido glutámico (Glu), que es el principal neurotransmisor de las neuronas de la retina. Las neuronas bipolares y ganglionares que se hiperpolarizan ante la presencia de Glu se conocen como células bipolares ON y ganglionares ON; las neuronas bipolares y ganglionares que se despolarizan ante la presencia de Glu se conocen como células bipolares OFF y ganglionares OFF. Tanto las células bipolares ON como las ganglionares ON presentan una baja frecuencia de descarga en la oscuridad, pero ante el estímulo luminoso su frecuencia se incrementa considerablemente; mientras que las células bipolares OFF y las ganglionares OFF tienen una alta frecuencia de descarga en la oscuridad, la cual disminuye ante el estímulo luminoso. Esta característica le permite al SNC recibir los impulsos en forma paralela, integrando en esta forma las características de la imagen. Con base en estos conceptos y de acuerdo al tipo de célula bipolar y ganglionar con la que establecen contacto sináptico, se distinguen dos diferentes tipos de campos receptores (Fig. 3): a) campo receptor circular con centro ON, constituido por un grupo de conos y bastones que se conectan con una célula ganglionar única o célula ganglionar ON a través de una sola célula bipolar ON, y b) campo receptor circular con centro OFF, constituido por un grupo de conos y bastones que se conectan con una célula ganglionar OFF a través de una célula bipolar OFF.

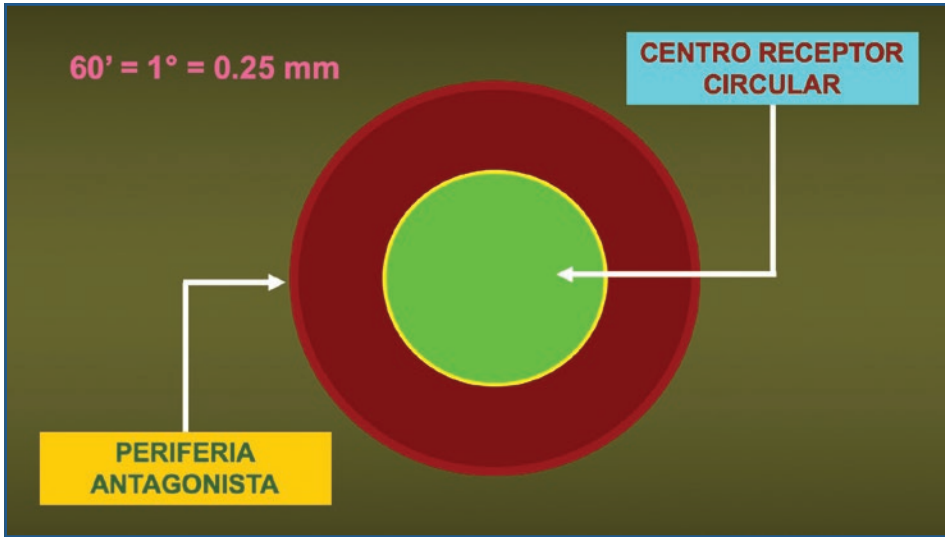


Figura 3. La retina presenta campos receptores circulares que se clasifican en: a) campo receptor circular con centro ON, que agrupa a los conos y bastones que se conectan con una célula ganglionar única o célula ganglionar ON, a través de una sola célula bipolar ON, y b) campo receptor circular con centro OFF, que agrupa a los conos y bastones que se conectan con una célula ganglionar OFF a través de una célula bipolar OFF. Los centros de ambos campos están rodeados por una periferia antagonista de características funcionales opuestas a las del centro que rodean.

Cuando las células fotosensibles se hiperpolarizan por la acción de la luz, se inhibe la liberación de Glu. En la oscuridad, en cambio, el GMPc de la membrana de los fotorreceptores, al facilitar el influjo de Na^+ , mantiene a la membrana despolarizada, permitiendo en esta forma la liberación de Glu. A nivel postsináptico este neurotransmisor despolariza a las células bipolares OFF facilitando la propagación del estímulo y su conducción a través de su correspondiente neurona ganglionar OFF; de la misma forma, hiperpolariza a las células bipolares ON inhibiendo la propagación del impulso. La ausencia de Glu, en cambio, provoca la hiperpolarización de las células bipolares OFF inhibiendo la propagación del estímulo, pero despolariza a las células bipolares ON, facilitando la propagación del estímulo y su conducción a través de la neurona ganglionar ON correspondiente. Cuando la luz hiperpolariza a las células fotosensibles, estas no liberan Glu, por lo que las neuronas bipolares ON se despolarizan transmitiendo el estímulo habitualmente hasta la corteza cerebral, mientras que las células bipolares OFF se hiperpolarizan, inhibiendo la propagación del impulso (Fig. 4).

En ausencia de fotones, los fotorreceptores en el centro se despolarizan, liberando Glu, el cual provoca la hiperpolarización de las células bipolares y ganglionares ON y la despolarización de las células bipolares y ganglionares OFF (Fig. 5A). Mientras que en presencia de fotones, los fotorreceptores en el centro se hiperpolarizan inhibiendo la liberación de Glu, lo que desencadena la despolarización y neurotransmisión a través de sus correspondientes neuronas bipolares ON y de sus respectivas neuronas ganglionares ON, con la consecuente hiperpolarización de las neuronas bipolares y ganglionares OFF (Fig. 5B).

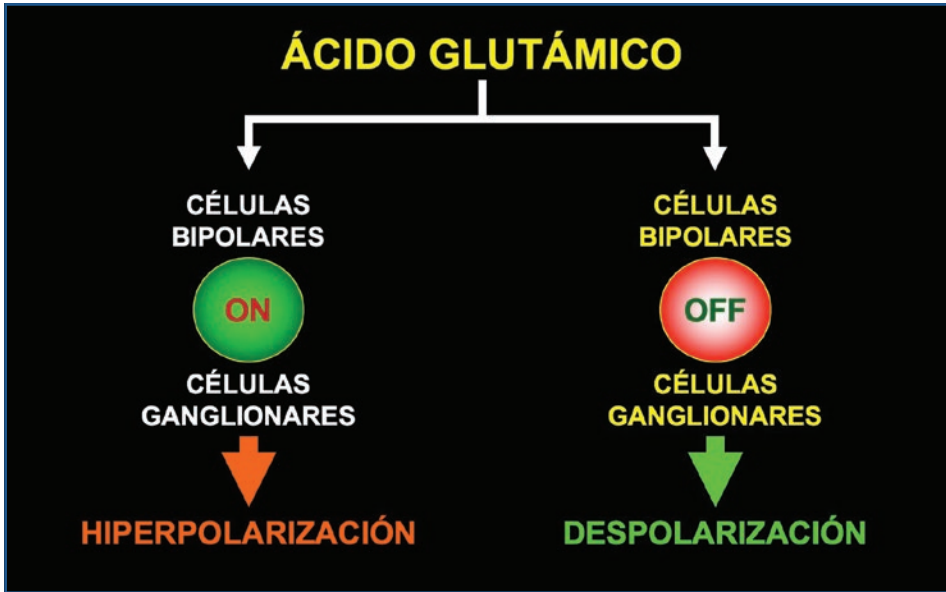


Figura 4. A nivel postsináptico, el ácido glutámico (Glu) despolariza a las células bipolares OFF facilitando la propagación del estímulo a través de su correspondiente neurona ganglionar OFF; también hiperpolariza a las células bipolares ON, inhibiendo la propagación del impulso. La ausencia de Glu, en cambio, provoca la hiperpolarización de las células bipolares OFF inhibiendo la propagación del estímulo, pero despolariza a las células bipolares ON, facilitando la conducción a través de la neurona ganglionar ON correspondiente. Cuando la luz hiperpolariza a las células fotorreceptores, estas no liberan Glu, por lo que las neuronas bipolares ON se despolarizan transmitiendo el estímulo habitualmente hasta la corteza cerebral, mientras que las células bipolares OFF se hiperpolarizan, inhibiendo la propagación del impulso.

Como se señaló con anterioridad, las células ganglionares funcionan en paralelo al recoger el impulso nervioso proveniente de las células fotorreceptoras, organizándose en tres diferentes subgrupos:

- Células ganglionares magnocelulares o M. Son neuronas grandes, con importante arborización dendrítica, lo que les permite capturar imágenes voluminosas estáticas o en movimiento, así como las características más burdas del objeto.
- Células ganglionares parvocelulares o P. Son más pequeñas y presentan arborizaciones dendríticas de menor magnitud que las de las neuronas ganglionares M, sin embargo son más abundantes, lo que les permite analizar los detalles más finos y el color de la imagen.
- Neuronas ganglionares no M y no P. Se encargan del análisis de la intensidad de la luz en el medio ambiente. Si consideramos que la actividad de las células ganglionares depende de las variaciones que sufre la intensidad de la luz al ser capturada por el centro o la periferia antagonista de un campo receptor de la retina, entonces podremos aceptar que la capacidad para poder percibir un objeto frente a nuestros ojos depende fundamentalmente del contraste de luz que refleja el objeto y sus alrededores.

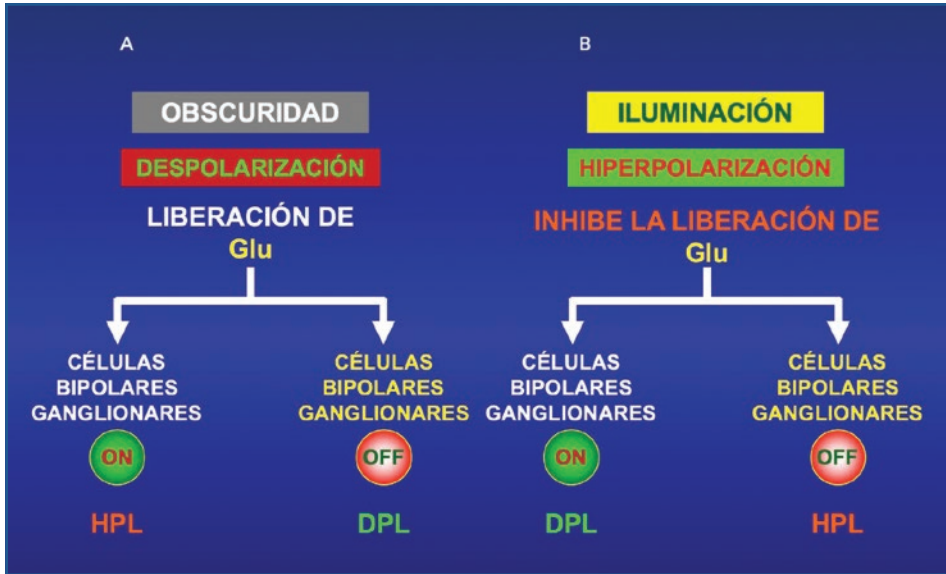


Figura 5. A: las células fotosensibles se han despolarizado (DPL) ante la ausencia de fotones liberando ácido glutámico (Glu), que hiperpolariza (HPL) las células bipolares y ganglionares ON y despolariza las células bipolares y ganglionares OFF. **B:** las células fotosensibles se han hiperpolarizado ante la presencia de fotones inhibiendo la liberación de Glu, lo que despolariza las células bipolares y ganglionares ON e hiperpolariza las células bipolares y ganglionares OFF.

Los axones de conos y bastones que provienen de los campos receptores circulares con centros tanto ON como OFF, así como los que provienen de su periferia antagonista, emergen de la capa nuclear externa (NE) penetrando la capa plexiforme externa (PE), sitio en donde los conos establecen contactos sinápticos con las células como bipolares ON u OFF respectivamente, mientras que los bastones lo hacen con un solo tipo de célula bastón bipolar (Fig. 2). Por otro lado, las células como bipolares ON terminan en las células ganglionares ON de las subcapas b3, b4 y b5 de la capa plexiforme interna (PI) y, por el otro, las células como bipolares OFF terminan en las células ganglionares OFF de las subcapas a1 y a2 de la capa PI. Las células bastón bipolar, en cambio, terminan en las células glicinérgicas amácrinas A-II en la subcapa b5 de la capa PI, aunque el cuerpo de las células amácrinas se localiza en la capa NI. Las células amácrinas A-II posteriormente establecen contactos sinápticos con las células ganglionares OFF dentro de las subcapas a1 y a2, y uniones *gap* con las células ganglionares ON de la subcapa b3 de la capa PI. Es precisamente por este motivo que se considera que las células bastón bipolar se comportan como si fueran células como bipolar OFF. Las células amácrinas tanto glicinérgicas como gabaérgicas forman circuitos reverberantes entre sí, con las neuronas como bipolares tanto ON como OFF y con las neuronas interplexiformes de las subcapas a1 y a2, retroalimentando a los cuerpos de las neuronas horizontales de la capa NI. Las neuronas horizontales, por otro lado, son gabaérgicas y forman circuitos reverberantes de retroalimentación negativa con las células como bipolares en la capa PE y establecen entre sí contactos *gap* en la capa NI. Estas conexiones neuronales constituyen circuitos reverberantes capaces de capturar los cambios que sufre el movimiento de la imagen en el tiempo.

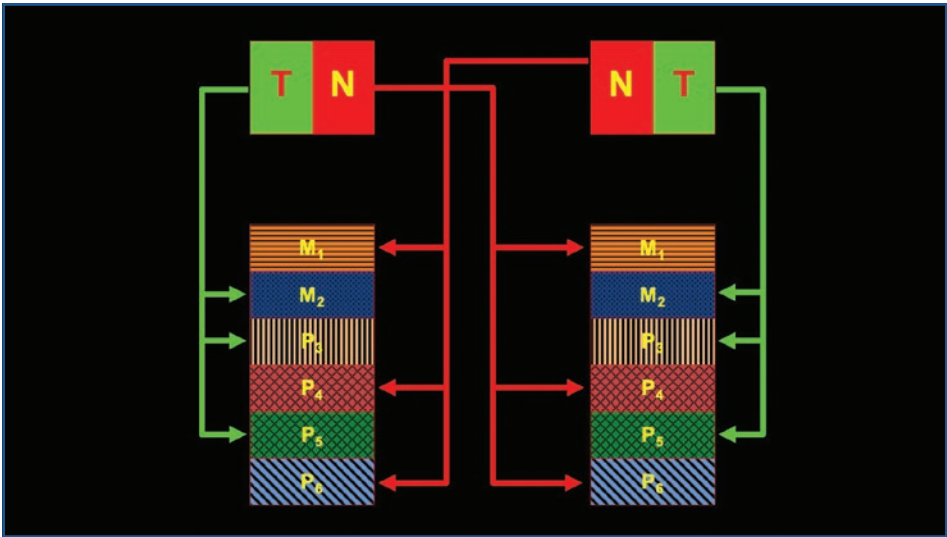


Figura 6. El NGL está formado por seis diferentes capas de neuronas separadas por axones y dendritas interlaminares. Dos ventrales o magnocelulares, que hacen sinapsis con las neuronas ganglionares M, y cuatro dorsales o parvocelulares, que reciben los impulsos que transmiten las células ganglionares P. La información que proviene de la hemirretina temporal ipsilateral termina en las capas 2, 3 y 5; y la que proviene de la hemirretina nasal contralateral finaliza en las capas 1, 4 y 6. N: campo nasal; T: campo temporal.

Mecanismos de interacción entre la estructura receptora y la corteza cerebral

La información visual entre las neuronas ganglionares y la corteza cerebral se procesa en diferentes estructuras del SNC, pero es el núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo óptico la estructura subcortical más importante a este respecto. En general, las neuronas ganglionares que transportan la información de la retina temporal y las procedentes de la hemirretina nasal contralateral terminan en el NGL del lado temporal ipsilateral, de tal forma que la información capturada por la hemirretina izquierda de ambos ojos termina en el NGL del lado izquierdo, mientras que la de la hemirretina derecha de ambos ojos termina en el NGL del lado derecho (Fig. 6). Las células ganglionares de la retina se proyectan en forma ordenada sobre el NGL, de manera que cada uno de estos núcleos procesa la información de la mitad contralateral del campo visual. La fovea, por ejemplo, al verter su información en un mayor número de células ganglionares, adquiere una gran representación proporcional en el NGL, en comparación con la representación que en este núcleo tiene la periferia de la retina. Es por este motivo que hasta el 50% de las neuronas del NGL se encargan de procesar la información de un área tan pequeña de la retina como es la fovea y sus alrededores. Este concepto es reforzado por el hecho de que la fovea, al contener un mayor número de campos receptores circulares en un espacio muy reducido de la retina (no superiores a 1°), pero constituidos por un gran número de neuronas fotosensibles que vierten su información en un mucho menor número de neuronas bipolares y ganglionares, que terminan a su vez en un menor número de neuronas

en el NGL, proyectan y distribuyen su información en un área muy extensa del NGL y de la misma corteza visual primaria, dando lugar a un fenómeno al que se le denomina, por sus características, factor de magnificación.

No obstante la enorme cantidad de conocimientos con los que se cuenta actualmente con relación a las conexiones del NGL, es poco lo que se sabe respecto a su función. La mayoría de sus conexiones provienen de regiones distintas a las de la retina, con la que su interacción en número de neuronas no va más allá de un 20%. El 80% restante de las conexiones del NGL está representado por circuitos de retroalimentación procedentes de la sustancia reticular ascendente del tallo, así como de la misma corteza cerebral, por lo que su función posiblemente tenga relación con el control del flujo de información entre la retina y la corteza visual.

El NGL contiene seis diferentes capas neuronales separadas por axones y dendritas interlaminares. Dos son ventrales o magnocelulares, ya que es el sitio con el que establecen sinapsis las neuronas ganglionares M, y cuatro son dorsales o parvocelulares, pues es el lugar en donde terminan las células ganglionares P. La información visual que procede de la hemirretina temporal ipsilateral termina en las capas 2, 3 y 5, mientras que la procedente de la hemirretina nasal contralateral finaliza en las capas 1, 4 y 6 (Fig. 6). Al igual que la distribución que presentan las células ganglionares de la retina, las neuronas del NGL se organizan e interrelacionan con los mismos campos receptores circulares con centros ON u OFF de la retina. Es por este motivo que las neuronas ganglionares responden mucho mejor a pequeños haces de fotones que recaen sobre el centro de sus campos receptores que cuando los fotones se distribuyen iluminando en forma difusa toda la superficie del campo receptor, con lo que solo se logra una respuesta muy débil. Cada neurona del NGL recibe la información de unas cuantas neuronas ganglionares, lo que implica que cada célula del NGL procesa la información de varios campos receptores circulares de un mismo tipo (ON u OFF) con su correspondiente periferia antagonista. Las vías que conducen la información de los campos receptores circulares con centros ON u OFF son independientes y cada una se subdivide en vía de conducción M o P, de acuerdo al tipo de neurona ganglionar con la que han establecido la sinapsis correspondiente. La vía de conducción M se encarga del análisis del movimiento de la imagen, mientras que la vía de conducción P analiza los detalles más finos y el color del objeto. Es decir, el NGL procesa en paralelo las características de la imagen.

Posteriormente, la información es transmitida a la corteza visual primaria o estriada, que corresponde al área 17 de Brodmann o área visual 1 (V1), cuyo espesor no es superior a los 2 mm. Se divide en seis diferentes capas y cuatro subcapas que derivan de la cuarta capa, por lo que se denominan respectivamente subcapas 4A, 4B, 4C α y 4C β (Fig. 7). Las neuronas que vienen de las regiones M del NGL terminan en las capas 2, 3, 4 (subcapas 4B y 4C α) y 6 de V1, mientras que las procedentes de las regiones P terminan en las capas 1, 2, 3, 4 (subcapas 4A, 4B y 4C β) y 6 de V1. De tal forma que la información procedente de las zonas P y M del NGL comparten en V1 las capas 2, 3, 4 (subcapa 4B) y 6; mientras que la información proveniente de la zona interlaminar termina en las denominadas células burbuja de las capas 2 y 3 de V1.

La corteza cerebral y en especial el área V1 está constituida por células piramidales y por células estelares. Las neuronas estelares pueden ser a su vez de dendritas espinosas y de dendritas romas. Las neuronas piramidales y las estelares de dendritas espinosas son excitatorias, por lo que utilizan como neurotransmisor a los ácidos glutámico y aspártico,

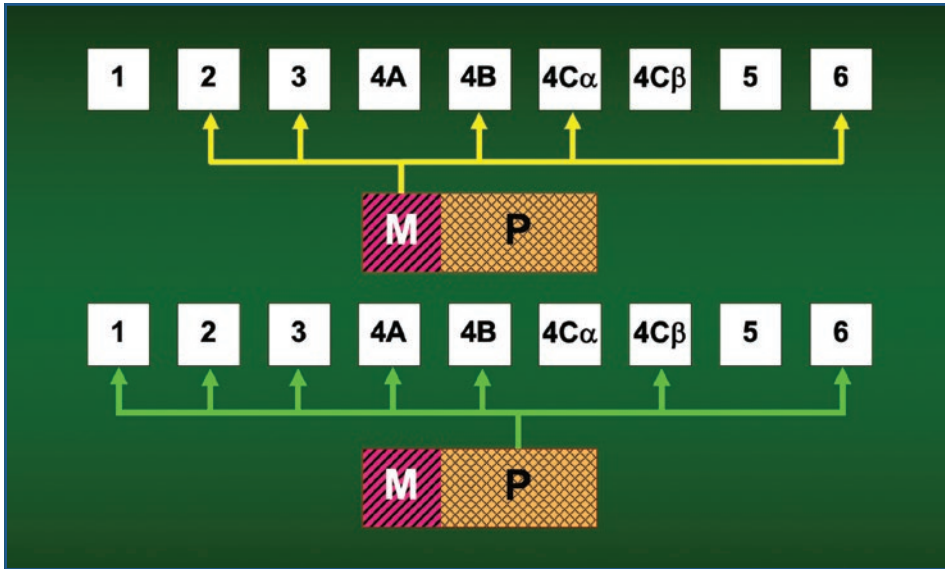


Figura 7. La corteza visual primaria (V1) o área 17 de Brodmann se divide en seis capas y cuatro subcapas 4A, 4B, 4Cα y 4Cβ. Las neuronas que provienen de las regiones M del núcleo geniculado lateral terminan en las capas 2, 3, 4 (subcapas 4B y 4Cα) y 6 de V1, mientras que las que vienen de las regiones P terminan en las capas 1, 2, 3, 4 (subcapas 4A, 4B y 4Cβ) y 6 de V1.

mientras que las neuronas estelares de dendritas romas son inhibitorias, ya que utilizan como neurotransmisor al ácido gamma-aminobutírico (GABA). Con base en este concepto, se afirma que una vez que ha sido procesada la información visual en las capas 2 y 3 de V1, la transmiten a la capa 5 y posteriormente por un lado, a la capa 6 y por el otro de regreso a las capas 2 y 3, estableciendo un circuito reverberante de retroalimentación negativa. La capa 6 además, envía estímulos excitatorios sobre las neuronas inhibitorias de las subcapas 4Cα y 4Cβ, regulando la función de las neuronas estelares de dendritas espinosas. Por otro lado, las capas 2, 3 y 4 (subcapa 4B) envían información procesada en los circuitos reverberantes a otras zonas de la corteza cerebral, mientras que la capa 5 la envía al colículo superior, al pulvinar y al puente, y la capa 6 establece un circuito reverberante de retroalimentación negativa con el NGL (Fig. 8).

Hubel y Wiesel demostraron en 1962 que las áreas localizadas por arriba o por debajo de la capa 4 requieren de estímulos más complejos para ser excitadas, en comparación con aquellos que logran excitar a las células de la retina y del NGL. Las neuronas de estas regiones, con excepción de las capas 2 y 3 que contienen células burbuja, no forman campos receptores circulares, sino que responden a estímulos lineales. De hecho, todas las regiones de V1 que se encuentran por fuera de las capas 2 y 3 conforman un área de células simples y complejas con sus respectivas subclases, de acuerdo con la respuesta que presentan frente al estímulo de fotones organizados con un patrón de distribución lineal. Inicialmente, cada célula estelar de la subcapa 4C recibe la información de los campos receptores circulares con centro ON u OFF que han sido procesados en una célula del NGL; posteriormente, cada célula simple captura la información de tres o de un número discretamente superior de neuronas estelares, que transmiten el estímulo de un mismo tipo de centro receptor,

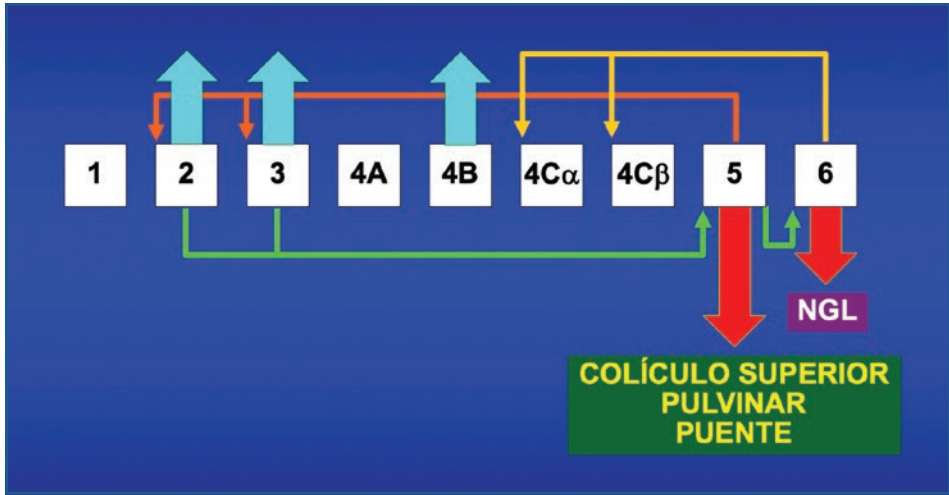


Figura 8. Una vez procesada la información en las capas 2 y 3 de V1, la transmiten a la capa 5 y posteriormente a la capa 6 y de regreso a las capas 2 y 3, estableciendo un circuito reverberante de retroalimentación negativa. La capa 6, además, envía estímulos excitatorios sobre las neuronas inhibitorias de las subcapas 4Cα y 4Cβ, regulando la función de las neuronas estelares de dendritas espinosas. Las capas 2, 3 y 4 (subcapa 4B), en cambio, envían información a otras zonas de la corteza cerebral, mientras que la capa 5 se conecta con el colículo superior, al pulvinar y al puente, y la 6 establece un circuito reverberante de retroalimentación negativa con el núcleo geniculado lateral (NGL).

lo que confiere la propiedad a cada célula simple de organizar la información de unas tres neuronas estelares, virtiéndola en un solo campo receptor rectangular con un eje específico de orientación, rodeado por su correspondiente periferia antagonista, cuyas dimensiones superan a las de un campo receptor a nivel del NGL. La orientación que pueden adquirir estos campos receptores rectangulares con centros ON u OFF puede ser cualquiera que pueda surgir en el espacio tridimensional. Es decir, el eje de orientación de cada uno de los campos debe de coincidir con el de cada uno de los ejes de orientación de los campos receptores de la retina y desde luego, del NGL.

Las células complejas, en cambio, aunque dependen de la función de las células simples, poseen campos receptores aún más largos, ya que en cada una de ellas converge la información de varias células simples a lo largo del mismo eje de orientación. En realidad, las células complejas adquieren una sistematización característica, en la que organizan la información de varias células simples en un solo campo receptor rectangular ON, rodeado por dos campos receptores rectangulares OFF (Fig. 9). Una vez que el límite o línea vertical de un objeto es capturado por los receptores de la retina, excita a un grupo vertical de células ganglionares y, como resultado, a un grupo vertical de células simples, las que finalmente estimulan a una sola célula compleja, que captura la información en un campo receptor rectangular ON con eje de orientación en sentido vertical, rodeado por dos centros receptores rectangulares OFF (Fig. 10). Esta peculiar sistematización de las células simples y complejas es estimulada fundamentalmente por el borde de los objetos más que por las características de su contenido. De tal manera que el borde vertical de una imagen puede excitar a un grupo de células simples y este a un grupo de células complejas

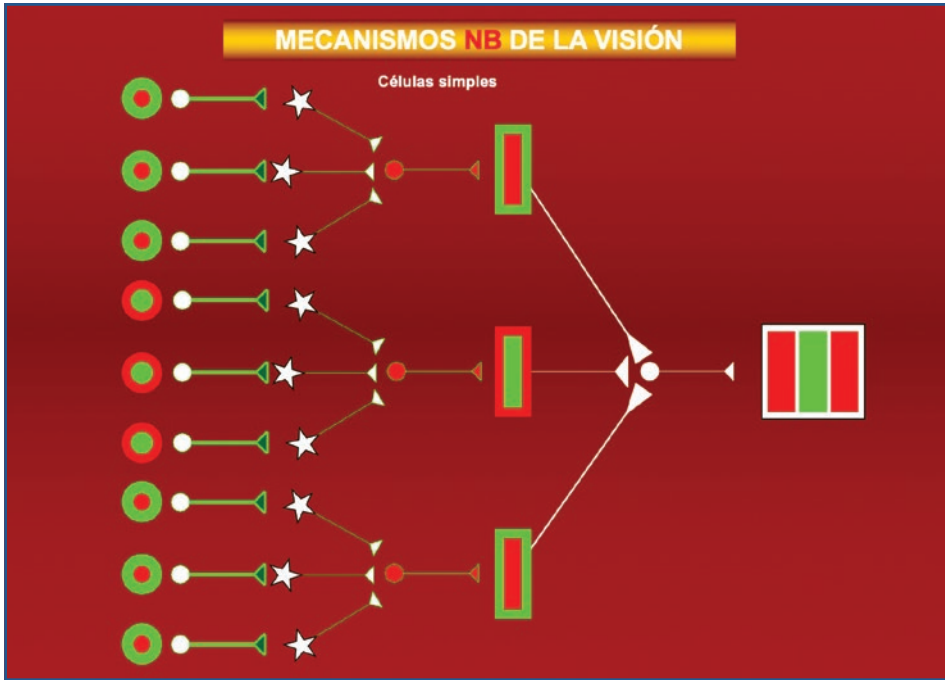


Figura 9. Cada célula simple captura la información de tres o más neuronas estelares, que transmiten el estímulo de un mismo centro receptor, permitiendo que cada célula simple organice la información de varias neuronas estelares que transmiten la información de centros circulares, ya sea ON exclusivamente o bien OFF. Una vez que cada célula simple ha procesado la información de tres o más células estelares, la vierte en un solo campo receptor rectangular con un eje específico de orientación, rodeado por su correspondiente periferia antagonista. Estos campos receptores rectangulares finalmente convergen en grupos de tres (un campo receptor rectangular ON con dos campos receptores rectangulares OFF) en una célula compleja que organiza la información en un campo receptor rectangular ON, rodeado de dos campos receptores rectangulares OFF.

con el mismo eje de orientación vertical; si en estas circunstancias se desplaza el borde de la imagen contra una superficie estática localizada por detrás del objeto o bien se desplaza la posición del ojo, se excita a otro grupo de células simples y consecuentemente a otro grupo de células complejas, siempre y cuando el movimiento de la proyección de la imagen sobre la superficie de la retina haya sido lo suficientemente amplio, ya que de lo contrario se volverá a excitar al mismo grupo de células complejas. Es justamente en este proceso en el que se fundamenta el mecanismo de invariabilidad posicional o capacidad para recordar y reconocer la figura de la imagen, en cualquier parte del campo visual.

Percepción cerebral

En la corteza cerebral las células simples y las complejas reciben información proveniente tanto de las neuronas M que procesan el movimiento y la figura, como de las neuronas P que detectan el color, la textura y el patrón. La corteza visual, en realidad, se

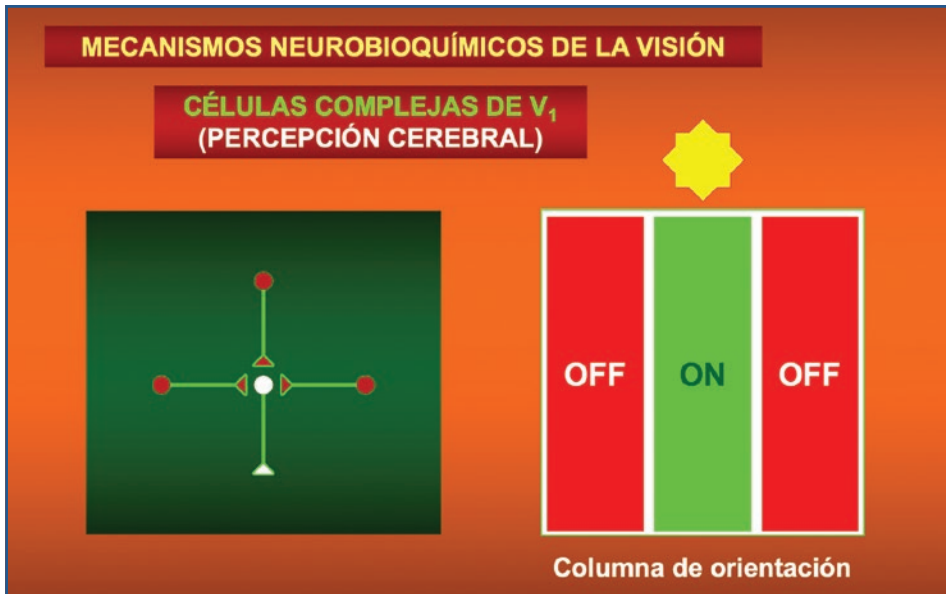


Figura 10. Las células complejas se organizan en campos receptores en los que converge la información de varias células simples a lo largo del mismo eje de orientación, conformando un solo campo receptor rectangular ON, rodeado por dos campos receptores rectangulares OFF.

organiza en columnas de orientación de 30-100 μm de ancho por 2 mm de profundidad, en donde las células simples adoptan el mismo eje de orientación que el de las células ganglionares con las que se corresponden. Cada columna de orientación se va uniendo una a otra en ángulos de 10° hasta completar los 360° de un círculo, formando una hipercolumna capaz de procesar información capturada por ambos ojos y de integrar el color de la imagen mediante la intervención de sus células globulares. Es decir, la conjunción de varios campos receptores rectangulares ON y OFF produce una columna de orientación, mientras que la asociación de varias columnas de orientación produce una hipercolumna, las cuales se entrelazan mediante sistemas neuronales horizontales con otras hipercolumnas. Esta característica anatómica permite al SNC evaluar las características integrales de un objeto específico, dentro de su propio entorno.

La percepción de la forma, el movimiento y la profundidad de los objetos inmersos en el campo visual se lleva a cabo en seis diferentes áreas del SNC: una pertenece al área 17 (V1), dos al área 18 (V2 y V3), y tres pertenecen al área 19 (V3a, V4 y V5). Sin embargo, están involucradas también el área ventral intraparietal, el área V7a (que se localiza en la corteza posteroparietal, sitio en donde se integran las sensaciones visuales y somáticas), así como la V5a o área temporal medial superior (TMS), que se localiza en el borde anterior del surco temporal superior y que se relaciona estrechamente con V5 o área temporal medial (TM), que se sitúa en el borde posterior del surco temporal superior, además del área temporal inferior. Margaret Wong-Riley, Jonathan Horton, Margaret Livingstone y David Hubel demostraron que la corteza visual primaria (V1) está compuesta por una serie de pilares de 0.2 mm de diámetro, a los que por su forma tridimensional les denominaron burbujas, separadas entre sí por un espacio denominado interburbuja de aproximadamente

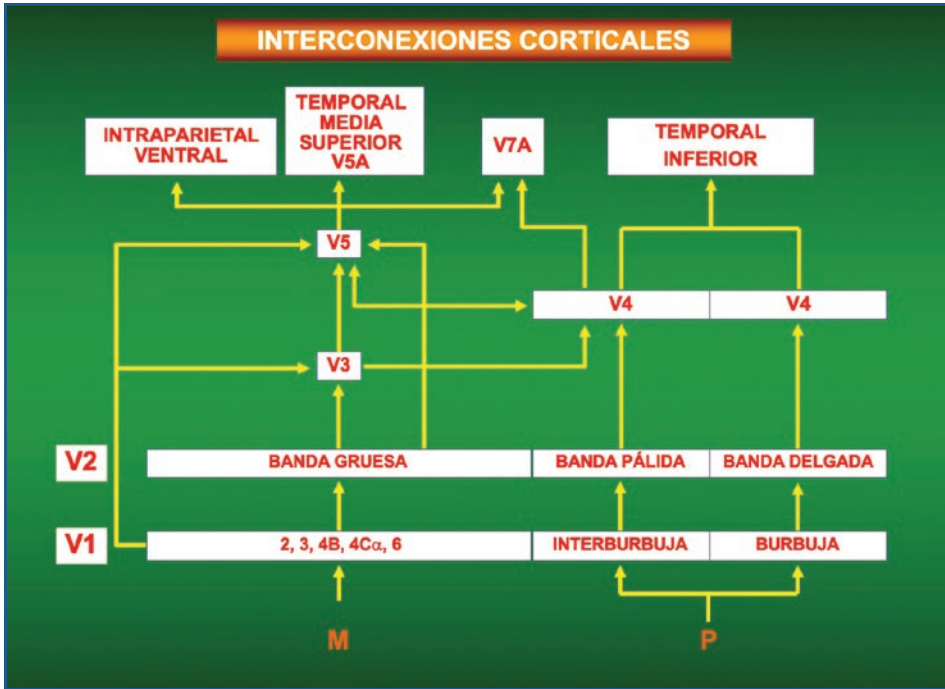


Figura 11. En V1 confluyen las vías paralelas procedentes del NGL: a) la vía magnocelular, que establece contacto con la subcapa 4Cα y posteriormente con las capas 4 (subcapa 4b) y 6, integrando la percepción del movimiento y la organización tridimensional de los objetos; b) la vía parvocelular interburbuja, que establece su primer relevo en las neuronas de la subcapa 4Cβ y posteriormente con la zona interburbuja de las capas 2 y 3 de V1, lo que le permite iniciar la integración del color y la profundidad de los objetos, y c) la vía parvocelular burbuja, que proyecta sus axones sobre las neuronas de la región de burbujas de las capas 2 y 3 de V1, contribuyendo a la integración del color característico de la imagen.

0.5 mm. Curiosamente es justo en esta área, la corteza visual primaria o estriada también denominada V1 o zona 17 de Brodmann, en donde confluyen las vías paralelas procedentes del NGL (Fig. 11).

Vía magnocelular

Las células M del NGL establecen sinapsis con la subcapa 4Cα y posteriormente con las capas 4 (subcapa 4B) y 6 de V1, para después dirigirse a la banda gruesa de V2 y de allí a V3. La región TM (V5) recibe a su vez aferentes de V3, proyectando sus axones posteriormente a la región ventral intraparietal, V5a y V7a. Por otro lado, V1, V3 y V4 se interconectan entre sí, de la misma forma como lo hacen V4 con V5 y V1 con V5. Esta interacción permite capturar el movimiento y la organización tridimensional de los objetos, contribuyendo en esta forma con la integración de la visión binocular. Sin embargo, dado que no establece relevos con las neuronas pertenecientes a la zona de burbuja e interburbuja, además de no capturar el color, tampoco delimita con claridad el borde de los objetos.

Vía parvocelular interburbuja

Las células P establecen su primer relevo en las neuronas de la subcapa 4C β y posteriormente con la zona interburbuja de las capas 2 y 3 de V1, proyectándose inmediatamente después sobre las neuronas de la banda pálida de V2, luego V4 y de ahí finalmente, en la corteza temporal inferior y V7a. Esta red neuronal procesa con detalle las imágenes estáticas e inicia la integración del color y la profundidad de los objetos, por lo que su respuesta a los estímulos provenientes de la retina es más lenta que la respuesta que integra la vía magnocelular.

Vía parvocelular burbuja

Las neuronas parvocelulares del NGL proyectan sus axones sobre las neuronas de la región de burbujas de las capas 2 y 3 de V1, alcanzando posteriormente la banda delgada de V2, luego V4 para terminar finalmente en la zona temporal inferior y en V7a. Mediante esta interacción neuronal se integra finalmente el color característico de la imagen.

Percepción de la forma y la figura

Existe suficiente evidencia científica que sustenta a la corteza temporal inferior, como el área de integración de la forma y figura de los objetos. La imagen capturada por la retina y procesada a nivel del NGL se transmite a la corteza inferotemporal a través del sistema parvocelular, que parte de las neuronas que llegan a la región de burbuja e interburbuja de las capas 2 y 3 de V1, en las que se procesa también el color de la imagen. Posteriormente, la vía aferente hace sinapsis en las neuronas de las bandas pálida y delgada de V2 antes de alcanzar V4, cuya organización es de naturaleza retinotópica y se especializa en la definición de la figura y la integración de la forma y el color de los objetos. Finalmente, la vía termina en las neuronas de la corteza temporal inferior. Aunque esta región carece de organización retinotópica, contiene diferentes grupos de neuronas que reconocen en los diferentes ejes de orientación las características finas de objetos complejos (la cara y sus características, por ejemplo) y analizan e integran la posición y movimiento de estos, así como sus características expresivas, tal y como sucede con los cambios en la forma de una misma figura. De tal manera que la información que procesa y posee cada uno de estos grupos neuronales se entrelaza y combina temporalmente con la información que contienen otras regiones de la corteza cerebral, hasta integrar el reconocimiento de la imagen que ha sido capturada por la retina de ambos ojos.

Percepción del movimiento

Curiosamente, las imágenes estáticas son exclusivamente detectadas por la parte central de la retina humana y la de algunos primates evolucionados, ya que la retina de otros animales y la parte periférica de la retina humana solo percibe imágenes cuando estas adquieren movimiento. De tal forma que la interacción que se lleva a cabo entre la retina y el objeto depende fundamentalmente de tres factores: el movimiento de la imagen frente a la retina, el desplazamiento de la retina con relación a un punto distinto al del objeto y,

finalmente, el desplazamiento de ambas estructuras en dirección distinta o en la misma dirección, pero con diferente velocidad. Esto significa que el movimiento es detectado por el SNC como la variación temporal que sufre el contraste de la imagen en el tiempo. Los sistemas magnocelulares dentro del NGL, al capturar las variaciones temporales que sufre el contraste de la imagen en relación con el tiempo, envían su información a las capas 4 (subcapas 4B y 4C α) y 6 de V1, donde se detecta el movimiento del objeto, lo que genera potenciales que terminan directamente en V5, cuyas neuronas especializadas responden a la velocidad de migración de la imagen dentro del campo visual. Esta información se envía posteriormente, junto con los datos relacionados con el eje de orientación con el que migra la imagen, a V5a, en donde se integra la percepción de la imagen.

La percepción simultánea del movimiento que realizan varias imágenes dentro de un mismo campo visual depende directamente de la interacción entre V1 y V5. Movshon demostró que la mayor parte de las neuronas que conforman estas dos regiones detectan el componente direccional selectivo de la imagen, ya que solo responden al movimiento perpendicular que el objeto realiza sobre un determinado eje de orientación de un campo visual específico para un grupo magnocelular en el NGL. De tal forma que el movimiento no perpendicular sino paralelo del objeto sobre el mismo eje de orientación que tiene un campo visual perteneciente a un grupo de neuronas M resulta insuficiente para detectar el desplazamiento del objeto, ya que para esto es imprescindible que el movimiento del objeto sea perpendicular al eje de orientación del campo visual que lo detecta. El área V5 de la corteza visual también contiene neuronas selectivas para detectar el componente direccional del movimiento del objeto, las que al recibir la información de los distintos patrones de desplazamiento detectados por los campos visuales de las neuronas M en el NGL, le permite discernir de manera independiente los distintos ejes de orientación que adoptan los objetos, al desplazarse simultáneamente en distintas direcciones dentro del campo visual.

Percepción de la profundidad

Aunque la visión binocular es imperativa en la integración del sentido de profundidad, la visión monocular juega también un importante papel en percepción de la perspectiva. Se sabe, por ejemplo, que cuando se observa un objeto previamente conocido, cualquier cambio en su tamaño permite al SNC determinar la distancia aproximada a la que se encuentra; la interposición de las imágenes en el espacio también representa un elemento del que hace uso el SNC para discernir entre la estructura más cercana y la más lejana; la perspectiva, el contraste de la luz y la velocidad de desplazamiento de los objetos constituyen otra serie de factores que contribuyen con la integración de la visión monocular, aportando elementos de juicio para determinar con relativa precisión la posición de una imagen en el espacio. Sin embargo, es únicamente mediante la aplicación de la visión binocular como se calcula con gran exactitud la distancia que existe entre un objeto y el centro de ambas retinas, al relacionar su posición en el espacio con la posición del punto de fijación (PF) o punto de resolución de la imagen. Este proceso se inicia cuando el objeto localizado frente a los ojos se proyecta en un punto cercano o lejano al centro de la retina. De tal forma que cuando el objeto se encuentra más allá del PF, la imagen se proyecta en un punto próximo al centro de la retina, mientras que cuando se encuentra entre el PF y

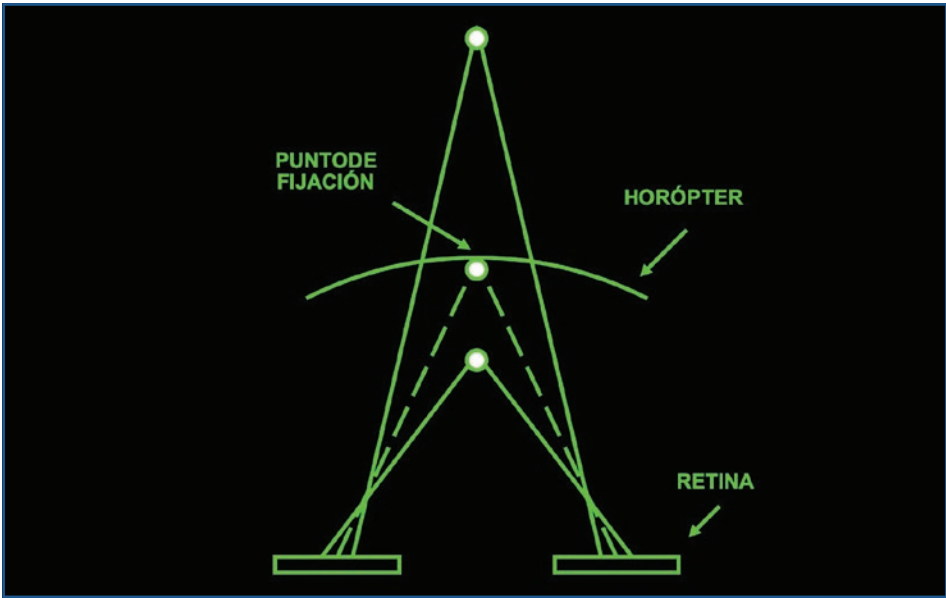


Figura 12. La visión binocular permite establecer con exactitud la distancia que existe entre un objeto y el centro de ambas retinas, al relacionar su posición en el espacio, con la posición del punto de fijación (PF) o punto de resolución de la imagen. De tal manera que cuando el objeto se encuentra más allá del PF, la imagen se proyecta en un punto próximo al centro de la retina, mientras que cuando se encuentra entre el PF y los ojos, la imagen se distribuye en el espacio que comprende la concavidad periférica de la retina, alejándose del centro.

los ojos la imagen se distribuye abarcando incluso el espacio que comprende la concavidad periférica de la retina, es decir, alejándose del centro (Fig. 12). Es en esta forma como el SNC interpreta las imágenes que se proyectan sobre áreas de la retina tanto central como periférica como situadas en un plano menos profundo que aquellas que se proyectan en áreas de la retina próximas al centro.

La visión estereoscópica depende también del fenómeno de disparidad binocular, en el que el desplazamiento de los ojos en el plano horizontal provoca discretas diferencias en cuanto a las partes que de un mismo objeto son capturadas por cada ojo en forma independiente, ya que la imagen recae sobre puntos que no se corresponden entre sí en la retina de cada lado. La única parte de la imagen que recae sobre el mismo punto de la retina y su correspondiente en el ojo opuesto es la que proviene del espacio denominado horóptero, área tridimensional de forma y tamaño variables de individuo a individuo, que se encuentra en el espacio que rodea al PF. La percepción de las características y detalles de un objeto estático, por ejemplo, depende del movimiento zigzagueante de ida y vuelta que ambos ojos realizan sobre la superficie de la imagen, hasta abarcar toda su superficie. Este proceso permite la captura del objeto por ambas retinas, con múltiples disparidades binoculares que provocan la activación de distintos grupos de neuronas sensitivas en el cuerpo estriado:

- Neuronas excitatorias del horóptero. Se trata de neuronas excitatorias que se activan automáticamente con disparidades binoculares equivalentes a 0.25° , que se forman en el área proximal al sitio en donde se proyecta la imagen procedente del horóptero.

- Neuronas inhibitorias. Son neuronas que contrarrestan la función de las neuronas excitatorias del horóptero.
- Neuronas excitatorias proximales. Se despolarizan cuando la imagen se encuentra entre el horóptero y el observador.
- Neuronas excitatorias distales. Dan lugar a potenciales propagados cuando la imagen se localiza más allá del horóptero.

Estos grupos neuronales envían su información por la vía magnocelular a V2, V3 y a la corteza MT, sitio en el que la interacción que se lleva a cabo entre el centro y la periferia los campos receptores de ambas retinas permite percibir los detalles de la imagen estereoscópica.

Percepción del color

Si bien es cierto que el proceso inicial es el de la recepción del color, parecería evidente que la percepción empieza desde la interacción que se lleva a cabo entre el fotón y su receptor en la capa de conos y bastones de la retina, dada la complejidad del proceso que se inicia con un fenómeno de selectividad descrito al inicio de este capítulo con la denominada ley de la univarianza de MacNicholl, en la que se demuestra que la respuesta eléctrica del cono es siempre la misma, independientemente de la longitud de onda del fotón. Todos los potenciales generados en los conos especializados C/A, I/V y L/R se combinan produciendo tres grandes vías, canales o grupos de potenciales que definen el color dentro de su propio eje espacial: el primero, que es cromático (R-V) y corresponde a la diferencia del potencial generado por la suma de las despolarizaciones de los conos L/R menos la suma de las despolarizaciones de los conos I/V; el segundo, que es también cromático (A-RV) y que corresponde a la diferencia de la suma de las despolarizaciones de los conos C/A menos la suma de los potenciales generados en los conos L/R más la generada por los conos I/V, y, finalmente, una tercera vía que es de naturaleza acromática (RV) y que corresponde a la suma de los potenciales generados por los conos L/R más la de los potenciales generados por los conos I/V. Ahora bien, todos aquellos estímulos cromáticos que rebasan los espectros comprendidos por las vías o canales previamente señalados estimulan la actividad de más de un canal. Toda esta información es almacenada y nuevamente procesada en tres diferentes subsistemas contenidos en el NGL:

- Subsistema de neuronas color-oponentes (primer canal) (M). Recibe la información del canal cromático R-V o primer canal. Se caracteriza por desencadenar antagonismo entre las señales generadas por los conos I/V y las generadas por los conos L/R en el centro, en la periferia antagonista o en ambas regiones con centros ON u OFF, considerando que el rojo estimula y el verde inhibe el centro del campo receptor. En el caso de la periferia antagonista, esta genera además información para el subsistema coextensivo de células oponentes simples.
- Subsistema coextensivo de células oponentes simples (segundo canal) (P). Considerando que el azul estimula el centro y que la estimulación o inhibición del centro depende de la suma algebraica de RV, el sistema coextensivo de células oponentes simples recibe información de campos receptores inespecíficos a través del canal cromático A-RV. Está formado por neuronas P que se encargan de procesar el color en las regiones de burbuja, así como el contraste acromático y la orientación espacial de los objetos en las regiones interburbuja.

- Subsistema de células de banda ancha (tercer canal) (M+P). Recibe información del canal acromático VR, tanto del centro activador como de la periferia antagonista, por lo que la luz puede activar o inhibir el centro receptor. Está formado por neuronas P y M, considerando que estas últimas son las que procesan la visión acromática y la orientación espacial de los objetos en las regiones interburbuja.

Toda la información que llega a la corteza cerebral procedente del sistema coextensivo de células oponente simples, es recibida por el sistema de células doble-oponente que comparten un campo receptor con una organización que se caracteriza por su antagonismo entre la periferia y el centro. De tal manera que la despolarización de los conos L/R activa el centro e inhibe la periferia y la de los conos I/V, inhibe el centro y excita la periferia, en contraposición con la despolarización de los conos C/A que excita el centro e inhibe la periferia, mientras que la suma algebraica de las despolarizaciones de los conos L/R y la de los conos I/V inhibe el centro y activa la periferia o viceversa. Con base en los conceptos antes señalados, es posible afirmar que:

- La banda ancha concéntrica de células ganglionares (tercer canal) está formada por neuronas M y P.
- El subsistema coextensivo de células oponentes simples (segundo canal) está formado exclusivamente por neuronas P.
- Las capas de neuronas magnocelulares (M) se encargan de procesar la visión acromática y la orientación espacial del objeto.
- Las capas de neuronas parvocelulares (P) procesan la visión cromática en la zona de burbuja y el contraste acromático en la región interburbuja.
- Las neuronas sensibles al color que se localizan en la zona de burbuja no procesan la orientación del objeto.
- Las neuronas de la zona interburbuja son las que procesan la orientación espacial del objeto y la visión acromática.
- Como resultado, en la corteza cerebral los potenciales cromáticos y acromáticos son procesados en diferentes vías, por lo que la percepción del color siempre será constante, independientemente de las modificaciones que sufra la iluminación ambiental, ya que estas desencadenan potenciales de acción tanto en el centro activador como en la periferia antagonista de los campos receptores.

Bibliografía

1. Adorjan P, Levitt JB, Lund JS, Obermeyer K. A model of the intracortical origin of orientation preference and tuning in macaque striate cortex. *Vis Neurosci.* 1999;76:303-18.
2. Afraz SR, Kiani R, Esteky H. Microstimulation of inferotemporal cortex influences face categorization. *Nature.* 2006;442:692-5.
3. Albright TD. Color and the integration of motion signals. *Trends Neurosci.* 1991;14:266-9.
4. Allen EA, Freeman RD. Dynamic spatial processing originates in early visual pathways. *J Neurosci.* 2006;26:11763-74.
5. Angelucci A, Lund JS, Walton E, Levitt JB. Retinotopy of connections within and between areas V1 to V5 of macaque visual cortex. *Soc Neurosci Abstr.* 1998;24:897.
6. Arend I, Rafal R, Wård R. Spatial and temporal deficits are regionally dissociable in patients with pulvinar lesions. *Brain.* 2008;131:2140-52.
7. Arshavsky VY, Lamb TD, Pugh EN Jr. G Proteins and phosphotransduction. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:153-87.
8. Bobu C, Lahmam M, Vuillez P, Ouaror A, Hicks D. Photoreceptor organization and phenotypic characterization in retinas of two diurnal rodent species: potential use as experimental animal models for human vision research. *Vis Res.* 2008;48:424-32.
9. Born RT, Bradley DC. Structure and function of visual area MT. *Ann Rev Neurosci.* 2005;28:157-89.
10. Borst A, Single S. Local current spread in electrically compact neurons of the fly. *Neurosci Lett.* 2000;285:123-6.
11. Brandies R, Yehuda S. The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:611-56.
12. Braun DI, Pracejus L, Gegenfurtner KR. Motion after effect elicits smooth pursuit eye movements. *J Vis.* 2006;6:671-84.

13. Briggs F, Usrey WM. Parallel processing in the corticogeniculate pathway of the macaque monkey. *Neuron*. 2009;62:135-46.
14. Brincat SL, Connor CE. Dynamic shape synthesis in posterior inferotemporal cortex. *Neuron*. 2006;49:17-24.
15. Bringmann A, Pannicke Th, Biedermann B, Francke M, Iandiev I, Grosche J, et al. Role of retinal glial cells in neurotransmitter uptake and metabolism. *Neurochem Int*. 2009;54:143-60.
16. Brotz T, Borst A. Cholinergic and GABAergic receptors on fly tangential cells and their role in visual motion detection. *J Neurophysiol*. 1996;76:1786-99.
17. Brotz T, Gundelfinger E, Borst A. Cholinergic and GABAergic pathways in fly motion vision. *BMC Neurosci*. 2001;2:1.
18. Burns ME, Mendez A, Chen J, Baylor DA. Dynamics of cyclic GMP synthesis in retinal rods. *Neuron*. 2002;36:81-91.
19. Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 2007;315:1860-2.
20. Conway BR. Color vision, cones, and color-coding in the cortex. *Neuroscientist*. 2009;15(3):274-90.
21. Cook B, Zehlf AC. Photoreceptors in evolution and disease. *Nature Gen*. 2008;40:1275-6.
22. Dacey DM. Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:743-75.
23. DiCarlo JJ. Neuroscience: making faces in the brain. *Nature*. 2006;442:644.
24. Duerr V, Egelhaaf M. In vivo calcium accumulation in presynaptic and postsynaptic dendrites of visual interneurons. *J Neurophysiol*. 1999;82:3327-38.
25. Euler T, Schneider H, Wässle H. Glutamate responses of bipolar cells in a slice preparation of the rat retina. *J Neurosci*. 1996;16:2934-44.
26. Fei-Fei L, Iyer A, Koch C, Perona P. What do we perceive in a glance of real-world scene? *J Vis*. 2007;7:1-29.
27. Freed MA, Pflug R, Kolb H, Nelson R. ON OFF amacrine cells in cat retina. *J Comp Neurol*. 1996;364:556-66.
28. Futaahashi R, Kawahara-Miki R, Kimoshita M, Yoshitake K, Yajima S, Arikawa K, et al. Extraordinary diversity of visual opsin genes in dragonflies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:E1247-56.
29. Galletti C, Fattori P, Gamberini M, Kutz DF. The cortical visual area V6: brain location and visual topography. *Eur J Neurosci*. 1999;11:3922-36.
30. Haag J, Borst A. Dendro-dendritic interactions between motion-sensitive large-field neurons in the fly. *J Neurosci*. 2002;22:3227-33.
31. Haag J, Borst A. Recurrent network interactions underlying flow-field selectivity of visual interneurons. *J Neurosci*. 2001;21:5685-92.
32. Haag J, Borst A. Spatial distribution and characteristics of voltage-gated calcium currents within visual interneurons. *J Neurophysiol*. 2000;83:1039-51.
33. Hegdé J, Felleman DJ. Reappraising the functional implications of the primate visual anatomical hierarchy. *Neuroscientist*. 2007;13:416-21.
34. Hegdé J, Van Essen DC. Temporal dynamics of 2-D and 3-D shape representation in macaque visual area V4. *Vis Neurosci*. 2006;23:749-63.
35. Hegdé J. Time course of visual perception: Coarse-to-fine processing and beyond. *Prog Neurobiol*. 2008;84:405-39.
36. Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends Neurosci*. 2007;30:350-6.
37. Hulbert A. Colour vision: Primary visual cortex shows its influence. *Curr Biol*. 2003;13:R270-2.
38. Insinna C, Besharse JC. Intraflagellar transport and the sensory outer segment of vertebrate photoreceptors. *Develop Dyn*. 2008;237:1982-92.
39. Ioannides AA. Dynamic functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:161-70.
40. Itti L, Koch C. Computational modeling of visual attention. *Nature Rev Neurosci*. 2001;2:194-203.
41. Jaschinski-Kruza W. Fixation disparity at different viewing distances of a visual display unit. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1993;13:27-34.
42. Katti C, Dalal JS, Dose AC, Burnside B, Battelle BA. Cloning and distribution of myosin 3B in the mouse retina: differential distribution in cone outer segments. *Exp Eye Res*. 2009;89(2):224-37.
43. Kawamura S, Tachibana S. Rod and cone photoreceptors: Molecular basis of the difference in their physiology. *Comp Biochem Physiol*. 2008;150(part A):369-77.
44. Kennedy MJ, Lee KA, Niemi GA, Craven KB, Garwin GG, Saari JC, et al. Multiple phosphorylation of rhodopsin and the in vivo chemistry underlying rod photoreceptor dark adaptation. *Neuron*. 2001;31:87-101.
45. Koh J, Suk M, Bhandarkar SM. A multilayer self-organizing feature map for range image segmentation. *Neural Net*. 1995;8:67-86.
46. Komatsu H, Ideura Y, Kaji H, Yamane S. Color selectivity of neurons in the inferior temporal cortex of the awake macaque monkey. *J Neurosci*. 1992;12:408-24.
47. Kosmaoglou M, Schwarz N, Bett JS, Cheetham ME. Molecular chaperones and photoreceptor function. *Prog Ret Eye Res*. 2008;27:434-49.
48. Krauzlis RJ. The control of voluntary eye movements: new percepts. *Neuroscientist*. 2005;91:124-37.
49. Lagrèze HL, Hartmann A, Anzinger G, Schaub A, Deister A. Functional cortical interaction patterns in visual perception and visuospatial problem solving. *J Neurol Sci*. 1993;114:25-35.
50. Laughlin SB. Form and function in retinal processing. *Trends Neurosci*. 1987;10:478-83.
51. Lehky SR, Sereno AB. Comparison of shape encoding in primate dorsal and ventral visual pathways. *J Neurophysiol*. 2007;97:307-19.
52. Llinas RR, Choi S, Urbano EJ, Shin HS. Gamma-band deficiency and abnormal thalamocortical activity in P/Q-type channel mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:17819-24.
53. Longden KD. Central brain circuitry for color-vision-modulated behaviors. *Curr Biol*. 2016;26:R981-8.
54. Luby-Phelps K, Fogerty J, Baker SA, Pazour GJ, Besharse JC. Spatial distribution of intraflagellar transport proteins in vertebrate photoreceptors. *Vis Res*. 2008;48:413-23.
55. Malone BJ, Kumar V, Ringach DL. Dynamics of receptive field size in primary visual cortex. *J Neurophysiol*. 2007;97:407-14.
56. Mansilla OA, Morali de la Brena G, Barajas MH, Argüero SR, Cervera GM, González VMD. Receptores celulares, fotorrecepción y percepción cortical como mecanismo de integración de la memoria visual I. *An Inst Barraquer*. 1997;26:147-60.
57. Mansilla OA, Morali de la Brena G, Barajas MH, Argüero SR, Cervera GM, González VMD. Receptores celulares, fotorrecepción y percepción cortical como mecanismo de integración de la memoria visual II. *An Inst Barraquer*. 1997;26:161-75.
58. Matelli M, Luppino G. Parietofrontal circuits for action and space perception. *Neuroimage*. 2001;14:27-32.

59. Maunsell JH, Treue S. Feature-based attention in visual cortex. *Trends Neurosci.* 2006;29:317-22.
60. McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature.* 2008;456:391-4.
61. Meister M, Berry MJ. The neural code of the retina. *Neuron.* 1999;22:435-50.
62. Merigan WH, Byrne C, Maunsell JHR. Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway? *J Neurosci.* 1991;11:3422-9.
63. Minnebusch DA, Daum I. Neuropsychological mechanisms of visual face and body perception. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:1133-44.
64. Müller F, Wässle H, Voigt T. Pharmacological modulation of the rod pathway in the cat retina. *J Neurophysiol.* 1988;59:1657-72.
65. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:289-302.
66. Nakatani K, Yau KW. Calcium and light adaptation in retinal rods and cones. *Nature.* 1988;334:69-71.
67. Nakatani K, Yau KW. Guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-activated conductance studied in a truncated rod outer segment of the toad. *J Physiol.* 1988;395:731-53.
68. Nikonov S, Lamb TD, Pugh EN Jr. The role of steady phosphodiesterase activity in the kinetics and sensitivity of the light-adapted salamander rod photoreceptor. *J Gen Physiol.* 2000;116:795-824.
69. Oh EC, Cheng H, Hao H, Jia L, Khan NW, Swaroop A. Rod differentiation factor NRL activates the expression of nuclear receptor NR2E3 to suppress the development of cone photoreceptors. *Brain Res.* 2008;1236:16-29.
70. Okada T, Ernst OP, Palczewski K, Hofmann KP. Activation of rhodopsin: new insights from structural and biochemical studies. *Trends Biochem.* 2001;26:318-24.
71. Otto-Bruc AE, Fariss RN, van Hooser JP, Palczewski K. Phosphorylation of photolyzed rhodopsin is calcium-insensitive in retina permeabilized by alpha-toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:15014-9.
72. Poggio GF. Cortical neural mechanisms of stereopsis studies with dynamic random-dot stereograms. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 1990;55:749-58.
73. Porst A, Reisenman C, Haag J. Adaptation of response transients in fly motion vision. II. Model studies. *Vision Res.* 2003;43:1303-22.
74. Pugh EN, Duda T Jr, Sitaramaya A, Sharma RK. Photoreceptor guanylate cyclases; a review. *Biosci Rep.* 1997;17:429-73.
75. Pugh EN, Nikonov S Jr, Lamb TD. Molecular mechanisms of vertebrate photoreceptor light adaptation. *Curr Opin Neurobiol.* 1999;9:410-8.
76. Rensink RA. Seeing, sensing, and scrutinizing. *Vision Res.* 2000;40:1469-87.
77. Rhea T, Eskew Jr. Higher order color mechanism: a crucial review. *Vis Res.* 2009;49:2686-704.
78. Rolls ET, Deco G. Computational neuroscience of vision. Oxford y Nueva York: Oxford University Press; 2002.
79. Rolls ET. Functions of the primate temporal lobe cortical visual areas in invariant visual object and face recognition. *Neuron.* 2000;27:205-18.
80. Rust NC, Mante V, Simoncelli EP, Movshon JA. How MT cells analyze the motion of visual patterns. *Nat Neurosci.* 2006;9:1421-31.
81. Saalmann YB, Kastner S. Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19:1-7.
82. Saalmann YB, Pigarev IN, Vidyasagar TR. Neural mechanisms of visual attention: how top-down feedback highlights relevant locations. *Science.* 2007;316:1612-5.
83. Samardzija M, Tanimoto N, Kostic C, Beck S, Oberhauser V, Joly S, et al. In conditions of limited chromophore supply rods entrap 11-cis-retinal leading to loss of cone function and cell death. *Hum Mol Gen.* 2009;18:1266-75.
84. Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER. Functions of the color-opponent and broad-band channels of the visual system. *Nature.* 1990;343:68-70.
85. Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER. Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. *Vis Neurosci.* 1990;5:321-46.
86. Schneider KA, Kastner S. Effects of sustained spatial attention in the human lateral geniculate nucleus and superior colliculus. *J Neurosci.* 2009;29:1784-95.
87. Sharpee TO, Sugihara H, Kurgansky AV, Rebrik SP, Stryker MP, Miller KD. Adaptive filtering enhances information transmission in visual cortex. *Nature.* 2006;439:936-42.
88. Shelley EJ, Madigan MC, Natoli R, Penfold PL, Provis JM. Cone degeneration in aging and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:483-92.
89. Single S, Borst A. Dendritic integration and its role in computing image velocity. *Science.* 1998;281:1848-50.
90. Single S, Haag J, Borst A. Dendritic computation of direction selectivity and gain control in visual interneurons. *J Neurosci.* 1997;17:6023-30.
91. Skrandies W. Monocular and binocular neuronal activity in human visual cortex revealed by electrical brain activity mapping. *Exp Brain Res.* 1993;93:516-20.
92. Smith AT, Cotton PL, Bruno A, Moutsiana C. Dissociating vision and visual attention in the human pulvinar. *J Neurophysiol.* 2009;101:917-25.
93. Smith MA, Majaj NJ, Movshon JA. Dynamics of suppression in macaque primary visual cortex. *J Neurosci.* 2006;26:4826-34.
94. Snow JC, Allen HA, Rafal RD, Humphreys GW. Impaired attentional selection following lesions to human pulvinar: evidence of homology between human and monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:4054-9.
95. Solomon SG, Ehite AJR, Martin PR. Extraclassical receptive field properties of parvocellular, magnocellular and koniocellular cells in the primate lateral geniculate nucleus. *J Neurosci.* 2002;22:338-49.
96. Sowden PT, Schyns PG. Channel surfing in the visual brain. *Trends Cogn Sci.* 2006;10:538-45.
97. Spring M, Gegenfurtner KR. Contextual effects on motion perception and smooth pursuit eye movements. *Brain Res.* 2008;1225:76-85.
98. Spring M, Gegenfurtner KR. Contextual effects on smooth pursuit eye movements. *J Neurophysiol.* 2007;97:1353-67.
99. Spring M, Gegenfurtner KR. Contrast and assimilation in motion perception and smooth pursuit eye movements. *J Neurophysiol.* 2007;98:1355-63.
100. Stetter M, Bartsch H, Obermayer K. A mean field model for orientation tuning, contrast saturation and contextual effects in area 17. *Biol Cybern.* 2000;82:291-304.

101. Stuart AE, Borycz J, Meinertzhagen IA. The dynamics of signaling at the histaminergic photoreceptor synapse of arthropods. *Prog Neurobiol.* 2007;82:202-27.
102. Stewart FJ, Kinoshita M, Arikawa K. The butterfly *Papilio xuthus* detects visual motion using chromatic contrast. *Biol Lett.* 2015;11:20150687.
103. Summerfield C, Egner T, Greene M, Koechlin E, Mangels J, Hirsch J. Predictive codes for forthcoming perception in the frontal cortex. *Science.* 2006;314:1311-4.
104. Tamas G, Buhl EH, Somogyi P. Fast IPSPs elicited via multiple synaptic release sites by different types of GABAergic neurons in the cat visual cortex. *J Physiol.* 1997;500:715-38.
105. Tehovnik EJ, Tolias AS, Sultan F, Slocum WM, Logothetis NK. Direct and indirect activation of cortical neurons by electrical microstimulation. *J Neurophysiol.* 2006;96:512-21.
106. Telkes I, Distler C, Hoffmann KP. Retinal ganglion projecting to the nucleus of the optic tract and the dorsal terminal nucleus of the accessory optic system in macaque monkeys. *Eur J Neurosci.* 2000;12:2367-75.
107. Ullman S. Object recognition and segmentation by a fragment-based hierarchy. *Trends Cogn Sci.* 2007;11:58-64.
108. Viswanathan A, Freeman RD. Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat Neurosci.* 2007;10:1308-12.
109. Walmsley L, Hanna L, Moulard J, Martial F, West A, Smedley AR, et al. Colour as a signal for entraining the mammalian circadian clock. *PLoS Biol.* 2015;13:e1002127.
110. Wang DL, Terman D. Image segmentation based on oscillatory correlation. *Neural Comp.* 1997;9:805-936.
111. Wilmer JB, Nakayama K. Two distinct visual motion mechanisms of smooth pursuit: evidence from individual differences. *Neuron.* 2007;54:987-1000.
112. Womelsdorf T, Schoffelen JM, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, et al. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science.* 2007;316:1609-12.
113. Wrobel A, Ghazaryan A, Bekisz M, Bogdan W, Kaminski J. Two streams of attention-dependent beta activity in the striate recipient zone of cat's lateral posterior-pulvinar complex. *J Neurosci.* 2007;27:2230-40.
114. Wu MC, David SV, Gallant JL. Complete functional characterization of sensory neurons by system identification. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:477-505.
115. Wurtz RH, Yamasaki DS, Duffy CI, Roy JP. Functional specialization for visual motion processing in primate cerebral cortex. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 1990;55:717-27.
116. Yuille A, Kersten D. Vision as Bayesian interface: analyses by synthesis? *Trends Cogn Sci.* 2006;10:301-8.
117. Zhang HB, Fan J, Li S, Karan S, Rohrer B, Palczewski K, et al. Trafficking of membrane-associated proteins to cone photoreceptor outer segments requires the chromophore 11-cis-retinal. *J Neurosci.* 2008;28:4008-14.

Evaluación, comparación e inferencia

Una vez que el sistema nervioso central (SNC) ha llevado a cabo los procesos de recepción, conducción y percepción de la señal capturada por los receptores sensitivos periféricos, la transforma de acuerdo al tipo de información recibida, mediante procesos de naturaleza tanto eléctrica como bioquímica, modificando sus características no solo en cuanto a la magnitud y frecuencia de las despolarizaciones producidas, sino en cuanto a los periodos comprendidos entre los trenes de descarga y al tipo de neurotransmisor (NT), receptor estimulado y transducción intraneuronal del estímulo. Esta compleja serie de fenómenos fisiológicos permite que los centros de integración neuronal dentro del SNC puedan discernir entre las características de los distintos estímulos, filtrándolos y difundiéndolos posteriormente a otras áreas de integración superior, las que al evaluar y comparar las señales recibidas pueden o no volverlas conscientes e inferir con ello un pensamiento con el que o termina el proceso o se desborda en una manifestación motora.

De hecho, la humanidad, en su intento por alcanzar las lejanas fronteras de la ciencia, ha mostrado un irresistible pero espontáneo y natural deseo por desenmascarar los más íntimos y profundos mecanismos que el cerebro utiliza para llevar a cabo los actos de percepción, almacenamiento, evocación, evaluación, comparación, inferencia y como resultado de todo lo anterior, el desarrollo de la actividad creativa, que es la que permite al ser humano convertirse en un ser único, especial y distinto a todas las demás especies.

La sensibilidad y la percepción, el más elevado y último de los mecanismos que el SNC lleva a cabo para procesar la información y estructurar el conocimiento del ambiente que nos rodea, es el primero de los pasos en la construcción del pensamiento creativo. La memoria, en cambio, cuya efectividad depende en gran parte de la calidad de la percepción, almacenamiento y recuerdo, representa solo uno de los procesos de esta compleja función. La variabilidad de la eficiencia con la que estos factores llevan a cabo la interpretación de la información capturada del medio ambiente es la principal determinante de la repercusión de la memoria.

A lo largo de este último capítulo se abordarán las características generales de lo que conocemos como aprendizaje y memoria, utilizando para ello definiciones y clasificaciones acordadas internacionalmente, para discutir a continuación los fenómenos fisiológicos por los que se llevan a cabo los procesos más primitivos del aprendizaje, como la habituación y la sensibilización. Se discutirá también la participación de los nucleótidos cíclicos en el proceso y con base en los mecanismos de acción de la calmodulina y de algunas proteincinasas (PK) se fundamentarán los mecanismos de potenciación e inhibición a corto y largo plazo.

Aprendizaje y memoria

De manera simplista, el aprendizaje se define como el mecanismo que el cerebro utiliza para obtener la información del medio ambiente que le rodea; la memoria, en cambio, no es más que el proceso por el que las neuronas preservan el conocimiento aprendido. Partiendo de estos dos preceptos, el aprendizaje entonces no necesariamente es un cambio

Tabla 1. El aprendizaje no asociativo depende de la presencia de una experiencia o estímulo único o repetitivo, mientras que en el aprendizaje asociativo se hace uso de un proceso de correlación entre diferentes estímulos. La memoria, en cambio, de acuerdo con los mecanismos por los que esta se adquiere puede ser: a) no declarativa, reflexiva o refleja, ya que es automática, acumulativa y mejora como consecuencia de la repetición, y b) declarativa o primaria, ya que depende de un proceso consciente en el que interviene la capacidad de evaluación, comparación e inferencia

APRENDIZAJE	MEMORIA
I. NO ASOCIATIVO a) Habituaación b) Sensibilización	NO DECLARATIVA
II. ASOCIATIVO c) Asociación clásica d) Asociación operante	DECLARATIVA

en el comportamiento, sino una modificación intrínseca del pensamiento en sí mismo, que puede o no manifestarse por medio del comportamiento, pero que solo puede ser medido mediante su expresión motora.

Independientemente de las distintas clasificaciones que existen, desde un punto de vista muy general el aprendizaje y la memoria pueden dividirse como se señala en la tabla 1. Se considera que el aprendizaje es no asociativo cuando depende de la presencia de una experiencia o estímulo único o repetitivo, mientras que en el aprendizaje asociativo se hace uso de un proceso de correlación entre diferentes estímulos.

Habituaación

En este caso, uno de los mecanismos más primitivos, el aprendizaje es el resultado de un decremento en la magnitud de la respuesta a un estímulo simple, repetitivo y no nociceptivo; aunque si en forma simultánea se aplica otro estímulo, la respuesta al estímulo inicial reaparece como resultado del proceso contrario, que se ha denominado deshabituaación. Por ejemplo, cuando se presta atención a la música que reproduce un antiguo tocadiscos es posible aprender a dejar de percibir el molesto silbido emitido por las bocinas, resultado del roce de la aguja con la superficie grabada; sin embargo, si por algún motivo el espectador se distrae repentinamente por la aparición de un estímulo diferente, de inmediato vuelve a percatarse de la presencia de aquel sonido, mediante un proceso de deshabituaación.

Sensibilización

Se caracteriza por el incremento en la magnitud de la respuesta a un estímulo inicial único, intenso y nociceptivo, que precede a varios estímulos no nociceptivos. Por ejemplo, cuando un maestro al frente de un grupo de estudiantes aburridos y somnolientos incrementa repentinamente la intensidad de la emisión de su voz, logra con ello atraer la atención nuevamente durante un lapso determinado de tiempo.

Asociación clásica

El mejor ejemplo es el de los perros de Pavlov. Cuando al modelo experimental se le presenta un trozo de carne (estímulo no condicionado [Enc]), se produce salivación (respuesta no condicionada [Rnc]). Si en estas circunstancias se continúa aplicando el Enc pero precedido invariablemente por el sonido de un timbre (estímulo condicionado [Ec]), después de un tiempo y a pesar de la ausencia del Enc, el Ec por sí mismo es capaz de despertar salivación, respuesta que en estas circunstancias recibe el término de condicionada [Rc].

Asociación operante

Es más compleja y depende de la asociación de distintos estímulos con el comportamiento o respuesta del mismo organismo, es decir, se trata de la interacción entre la respuesta, la presentación del Enc y el resultado obtenido con la respuesta dada. Por ejemplo, cuando un niño pequeño trata de alcanzar un juguete colocado en lo alto de una mesa, inicialmente acerca una silla; si esta resulta insuficiente, coloca otro objeto sobre la superficie de esta, acercándose aún más al juguete, hasta que logra mediante ensayo y error alcanzar finalmente su objetivo.

Por otro lado, tomando en consideración la respuesta a lo largo del tiempo, la memoria puede ser: a) primaria, lábil o a corto plazo, ya que dura un breve periodo, lo que requiere solo de simples modificaciones covalentes de las proteínas ya existentes, o b) secundaria, estable o a largo plazo, la que perdura días, años o décadas, pero requiere de procesos fisiológicos más complejos, dependientes de la expresión genética y la síntesis de nuevas proteínas, así como de modificaciones estructurales. Ahora bien, si se establece la clasificación de memoria tomando en consideración los mecanismos por los cuales esta se adquiere, entonces puede ser:

- No declarativa o reflexiva. Es automática, acumulativa y mejora como consecuencia de la repetición. Es justamente lo que sucede cuando una persona aprende a caminar, por lo que combina tanto una asociación simple como el acondicionamiento clásico, ya sea la sensibilización o la habituación.
- Declarativa o primaria. Se trata de un proceso consciente que requiere de la capacidad de evaluación, comparación e inferencia, como sucede cuando un pianista comienza a estudiar una nueva partitura.

Depresión homosináptica y facilitación heterosináptica

La estructura anatómica esencial sobre la que se basa la explicación de los procesos de memoria consiste en un SNC completo que preserve: a) las conexiones aferentes (sensitivas) y eferentes (motoras); b) el hipocampo, y c) diferentes circuitos de seis o siete neuronas interconectadas entre sí, conformados de la siguiente manera (Fig. 1):

- Tres o cuatro neuronas interconectadas en un circuito reverberante.
- Una neurona aferente capaz de transmitir señales visuales, auditivas, táctiles o sensitivas de cualquier otra índole.
- Dos neuronas eferentes de las que una de ellas establece contacto con el sistema motor y la otra con el hipocampo.

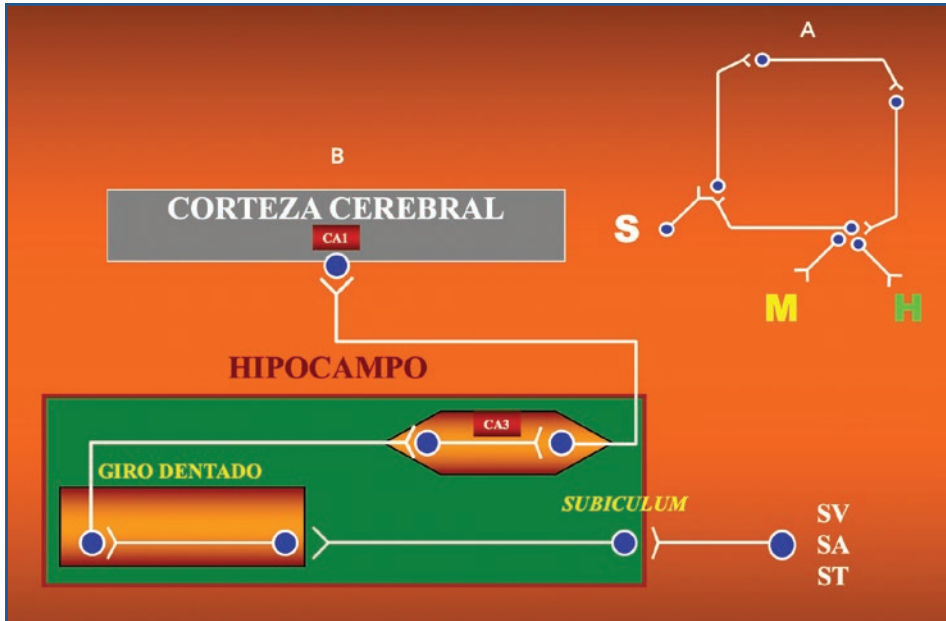


Figura 1. A: la estructura anatómica básica de la memoria se ejemplifica como circuitos reverberantes conformados por grupos de entre 6 y 7 neuronas que envían su información al hipocampo. **B:** sitio en el que se procesan los estímulos mediante tres vías diferentes: a) la vía perforante, que conecta el *subiculum* con las células granulosas del hilio del giro dentado; b) la vía de fibras musgosas, que se inicia en la capa de células granulosas y termina en las células de la región CA3 del hipocampo, y c) la vía colateral de Schaffer, que comunica a las neuronas de la región CA3 con las células piramidales de la región CA1. H: hipocampo; M: músculo; S: neurona sensitiva; SA: estímulo auditivo; ST: estímulo táctil; SV: estímulo visual.

De tal forma que el hipocampo recibe la información de cada uno de los circuitos neuronales y la procesa a través de las siguientes vías (Fig. 1):

- Vía perforante. Se desplaza desde el *subiculum* hasta las células granulosas en el hilio del giro dentado.
- Vía de fibras musgosas. Se inicia en la capa de células granulosas del hilio del giro dentado y termina en las células de la región CA3 del hipocampo.
- Vía colateral de Schaffer. Empieza en las neuronas de la región CA3 del hipocampo y termina en las células piramidales de la región CA1.

Con base en estos conceptos se puede señalar que la memoria a corto plazo (STM) es el resultado de la activación de circuitos reverberantes localizados en las áreas sensitivas del SNC, que capturan el conocimiento del medio ambiente que le rodea. Es decir, el circuito reverberante involucrado se localiza dentro de la misma vía sensitiva que al capturar el estímulo es activada. Después de la adquisición de la información por las vías sensitivas, el estímulo continúa reverberando en el área correspondiente hasta que en un momento dado este se dirige mediante alguna de las vías eferentes, ya sea hacia el sistema muscular desencadenando una respuesta motora o bien hacia centros superiores como el hipocampo, elaborando una respuesta mucho más compleja.

Habituação (depresión homosináptica)

Se ha demostrado que la habituación a corto plazo es una depresión homosináptica mediada por la inhibición de la liberación de NT en las neuronas sensitivas o aferentes, tal y como sucede cuando aprendemos a dejar de percibir el molesto silbido producido por las bocinas de un antiguo tocadiscos al rozar la aguja con el disco. Dado que este proceso de neurotransmisión puede restablecerse súbitamente cuando se aplica otro estímulo concomitante, el fenómeno no parece ser secundario a la pérdida de NT, sino a un decremento en el influjo iónico del Ca^{++} a través de los canales N y a una disminución en la cantidad de vesículas sinápticas (VS) disponibles en el espacio interneuronal, que no migran a la zona activa. La disminución del influjo de Ca^{++} en la habituación puede explicarse, ya que los intervalos interestímulo cortos permiten que la conducción electrostática en los receptores «N» del Ca^{++} incremente el nivel de descarga, por lo que los estímulos subsecuentes tendrán que ser superiores a la reobase para provocar su apertura. El mecanismo que disminuye el influjo de este ion durante la habituación se desconoce.

El influjo iónico de Ca^{++} , además de desencadenar la liberación de NT, permite que las VS se fusionen con la membrana presináptica durante la transmisión del impulso eléctrico. El incremento en la concentración intracelular de Ca^{++} ($[\text{Ca}^{++}]_i$) al interactuar con la calmodulina (CaM), produce el complejo Ca^{++} -calmodulina (CaCAM) que activa a una proteincinasa dependiente del complejo CaCAM (PK-CaCAM). Cuando la sinapsina I es fosforilada por esta PK pierde su afinidad por las VS, las que al separarse del citoesqueleto se fusionan y liberan una mayor cantidad de NT. Es por este motivo que la inactivación de los canales N del Ca^{++} (N- Ca^{++}) en el área presináptica evita la liberación y fusión de las VS, disminuyendo por ende la liberación de NT. Este fenómeno puede durar varios minutos en las conexiones sinápticas entre las neuronas sensitivas, las interneuronas y las unidades motoras del circuito involucrado (Fig. 2). La persistencia de este proceso en un grupo de circuitos representa el mecanismo de STM por habituación. Es decir, se trata de memoria no declarativa preformada en diferentes sitios a lo largo del SNC, de tal forma que cuando el estímulo es capturado por la vía visual, se almacena en circuitos de la vía visual; cuando es capturado por la vía táctil, es almacenado en circuitos reverberantes de la vía táctil, y así sucesivamente. Cuando cualquiera de estos circuitos recibe una experiencia repetitiva, se presentan cambios plásticos en las conexiones neuronales preexistentes de una vía refleja ordinaria.

Por otro lado, el intervalo que existe entre los estímulos es de gran importancia para desencadenar habituación. Thompson y Spencer propusieron la ley universal de la habituación, que señala: «La habituación es más completa y rápida, y desaparece espontáneamente, cuando los intervalos interestímulo (IIE) son más cortos que largos». Estos autores, en la década de 1960, definieron habituación con nueve diferentes criterios:

1. Los estímulos repetitivos provocan la declinación de la respuesta (habituación a corto plazo).
2. Después de una serie de estímulos, la respuesta se recupera espontáneamente.
3. Cuando se aplican series repetidas de estímulos separadas por periodos de recuperación espontánea, la habituación se presenta más rápidamente entre serie y serie (habituación a largo plazo).
4. El grado de habituación por estímulo se incrementa con la frecuencia de estimulación.
5. El grado de habituación disminuye con el incremento en la intensidad del estímulo.

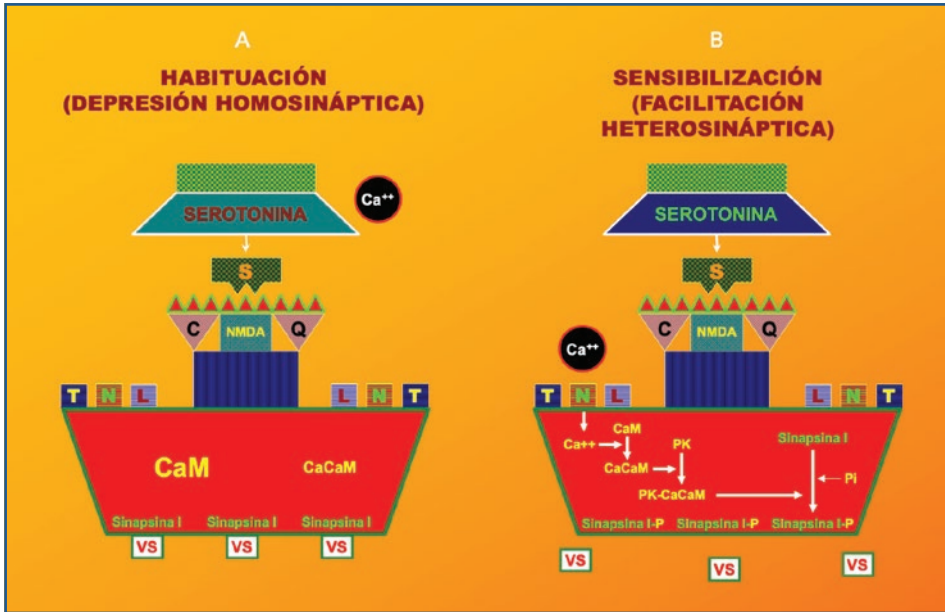


Figura 2. A: el fenómeno de habituación resulta de la inactivación de los canales N del Ca^{++} (N- Ca^{++}) en el área presináptica, evitando con ello la liberación y fusión de las vesículas sinápticas (VS), lo que disminuye, por ende, la liberación de neurotransmisores (NT); este fenómeno, de hecho, puede durar hasta varios minutos en las conexiones sinápticas entre las neuronas sensitivas, las interneuronas y las unidades motoras del circuito involucrado. **B:** en cambio, el fenómeno de sensibilización se inicia con el incremento intracelular de Ca^{++} , que al interactuar con la calmodulina (CaM) produce el complejo Ca^{++} -calmodulina (CaCaM), que activa a una proteincinasa (PK) dependiente del complejo CaCaM (PK-CaCaM). Esta PK fosforila a la sinapsina I, provocando la pérdida de su afinidad por las VS que al separarse del citoesqueleto se fusionan y liberan una enorme cantidad de NT.

6. Cuando el nivel de estabilización de la habituación ha sido alcanzado, los estímulos adicionales retrasan la recuperación espontánea.
7. La habituación a un solo tipo de estímulo puede provocar la habituación a otro estímulo diferente.
8. La aparición de otro estímulo de mayor intensidad y distinto al estímulo original provoca deshabitación.
9. La repetición del estímulo de deshabitación da lugar a la sucesiva declinación de las deshabitaciones (habitación de la deshabitación).

Byrne y otros investigadores han propuesto que durante IIE cortos, la organización de la $[Ca^{++}]_{IC}$ produce un proceso facilitatorio que permite la liberación de NT durante la fase de recuperación; mientras que durante los IIE prolongados esta organización no se presenta, retardando la fase de recuperación. Con base en estos conceptos, se considera que durante IIE cortos, los bajos niveles de $[Ca^{++}]_{IC}$ en asociación con un decremento en el influjo de Ca^{++} provocan un proceso de sensibilización intraneuronal a este ion durante la fase de recuperación, lo que promueve una respuesta repentina e intensa a las primeras moléculas de Ca^{++} que alcanzan el espacio intracelular, provocando la liberación del NT.

En cambio, ante IIE prolongados se utilizan grandes cantidades de $[Ca^{++}]_{EC}$ para contrarrestar la acidez del pH ácido interneuronal, lo que evita el influjo de este ion, incluso durante la fase de recuperación, bloqueando temporalmente la liberación de NT. Como resultado de este fenómeno, las VS permanecen en el citoesqueleto unidas a la sinapsina I sin migrar a la terminal sináptica activa; es decir, mientras más largos son los IIE, la deshabitación revierte solo parcialmente el proceso de habituación. A pesar de que el IIE es crucial para la habituación, el número de estímulos que se aplican no parecen representar un factor importante.

La curva de habituación tiene dos diferentes componentes, un patrón clásico inicial que se caracteriza por un rápido decremento de la respuesta, seguido de una pendiente suave y gradual, casi plana, conocida como asíntota, que permanece a lo largo de varios estímulos. Este nivel de respuesta asintótico o nivel final de respuesta representa el punto en el cual todavía se puede obtener una mínima respuesta. Una vez que la asíntota aparece, el número de estímulos no ejerce efecto sobre el grado de recuperación. El primer componente de la curva, depende del bloqueo de los canales N- Ca^{++} , lo que evita la liberación del NT; mientras que el segundo componente, en cambio, durante el cual existe una mínima respuesta, aparentemente depende de la presencia de algunas VS que se encuentran todavía disponibles en el espacio sináptico antes de ser capturadas por la sinapsina I, por lo que cuando la asíntota aparece, el número de estímulos ejerce un mínimo impacto sobre la recuperación. Por otro lado, la desaparición del fenómeno puede depender de dos mecanismos diferentes:

- Recuperación de la habituación. Es un fenómeno espontáneo estrechamente relacionado con los IIE, a pesar de que el número de estímulos durante el periodo de entrenamiento no influye en el proceso. Sin embargo, los IIE sí ejercen una influencia determinante, de tal forma que mientras más cortos son los IIE, más rápida y completa es la recuperación. En concreto, este mecanismo no es más que el proceso inverso al de la habituación.
- Deshabitación. Es un fenómeno que se superpone al de la habituación, al agregar un estímulo intenso o nociceptivo. En contraste con el mecanismo anterior, los intervalos IIE no influyen las características de la deshabitación. Por el contrario, la deshabitación es más intensa mientras menos estímulos se hayan recibido durante el periodo de entrenamiento para la habituación. Además, mientras más largos son los IIE, la deshabitación revierte solo parcialmente el proceso de habituación. En realidad se trata de un elemento facilitatorio que permite que la habituación se recupere por sí misma. Bajo este concepto no es posible aceptar la idea que considera que la deshabitación no es más que el proceso reverso de la habituación. Por el contrario, la deshabitación es un fenómeno independiente de la apertura mediada por los canales N- Ca^{++} . En realidad, es el resultado de la liberación de NT por parte de otra neurona aferente, que se interconecta con el circuito reverberante sometido al proceso de habituación (Fig. 2).

Sensibilización (facilitación heterosináptica)

Mientras que la habituación se fundamenta en una depresión homosináptica, la sensibilización es producto de facilitación heterosináptica. De tal manera que este proceso involucra al área presináptica comprendida entre las neuronas sensitivas y motoras del

circuito reverberante. El estímulo específico excita a grupos modulatorios cuyo NT es habitualmente la serotonina (5-HT), la cual desencadena un proceso de facilitación pre-sináptica.

Cuando la 5-HT alcanza a su receptor en la neurona sensitiva, la adenilatoclasa (AC) produce monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez activa a una PK A dependiente del AMPc (PKA-AMPc) que fosforila a la proteína S del túbulo, ducto o canal del K^+ (Ks), desencadenando su cierre. La reducción en el eflujo de K^+ prolonga el potencial de acción, incrementa el influjo de Ca^{++} y activa a los canales N- Ca^{++} liberando a los NT de la neurona sensitiva. Aunque la 5-HT no regula directamente a los ductos N- Ca^{++} , el influjo de este ion es directamente responsable de la magnificación del potencial de acción.

El complejo 5-HT/receptor puede cerrar tanto a los túbulos dependientes del Ks de 5-HT como a los canales tempranos, también denominados Ka. Mientras que el cierre de los canales Ks disminuye el eflujo del potasio (K^+) durante la repolarización, el cierre de los canales Ka lo hace al inicio de la despolarización. Al final del potencial de acción, los canales Ks permanecen abiertos incrementando el eflujo iónico de K^+ (Iks), lo que acelera el proceso de repolarización. Cuando la 5-HT promueve la fosforilación de los canales Ks, provoca un decremento del Iks, retardando la repolarización.

En cambio, los canales Ka producen un rápido eflujo iónico de K^+ (Ika) durante la fase inicial del potencial de acción, el cual se detiene en los primeros 10 a 100 ms habiéndose completado o no la repolarización. Cuando la 5-HT fosforila el canal Ka, el decremento en el Ika ensancha el potencial de acción. El retardo en la repolarización y el ensanchamiento del potencial de acción permiten la activación de los canales N- Ca^{++} , facilitando su influjo. Con base en estos conceptos aceptamos que la interacción de la 5-HT con su receptor produce: a) ensanchamiento del potencial de acción; b) retardo en la repolarización, y c) activación del complejo CaCAM.

De hecho, siempre que la 5-HT se une a su receptor, se incrementa el influjo del Ca^{++} a través de los canales N, desencadenando la activación transitoria y la inactivación subsecuente de los canales Ks, Ka y probablemente la de los canales de K dependientes del Ca^{++} (KCa^{++}), los que también tienen como función la de facilitar el eflujo iónico del K ($IkCa^{++}$). El bloqueo simultáneo de estos tres canales incrementa la resistencia de entrada, por lo que los estímulos subsecuentes tendrán que incrementar su reobase, magnificando la magnitud de la respuesta.

El receptor de la 5-HT por medio de una fosfolipasa también puede activar al diacilglicerol, el que estimulará a su vez a una PK «C» dependiente del AMPc (PKC-AMPc), dando lugar al desprendimiento de las VS. Si tomamos en consideración que la PKC además de depender para su activación del diacilglicerol y del AMPc, es activada también por el sistema de la CaCAM, resulta evidente que este proceso desencadenará la fosforilación de un mayor número de moléculas de sinapsina I y, en consecuencia, liberará más VS al espacio interneuronal, listas para fusionarse y liberar al NT. La reducción en el eflujo de K^+ y el incremento en el influjo de Ca^{++} activa también a los canales «L» del Ca^{++} , facilitando el desprendimiento de las VS y la liberación del NT de sus zonas de almacenamiento. La perpetuación de estas modificaciones representa el mecanismo de retención o almacenamiento de uno de los componentes de la STM. Tanto la sensibilización como la habituación pueden presentarse como un fenómeno a corto plazo que dura de segundos a unos cuantos minutos, o bien como un fenómeno a largo plazo que puede durar días o semanas, dependiendo del número y calidad del estímulo aplicado.

Nucleótidos cíclicos, proteínas reguladoras y memoria

Con base en los conceptos previamente publicados sobre los aspectos teóricos de la integración neurobiológica de la memoria, es posible considerar que la interacción que se lleva a cabo entre la 5-HT y su receptor específico se relaciona directamente con la producción de facilitación sináptica y potenciación a largo plazo (LTP) en las neuronas del sistema mesolímbico y nigroestriado. De hecho, existe evidencia suficiente para considerar al receptor 5-HT₄ de la serotonina como una estructura postsináptica involucrada con el desarrollo de la memoria y la función cognitiva. En los seres humanos, el receptor 5-HT₄ y sus subtipos 5-HT_{4A}, 5-HT_{4B}, 5-HT_{4C} y 5-HT_{4D} de 387, 388, 380 y 360 residuos de aminoácidos respectivamente, son codificados en la región 5q31-5q33, que abarca por lo menos cinco intrones. Todos ellos se expresan dentro de las células del SNC, con excepción del receptor 5-HT_{4D}, que se localiza en el tracto gastrointestinal.

La 5-metoxitriptamina se encuentra entre los agonistas directos de los receptores 5-HT₄, mientras que el tropisetron es uno de sus más poderosos antagonistas. Los receptores 5-HT₄ se acoplan de manera positiva con el sistema de la AC, permitiendo la fosforilación de varias PK-AMPC. Este proceso desencadena diferentes respuestas, como la liberación de dopamina (DA) y de acetilcolina (ACh), ambas ligadas fundamentalmente con la actividad motora. Sin embargo, a pesar de que los receptores 5-HT₄ están relacionados con el sistema de la ACh tanto en el tracto digestivo como dentro del SNC, su ausencia en el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer de ninguna manera explica la fisiopatología de esta enfermedad, ya que en la región hipocampal los receptores 5-HT₄ se expresan exclusivamente en neuronas de tipo no colinérgico. Además, otra evidencia contundente estriba en el hecho de que en los modelos biológicos de memoria a corto y largo plazo su función mejora considerablemente después de la administración de BIMU1, fármaco agonista de los receptores 5-HT₄ y antagonista de los 5-HT₃.

Como se señaló en párrafos anteriores, cuando la 5-HT interactúa con el receptor 5-HT₄, el sistema de la AC al sintetizar AMPc activa una PKA-AMPC, disparando la fosforilación de varios substratos de membrana, entre los que destaca la proteína tipo S de los canales iónicos de K⁺ dependientes de voltaje, provocando su cierre. Como se vio con anterioridad, la disminución del flujo de K⁺ prolonga el potencial de acción, incrementa el influjo de calcio (Ca⁺⁺) y activa a los canales N-Ca⁺⁺, incrementando en consecuencia el tiempo durante el cual se liberan los NT en la neurona sensitiva (Fig. 3). La PKA-AMPC además de promover la fosforilación de los túbulos K_s propicia la de los K_A, por lo que aumenta la amplitud del potencial de acción. Como resultado, la fosforilación de los canales K_s disminuye el I_{k_s} retardando la repolarización, mientras que la fosforilación de los canales K_A, al bloquear el rápido I_{k_A}, ensancha aún más el potencial de acción. Todo este mecanismo aunado a la despolarización provocada por la 5-HT al interactuar con su receptor específico activa a los túbulos N-Ca⁺⁺ dependientes de voltaje, incrementa la duración del potencial de acción, retarda la repolarización y dispara la formación del complejo CaCAM. En consecuencia, la resistencia de entrada de la membrana al flujo de corriente aumenta, por lo que las despolarizaciones subsecuentes requerirán de un voltaje superior, provocando un incremento en la magnitud de los potenciales propagados subsecuentes.

Las isoformas del receptor 5-HT₄ presentan en su región intracelular C-terminal y en su tercer asa también intracelular, una serie de sitios específicos que le permiten activar a una PKC-AMPC a través de una fosfatasa que produce diacilglicerol. Cuando esta PK

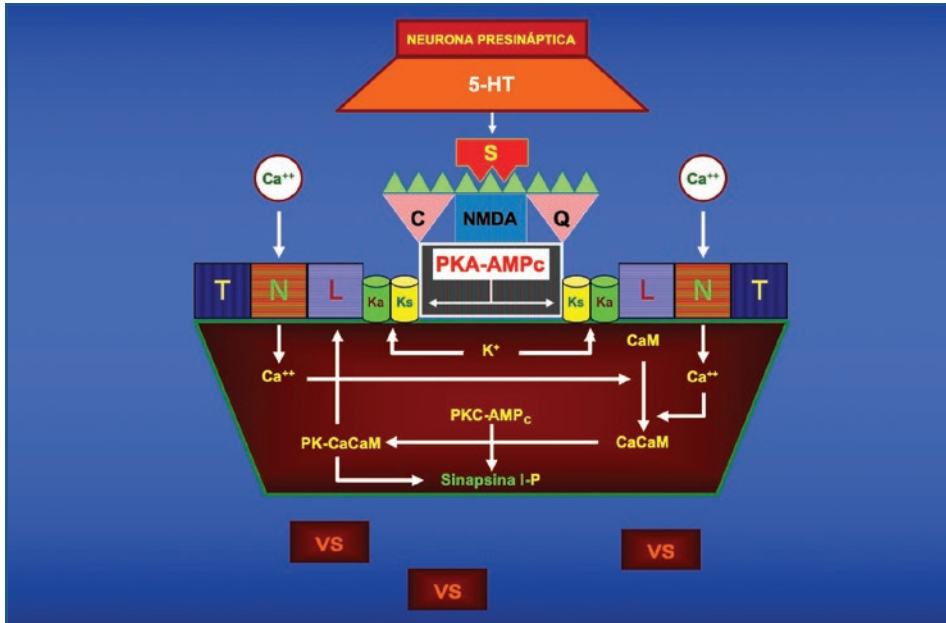


Figura 3. La 5-HT al interactuar con el receptor 5-HT₄, activa a una proteincinas A dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (PKA-AMPC) que fosforila a varios substratos de membrana, como la proteína tipo S de los canales iónicos dependientes voltaje del K⁺ cerrándolos. Esta disminución del eflujo de K⁺ prolonga el potencial de acción, incrementa el influjo de Ca²⁺ y activa a los canales N dependientes de voltaje de este mismo ion, lo que además de incidir en la longitud o duración del potencial de acción, incrementa el tiempo durante el cual se liberan los neurotransmisores (NT) en la neurona sensitiva. Esta PKA-AMPC también fosforila a los túbulos K_A, prolongando la amplitud del potencial de acción. Ambos fenómenos contribuyen a mantener la pérdida de afinidad de la sinapsina I por las vesículas sinápticas (VS), facilitando la liberación de NT en el tiempo. NMDA: N-metil-d-aspartato.

fosforila a su vez a la sinapsina I, sustrato de membrana que mantiene fijo al citoesqueleto neuronal a las VS, pierde su afinidad por las mismas, las que además de distribuirse en el espacio intersináptico fusionándose entre sí, incrementan la cantidad disponible de NT por impulso neuronal. Los canales del K⁺ de activación tardía (K_D) también son fosforilados por la PKC-AMPC, promoviendo un decremento en el eflujo de K⁺ (I_{K_D}) y un incremento aún superior al ya provocado en la longitud del potencial de acción. En concreto, el sustrato específico de la PKA-AMPC es la proteína K_S y el sustrato específico de la PKC-AMPC es la proteína K_D. De tal forma que los receptores 5-HT₄ son capaces de promover dos diferentes respuestas (Fig. 4): a) inmediata, que depende de la fosforilación de los túbulos iónicos K_D mediante una PKC-AMPC y es inhibida por la ciproheptadina, mientras que su activación al estimular la transmisión sináptica desencadena facilitación a corto plazo (STF), y b) retardada, que solo se activa después de la interacción prolongada entre la 5-HT y su receptor al promover la fosforilación de los canales K_S mediante una PKA-AMPC, lo que además de incrementar la excitabilidad neuronal y la resistencia de entrada, retarda la repolarización y desencadena el fenómeno de facilitación a largo plazo (LTF).

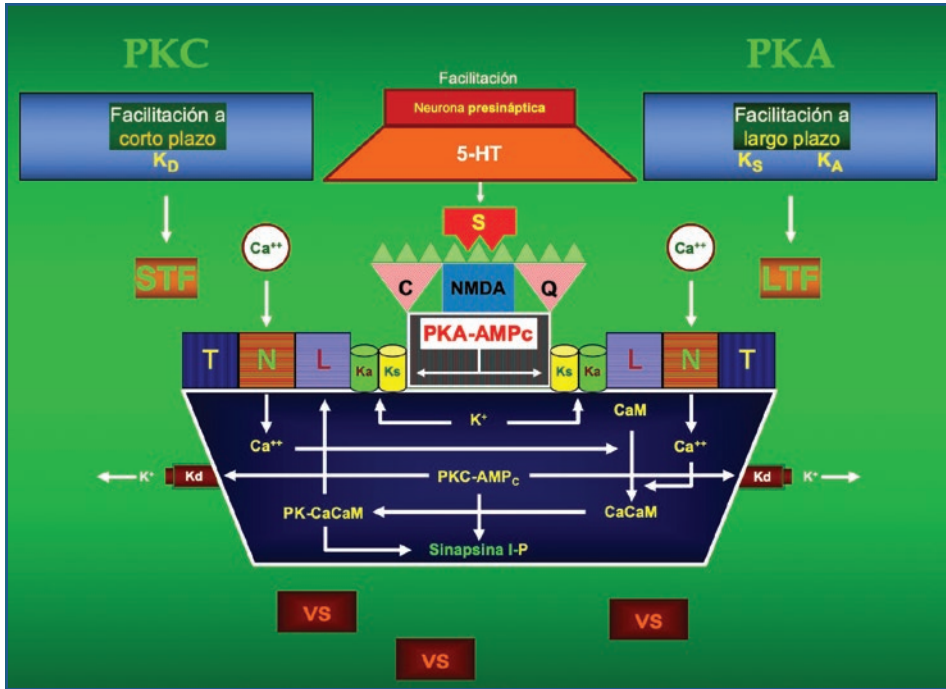


Figura 4. Los receptores 5-HT₄ también activan a una proteincinasa C dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (PKC-AMPc), la que al fosforilar a los túbulos K_D disminuye el I_{K_D}, incrementando también la longitud del potencial de acción. El sustrato específico de la PKA-AMPc es la proteína K_S y el sustrato específico de la PKC-AMPc es la proteína K_D. De tal forma que los receptores 5-HT₄ promueven dos respuestas diferentes: a) inmediata, que depende de la activación de la PKC-AMPc y de la fosforilación de los túbulos K_D, lo que desencadena facilitación a corto plazo (STF), fenómeno que es inhibido por la ciproheptadina, y b) retardada, que depende de la interacción prolongada entre la 5-HT y su receptor, el que al activarse desencadena la fosforilación de los túbulos K_S mediante una PKA-AMPc, dando lugar al fenómeno de facilitación a largo plazo (LTF). VS: vesícula sináptica.

La actividad de la PKA-AMPc también se desarrolla dentro del núcleo de la neurona aferente, activando procesos de fosforilación a proteínas reguladoras de la transcripción dependientes del AMPc (TRP₅-AMPc), las que al unirse a un elemento regulatorio del AMPc dentro del núcleo, inducen a genes efectores que codifican para proteínas que permiten el desarrollo de LTF en sus tres diferentes fases: 1) iniciación, que se caracteriza por suprimir la represión que promueve la proteína 2 de unión del elemento de respuesta del AMPc (CREB2) sobre la proteína 1 de unión del elemento de respuesta del AMPc (CREB1); 2) consolidación, durante la cual se inducen genes de respuesta inmediata que incluyen al activador de la transcripción del gen de la proteína facilitadora de la unión del AMPc (c/EBP) y a la hidroxilasa carboxiterminal de la ubiquitina, y 3) estabilización, en la que se presenta crecimiento y formación de nuevos contactos sinápticos.

1. Fase de iniciación. Al parecer los receptores 5-HT₄ estimulan la producción de AMPc en las neuronas sensitivas aferentes a los circuitos reverberantes y este a su vez, activa la subunidad catalítica (C_s) de la PKA-AMPc al liberarla de su unión

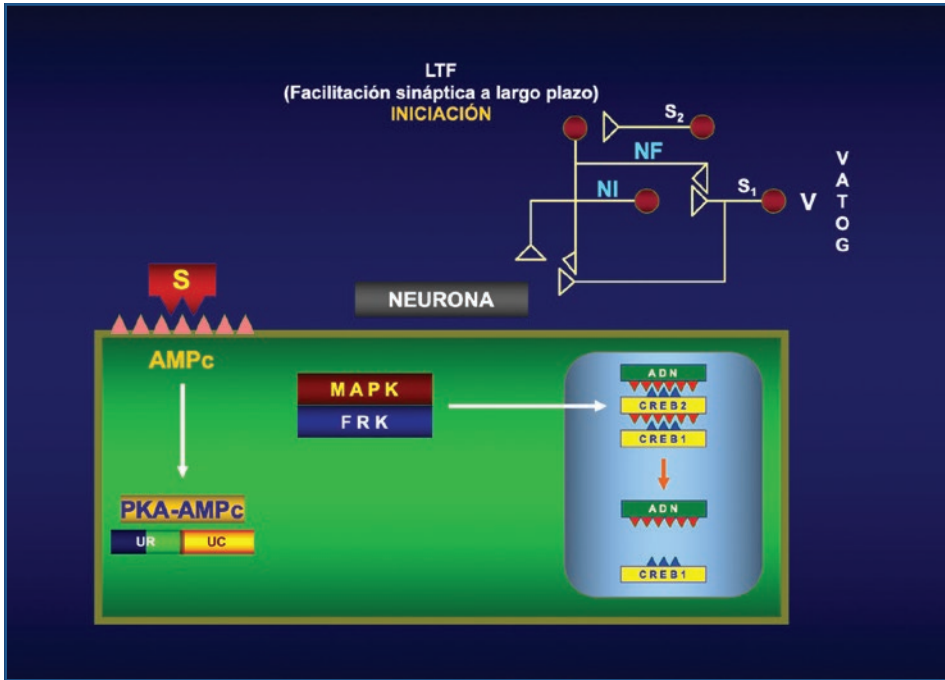


Figura 5. La facilitación sináptica a largo plazo comienza con una fase de iniciación en la que el receptor 5-HT_4 , al promover la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), activa a la subunidad catalítica (C_s) de la proteína dependiente del AMPc (PKA-AMPc). Esta C_s se transloca al núcleo donde fosforila a la proteína de unión 1 del elemento de respuesta del AMPc (CREB1), la cual a su vez suprime la represión que promueve la proteína de unión 2 del elemento de respuesta del AMPc (CREB2). ADN: ácido desoxirribonucleico; NF: interneurona facilitatoria; NI: interneurona inhibitoria; MAPK: PK activadas por mitógenos; S: neurona sensitiva; V: estímulo visual.

con la subunidad reguladora (R_s). De tal forma que se incrementa el número de C_s en el citoplasma de las neuronas sensitivas, especialmente en las terminaciones sinápticas. Ante estas circunstancias, si la 5-HT continúa estimulando a su receptor presináptico, la C_s se transloca al núcleo donde fosforila a uno o más factores de transcripción relacionados con la CREB, activando finalmente a genes inducibles dependientes del AMPc. De hecho, se ha demostrado que uno de los substratos de la PKA es una CREB, proteína indispensable en la generación de LTF. Los factores de transcripción de las CREB pueden formar homo y heterodímeros al unirse con el ácido desoxirribonucleico (DNA) en un dominio bipartito de leucina básica. Existen varios tipos de CREB, por ejemplo, la CREB2, que ha sido ampliamente estudiada en la Aplysia está presente incluso durante el estado basal y no es inducida por la 5-HT a pesar de que presenta sitios de unión para una PKC-AMPc y para varias PK activadas por mitógenos (MAPK). De hecho, la CREB2 es un represor de la expresión de la CREB1, lo que significa que los genes regulados por AMPc son activados por la CREB1 y reprimidos por la CREB2 (Fig. 5). La inhibición de la CREB2 mediante el uso de anticuerpos específicos desencadena LTF durante más

de 24 h después de un solo estímulo con 5-HT, en vez de la aplicación de los cinco estímulos que habitualmente requieren. Por otro lado, la sobreexpresión de formas inhibitorias de la CREB1 bloquea la LTF, mientras que la sobreexpresión de formas activadoras de la CREB1 desencadena facilitación sináptica. Bailey hace hincapié en que la suspensión de la represión mediada por la CREB2 puede representar el límite que demarca el final de la extensión de la LTF y el inicio del refuerzo que presenta la comunicación sináptica. De tal forma que la activación de la CREB1 con la supresión simultánea de la represión establecida por la CREB2 desencadena el proceso de activación y disminuye el umbral de excitación para el disparo de la LTF. Aunque el mecanismo molecular con el que la CREB2 reprime a la CREB1 aún se desconoce, parece ser que la activación persistente del receptor 5-HT₄ al promover la translocación al núcleo de MAPK y de forskolín junto con la C_s de la PKA-AMPC suprime la actividad de la CREB2. De hecho, se ha demostrado que tanto la MAPK como el forskolín pueden inducir modificaciones covalentes en la estructura de la CREB2. Es precisamente por este motivo que el disparo de la LTF requiere de estímulos repetitivos de 5-HT. Con base en este concepto, si se considera por un lado que la CREB2 influencia la magnitud de las modificaciones sinápticas mediante su acción moduladora sobre la activación de la PKA-AMPC mediada por la CREB1 y por otro lado se acepta que esta influencia puede alterar las características de las señales emitidas por el núcleo, es posible afirmar entonces que el entrenamiento repetitivo, y no el masivo, es mediado por los cambios fisiológicos que promueve la CREB1. Mientras que la expresión de las formas inhibitorias de la CREB bloquean la LTF sin alterar la STF, la sobreexpresión de los activadores de la CREB incrementa la eficacia de la LTF durante el entrenamiento masivo. En concreto, se puede concluir en primer lugar que el entrenamiento repetitivo produce una memoria más sólida y de mayor duración que el entrenamiento masivo y en segundo lugar, que el disparo de la LTF además de requerir del estímulo repetitivo de la 5-HT necesita de un equilibrio muy preciso entre la función de la CREB2 y la CREB1.

2. Fase de consolidación. El AMPc también puede disparar la función de su propia c/EBP, la cual regula la actividad del gen *c-fos* al permitir la unión del elemento facilitador de la respuesta (ERE) con el promotor de *c-fos*. De hecho, durante el estado basal las neuronas producen muy pocas moléculas del c/EBP, pero una vez que han recibido el estímulo repetitivo con 5-HT, además de incrementar su síntesis mediante la expresión de un gen de respuesta inmediata, transforman el fenómeno de STF en la fase tardía de la LTF (Fig. 6). Como resultado, la estimulación repetida con 5-HT desencadena la síntesis de AMPc durante no más de 2 h, pero activa una PKA-AMPC durante más de 24 h incluso sin la presencia del mismo AMPc o del estímulo directo de la 5-HT sobre su receptor. Este proceso, al parecer, es el resultado de la degradación de la R_s de la PKA-AMPC por una vía proteosómica que requiere de trifosfato de adenosina (ATP) y ubiquitina (Fig. 6). De tal forma que interviene la síntesis de nuevas proteínas mediante genes inducidos por la activación del receptor de la 5-HT. Uno de estos genes promueve la producción de la hidrolasa carboxiterminal de la ubiquitina, enzima que se encarga de la hidrólisis de los sitios multiubiquinados de la PKA-AMPC, los cuales forman parte precisamente de su R_s, evitando con ello la acción inhibitoria que alguna otra proteína pudiera ejercer sobre la PKA.

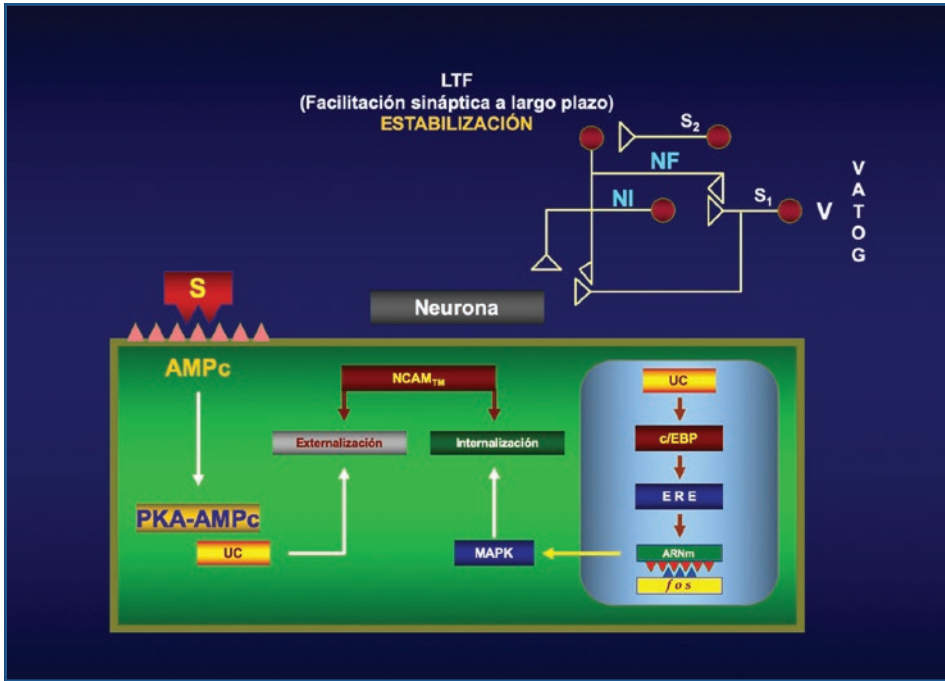


Figura 7. La fase de estabilización se inicia con la intervención de una proteincinasa (PK) dependiente de mitógenos (MAPK), la que al fosforilar a un sustrato específico de membrana, internaliza a las moléculas de adhesión neuronal (NCAM) desencadenando la desfasciculación y crecimiento de las neuronas sensitivas. ARNm: ácido ribonucleico mensajero; c/EBP: proteína facilitadora de la unión del AMPc; ERE: elemento facilitador de la respuesta; NF: interneurona facilitatoria; NI: interneurona inhibitoria; MAPK: proteincinasa activada por mitógenos; PKA-AMPC: proteincinasa A dependiente del monofosfato de adenosina cíclico; S: neurona sensitiva; V: estímulo visual.

y crecimiento de las neuronas sensitivas. Existen por lo menos dos isoformas de NCAM, ambas dependientes de la actividad de la 5-HT, una ligada al fosfoinositol y la otra, una isoforma transmembrana (NCAM_{TM}) constituida por los residuos de aminoácidos prolina, ácido glutámico, serina y treonina (PEST) y dos dominios específicos para su fosforilación por parte de una MAPK. La internalización de las NCAM_{TM} desestabiliza inicialmente a las terminales sinápticas y posteriormente, al redistribuirse los componentes de la membrana, contribuye con la construcción de nuevos contactos sinápticos (Fig. 7).

La movilización de las VS depende de la fosforilación de la sinapsina I (Fig. 2); mientras que su fusión, requiere de la interacción de tres isoformas de la proteína de anclaje del factor soluble sensible a la N-etilmaleimida (α , β , y τ -SNAP) con (Fig. 8): 1) el dominio hidrofóbico de sus receptores (SNARE); 2) las proteínas de membrana asociadas a las vesículas (VAMP/sinaptobrevina o sinaptotagmina); 3) la proteína de 25 kDa asociada a los sinaptosomas (SAP-25 *synaptosomal associated protein 25 kD*), y/o 4) la syntaxina. Inicialmente la sinaptotagmina, proteína de la superficie de las VS, al unirse al Ca⁺⁺ facilita su interacción con el complejo de los SNARE en la superficie de la membrana

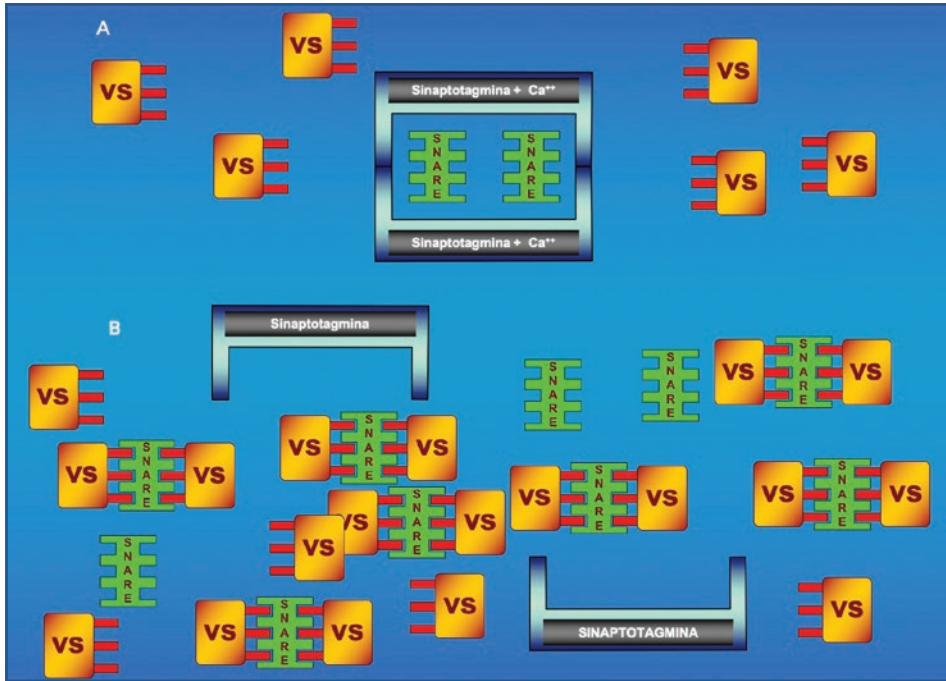


Figura 8. Si bien la fosforilación de la sinapsina I controla la movilización de las vesículas sinápticas (VS), su fusión requiere de la interacción de tres distintas isoformas de la proteína de anclaje del factor soluble sensible a la N-etilmaleimida (α , β , y τ -SNAP). Inicialmente la sinaptotagmina al unirse al Ca^{2+} , interactúa con sus receptores (SNARE) (A); posteriormente, el Ca^{2+} se desprende de la sinaptotagmina permitiendo que los α -SNAP se unan a su SNARE, desencadenando el fenómeno de fusión de las vesículas sinápticas (VS) (B).

sináptica; posteriormente y justo antes de la despolarización, el Ca^{2+} se desprende de la sinaptotagmina permitiendo que la α -SNAP se una a su SNARE específico fusionando las membranas de las VS, por lo que se liberan los NT (Fig. 8). Este fenómeno, además de permitir el almacenamiento y liberación de los NT y de facilitar la formación de nuevos contactos sinápticos codificados por genes efectores, incrementa el número de receptores glutamatérgicos en la membrana presináptica, reforzando la plasticidad neuronal. Byrne y otros investigadores han demostrado que la LTF duplica el número de varicosidades neuronales, estimula el crecimiento longitudinal del axón e incrementa el número y tamaño de las VS en las neuronas sensitivas. En concreto, cuando la interneurona facilitatoria libera 5-HT, se inicia la STF mediante la activación de una PKC-AMPC, la cual al promover la fosforilación de los canales iónicos del K^+ prolonga el potencial de acción y con ello la duración del influjo iónico de Ca^{2+} , permitiendo la liberación de una mayor cantidad del NT. Por otro lado, la activación repetida de las neuronas serotoninérgicas puede disparar un proceso de LTF que depende de la intervención de una PKA. En este caso, la C_s de la PKA-AMPC se transloca al núcleo, donde induce la transcripción de la CREB. La represión de la CREB2 y la consecuente activación de la CREB1 representan el mecanismo fundamental por el que se dispara el componente inicial de la LTF. Posteriormente, el fenómeno se estabiliza al intervenir genes tempranos de respuesta inmediata, como el que

codifica a la hidrolasa-carboxiterminal de la ubiquitina, que promueve la proteólisis de la R_s de la PKA, prolongando la actividad enzimática de su C_s , incluso después de haberse inactivado el AMPc (Fig. 7). Este proceso, finalmente, desencadena desfasciculación de la membrana y, como resultado, organización de nuevos contactos sinápticos.

Calmodulina, receptores glutamatérgicos y sistema de la proteincinasa G

En general, es posible reconocer tres diferentes fases de facilitación sináptica: 1) a corto plazo, en la que la potenciación posttetánica dura minutos y depende de un incremento en la liberación del NT en la terminación presináptica, como resultado de la aplicación de estímulos de alta frecuencia; 2) a plazo intermedio, cuya duración es de una a dos horas y se relaciona con el fenómeno de potenciación a corto plazo (STP), y 3) a largo plazo, ya que perdura por lapsos más prolongados, superiores a las 2 h, y se relaciona con el inicio de la LTP. Sin embargo, no obstante lo anterior y con fundamento en estudios genéticos e inhibitorios, la diferencia entre facilitación y potenciación a largo plazo depende fundamentalmente de la participación del complejo CaM y de una PKII dependiente de la CaM (PKII-CAM). La LTF, por otro lado, es un proceso local en el que participa un grupo específico de neuronas pertenecientes a un número limitado de circuitos reverberantes localizados dentro de la misma vía sensitiva que capturó la información; mientras que la LTP es un fenómeno mucho más amplio, en el que se requiere de la interrelación de circuitos reverberantes localizados en distintas vías sensitivas, cuya vía final común es el hipocampo, como se señaló al inicio de este capítulo, y que específicamente corresponden a los circuitos integrados por (Fig. 1): a) la vía perforante, que interconecta al *subiculum* con las células granulares en el hilio del giro dentado; b) la vía de fibras musgosas, que abarca desde el hilio del giro dentado hasta las células de la región CA3 del hipocampo, y c) la vía colateral de Schaffer, que inicia en las neuronas de la región CA3 del hipocampo y termina en las células piramidales de la región CA1. De tal forma que es precisamente el hipocampo la región en la que la información que ha sido almacenada en las distintas estructuras del SNC es cotejada, traslapada y combinada, generando la evaluación, inferencia y creación de nuevos conceptos, mediante procesos de potenciación e inhibición. Desde un punto de vista fisiológico, la LTP puede dividirse en:

- LTP1. Se trata de un proceso cuya duración va de 3 a 6 h y que puede detenerse mediante el uso de inhibidores de las PK.
- LTP2. Que depende de actividad translacional y no transcripcional.
- LTP3. Es un proceso mucho más complejo, que perdura días y está ligado con la expresión genética.

En general, la LTP comparte tres diferentes propiedades dentro de la región CA1 del hipocampo:

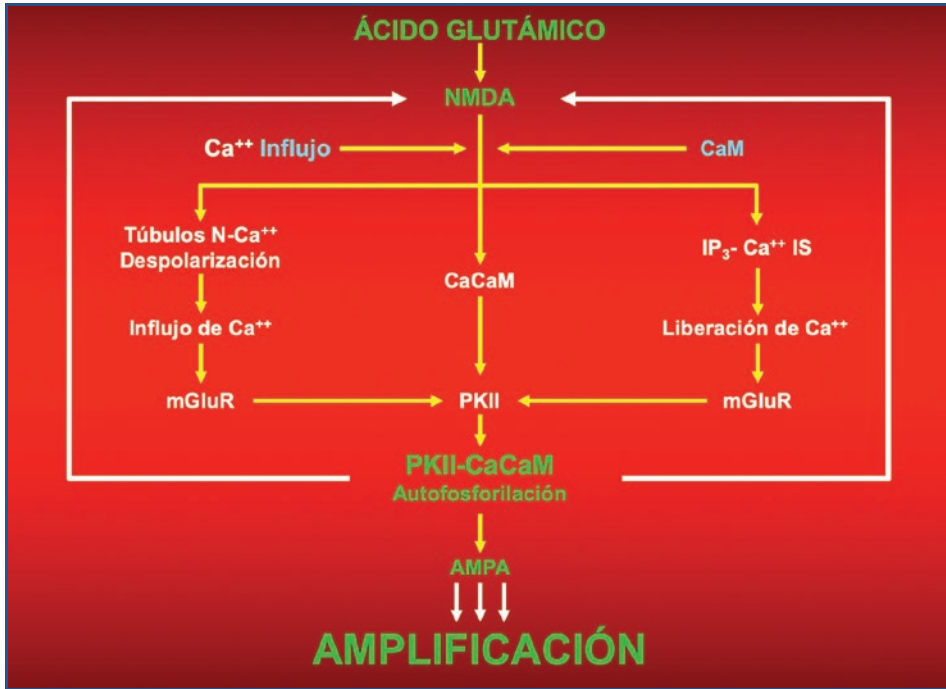
1. Cooperatividad (sumación espacial y temporal de varias neuronas de la misma vía sensitiva). Es un proceso de sumación espacial y temporal de las neuronas eferentes de circuitos reverberantes de una misma vía sensitiva. Se refiere a la actividad simultánea de más de una neurona para alcanzar una reobase específica y de gran intensidad. Es el proceso mediante el cual se filtran los impulsos provenientes de despolarizaciones tetánicas de pequeños grupos de neuronas, impidiendo su actividad dentro de la región CA1 del hipocampo. Resulta evidente, entonces, que se

requiere alcanzar una gran y poderosa reobase para desencadenar la actividad de la vía perforante. La duración de este fenómeno depende fundamentalmente de los periodos entre los disparos estimulatorios, más que de la frecuencia del tétanos.

2. Asociatividad (asociación de neuronas pertenecientes a distintas vías sensitivas). Es la conjugación de la información proporcionada por las neuronas eferentes provenientes de distintas vías sensitivas. Se trata de la sumación espacial de despolarizaciones de poca magnitud, que parten de distintas áreas neuronales pero que confluyen en la misma región dendrítica de las células piramidales de la vía perforante. Solo las neuronas de la zona CA3 carecen de esta característica.
3. Especificidad (recepción específicamente de las vías sensitivas relacionadas con el evento a evocar). Es la recepción de la información relacionada exclusivamente con el evento por ser evocado. Para desencadenar el fenómeno de LTP la vía perforante solo es activada mediante estímulos que recibe de vías selectivas y relacionadas directamente con los circuitos que en otras áreas sensitivas han sido activados en el momento de la tetanización. Se ha demostrado que la LTP en general requiere de la participación de sinapsis glutamatérgicas en el hipocampo. De hecho, los receptores dependientes del ácido *D,L*- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) que corresponden a los receptores glutamatérgicos 1-4 (GluR1-4), los receptores del ácido Kaínico que corresponden a los GluR5-7, los receptores dependientes del N-metil-D-aspartato (NMDAR) y los receptores metabotrópicos (mGluR) de las clases I, II y III están involucrados en el desarrollo de LTP, tal y como se discutió en los capítulos 9, 10 y 11. Mientras que los AMPAR y NMDAR activan a túbulos iónicos, los mGluR desencadenan una respuesta metabólica postsináptica que da lugar a la transducción bioquímica de la señal, ya que están acoplados con el sistema de proteínas G. De tal manera que el segmento transmembranal 3 de los mGluR1-6, representa el sitio de fosforilación sobre el que actúan la PKC-AMPc, la PKA-AMPc y la PKII-CAM.

Los NMDAR y los mGluR inician la LTP mediante la inducción de una PK específica, mientras que los AMPAR la mantienen al activar un proceso de autofosforilación. Para que este se lleve a cabo, es necesario estimular a los mGluR, que permitirán la activación prolongada y persistente de una PKII-CAM, aun en la ausencia de estimulación subsecuente o de Ca^{++} en el medio. Los NMDAR, en cambio, solo se encuentran en las espinas dendríticas que se encargan de localizar y capturar al Ca^{++} durante la activación sináptica. De forma que durante la fase inicial, el Ca^{++} entra a través de los canales regulados por los NMDAR y los N-Ca⁺⁺. En este momento el Ca^{++} es también liberado de un almacén intracelular, lo que provoca la reactivación de los NMDAR por medio del inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Al principio, el glutamato activa a los NMDAR desencadenando la señal inicial que consiste en un influjo transitorio de Ca^{++} ; posteriormente, la señal se magnifica cuando se libera Ca^{++} de su almacén intracelular sensible a IP_3 (Fig. 9), por lo que la activación de los NMDAR resulta indispensable para la función de los mGluR. Posteriormente, los receptores mGluR pueden activar a: a) la fosfolipasa C, dando lugar a diacilglicerol; b) la fosfolipasa A_2 , liberando ácido araquidónico, y c) la AC, incrementando los niveles de AMPc. La amplificación de la señal provocada por el Ca^{++} además de activar a los AMPAR activa a los NMDAR nuevamente, como si se tratara de un mecanismo de retroalimentación positiva (Esquema 1).

La PKII-CAM presenta 10 a 12 C_s que se transforman en su estado activo cuando se inicia el influjo iónico de Ca^{++} después de la activación de los NMDAR, cuya estructura forma un canal heteromérico compuesto por las subunidades NR1 y NR2A-D, dentro



Esquema 1. La LTP se inicia mediante la inducción de una proteincinasa (PK) específica, mientras que los receptores del ácido d,l- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) la mantienen al activar un proceso de autofosforilación. La activación de los receptores metabotrópicos (mGluR) prolongan la función de la PKII dependiente de la CaM (PKII-CAM). Durante la fase inicial, el glutamato activa a los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDAR), provocando un flujo transitorio de Ca^{++} , ion que entra también a través de los túbulos N- Ca^{++} . Posteriormente, la señal se magnifica mediante la liberación intracelular de Ca^{++} , la cual reactiva a los NMDAR por medio del inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Finalmente, los mGluR pueden activar a: a) la fosfolipasa C, dando lugar a diacilglicerol; b) la fosfolipasa A_2 , liberando ácido araquidónico, y c) la adenilatociclasa, incrementando los niveles de monofosfato de adenosina cíclico.

de un complejo incluido en la densidad postsináptica, del cual forman parte algunas tirosincinasas que contribuyen a desencadenar un fenómeno de autofosforilación dependiente del Ca^{++} . Este proceso se prolonga mediante la refosforilación de sus C_3 , que se desfosforilan mediante la intervención de una fosfatasa y se refosforilan mediante un mecanismo de autofosforilación independiente del Ca^{++} . Aunque las subunidades de una misma holoenzima son capaces de fosforilarse una a otra, una holoenzima por sí misma es incapaz de fosforilar a la subunidad de otra holoenzima, de tal forma que la magnitud del fenómeno depende del número de holoenzimas que inicialmente fueron fosforiladas por el flujo de Ca^{++} . Corresponde al sitio Tre_{286} de la PKII-CAM controlar el fenómeno de autofosforilación en su fase independiente del Ca^{++} (Fig. 9). De tal forma que siempre que la Tre_{286} es desfosforilada, la subunidad adyacente la refosforila de inmediato, por lo que una vez que la PKII-CAM se encuentra en la fase independiente del Ca^{++} , promueve la fosforilación de una Ser_{627} del GluR1, incrementando la corriente iónica.

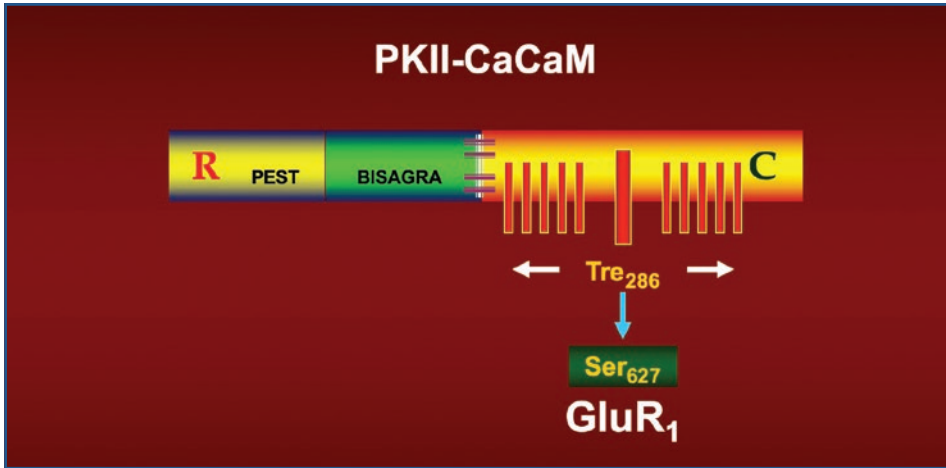


Figura 9. La proteincinasa (PK) II dependiente del complejo CaCAM (PKII-CAM) contiene 10 a 12 C_s que se activan con el influjo de Ca^{++} a través de los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDAR), se desfosforilan mediante la intervención de una fosfatasa y se refosforilan mediante un mecanismo de autofosforilación independiente del Ca^{++} . Las subunidades de una misma holoenzima se pueden fosforilar una a otra, pero una holoenzima no fosforila a las subunidades de otra holoenzima. De hecho, siempre que el sitio de Tre_{286} de la PKII-CAM se desfosforila, la subunidad adyacente la refosforila de inmediato y una vez que se encuentra en la fase independiente del Ca^{++} , fosforila a una Ser_{627} del receptor 1 del glutamato ($GluR_1$), incrementando la corriente iónica. PEST: aminoácidos prolina, ácido glutámico, serina y treonina.

La activación de los NMDAR, además de requerir de una poderosa despolarización, necesita la presencia de glutamato (L-Glu) en su área receptora, ya que esto permite detener el bloqueo dependiente de voltaje que el magnesio (Mg^{++}) provoca sobre el receptor. Sin embargo, cuando la neurona presináptica despolariza al NMDAR mediante un poderoso impulso que llena las características de cooperatividad, asociatividad y especificidad, el Mg^{++} se expela y el receptor es liberado del bloqueo (Fig. 10). De tal forma que la información que sobre un mismo tóxico se almacena en uno o en varios circuitos reverberantes en la vía visual, táctil, auditiva o en cualquier otra área del SNC, necesita interactuar en conjunto, hasta alcanzar las características funcionales específicas que le permitan despolarizar a las neuronas granulares postsinápticas del giro dentado y a las neuronas de las regiones CA3 y CA1 hasta desencadenar LTP. Cuando un estímulo débil despolariza solo a unas cuantas neuronas en estos circuitos, no puede provocar LTP por el reducido número de interacciones entre el L-Glu y su receptor y la imposibilidad de desligarse del bloqueo provocado por el Mg^{++} . Sin embargo, cuando diferentes grupos de circuitos reverberantes aferentes generan señales de entrada simultáneamente, pueden asociarse y potenciarse, y si en estas circunstancias integran la señal específica, desencadenan finalmente LTP. De tal forma que durante este fenómeno la información almacenada procedente de las vías visuales, táctiles, auditivas o de cualquier otra región del SNC es comparada, traslapada y/o combinada para evocar o crear un pensamiento (Fig. 11).

Los receptores no-NMDA también intervienen en la fisiología de las fases iniciales de la LTP. Mientras que los AMPAR y los receptores dependientes del ácido Kaínico

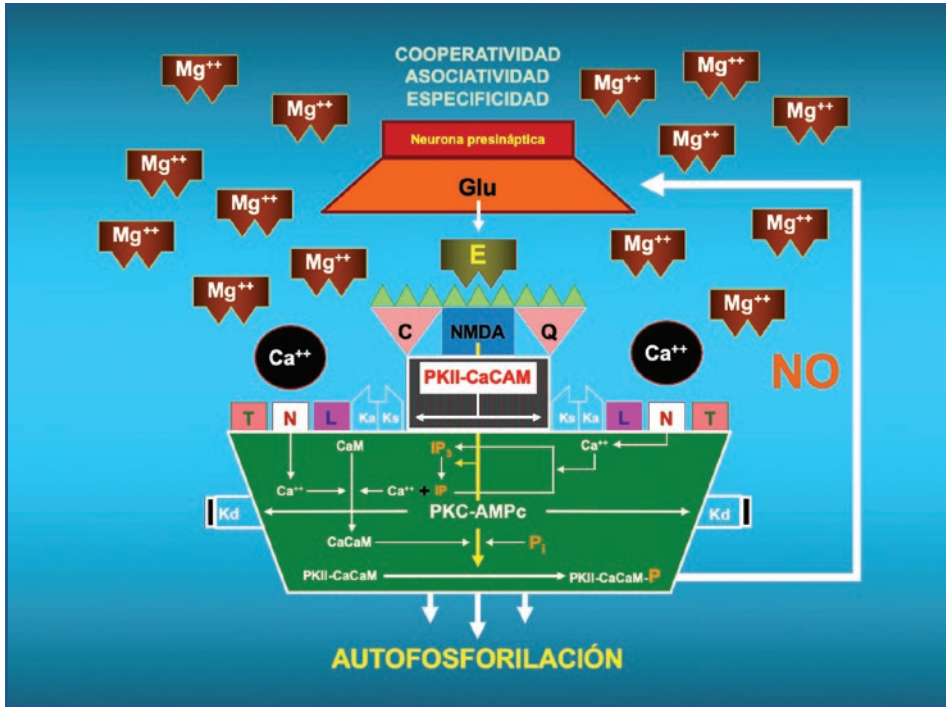


Figura 10. Los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDAR) requieren para su activación de una poderosa despolarización en presencia de glutamato (L-Glu) en su área receptora, lo que evita el bloqueo dependiente de voltaje que provoca el magnesio (Mg^{++}). Para que este fenómeno se lleve a cabo, es necesario que el estímulo eléctrico cumpla con los requisitos de cooperatividad, asociatividad y especificidad mediante los que el Mg^{++} se expelle y el receptor es liberado del bloqueo. El proceso puede prolongarse mediante la intervención del óxido nítrico (NO), neurotransmisor que produce la neurona postsináptica y reactiva la neurotransmisión en la neurona presináptica. PKII-CaCAM: proteína cinasa II dependiente del complejo Ca^{++} -calmodulina; PKC-AMPC: proteína cinasa C dependiente del monofosfato de adenosina cíclico.

son esencialmente permeables al Na^+ , los NMDAR lo son al Ca^{++} ; además, los AMPAR y los dependientes del ácido Kaínico son capaces de regular la excitabilidad sináptica durante la estimulación de baja frecuencia, ya que los canales dependientes de los NMDAR permanecen bloqueados por la presencia de Mg^{++} . La secuencia en general se lleva a cabo de la siguiente manera: la despolarización permite el influjo iónico de Ca^{++} a través de los canales N dependientes de voltaje y como resultado, se forma el complejo CaM, que activa a su vez a los canales dependientes de los NMDAR y a otras cascadas enzimáticas; finalmente, el proceso, al aumentar la concentración de Ca^{++} intracelular y liberar más iones de Ca^{++} del IP_3 , reactiva a los canales N dependientes de voltaje, lo que provoca la liberación del NT y evita el bloqueo que el Mg^{++} ejerce sobre los NMDAR (Fig. 9). Entre tanto, mientras los estímulos de baja frecuencia en el hipocampo liberan L-Glu desencadenando un potencial postsináptico excitatorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) excita a los receptores GABA provocando la aparición de un potencial

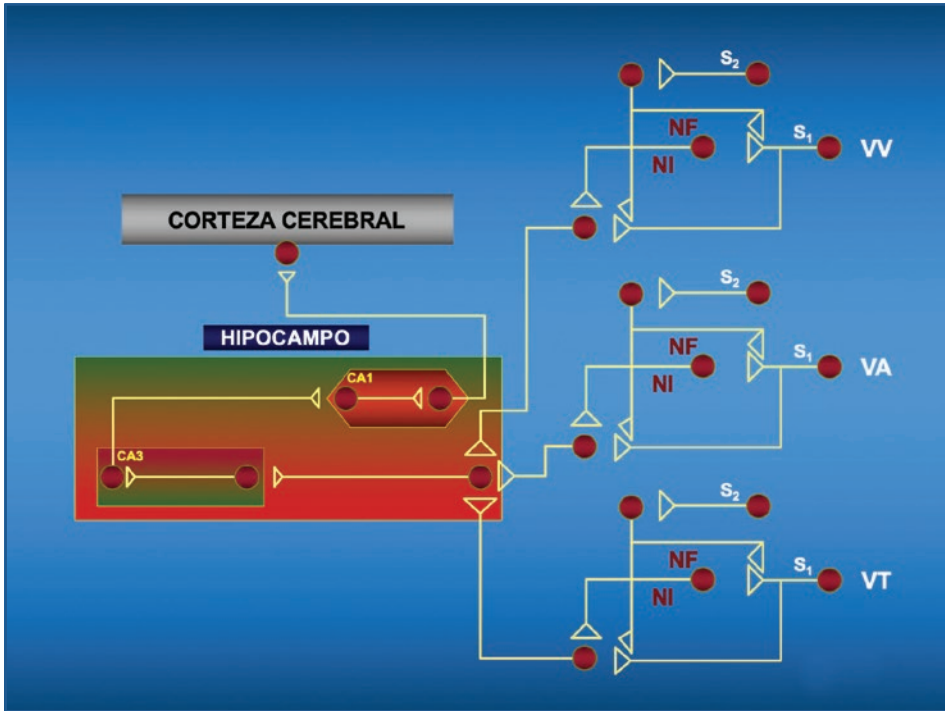


Figura 11. La información que sobre un mismo tópico es almacenada en las vías sensitivas por las que fue capturada interactúa hasta satisfacer las demandas funcionales que le permiten despolarizar a las neuronas del giro dentado y a las de las regiones CA3 y CA1 hasta desencadenar el fenómeno de potenciación a largo plazo. Durante este proceso la información es comparada, traslapada y/o combinada para evocar un concepto o crear un pensamiento. NI: interneurona inhibitoria; NF: interneurona facilitatoria; VA: vía auditiva; VT: vía táctil; VV: vía visual; VA: vía auditiva.

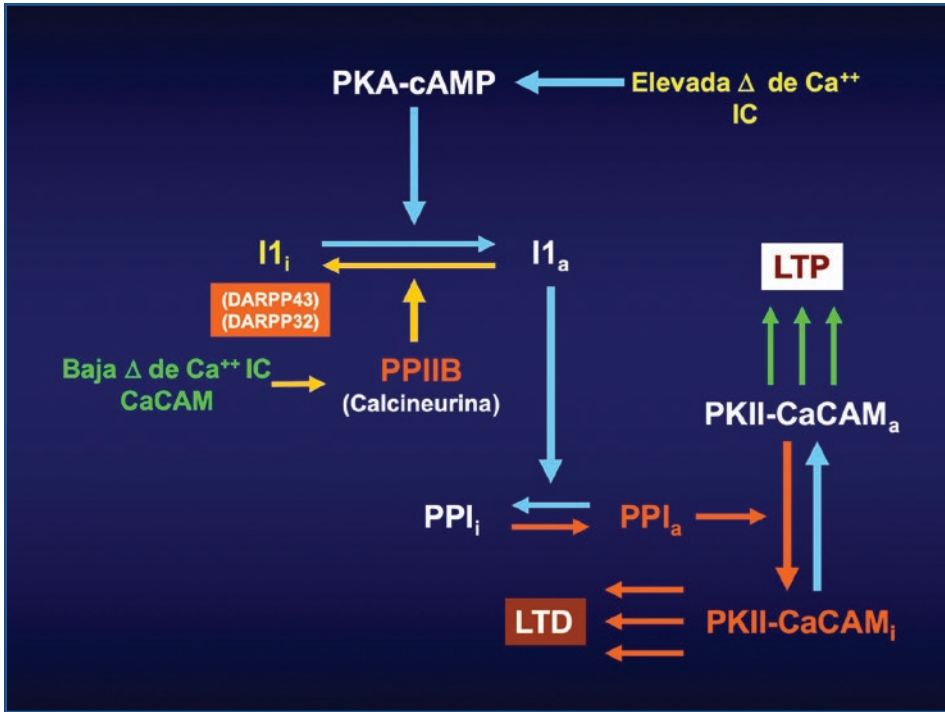
postsináptico inhibitorio (IPSP). Inicialmente, la activación del receptor $GABA_A$ mediante una corriente de influjo de cloro (Cl^-) desencadena un IPSP; posteriormente, el receptor $GABA_B$ lo mantiene mediante la influencia indirecta que ejerce sobre el eflujo de K^+ , hiperpolarizando a la neurona y facilitando con ello el bloqueo que el Mg^{++} ejerce sobre el NMDAR. Los estímulos de alta frecuencia, en cambio, expelen al Mg^{++} del área receptora, activan a los túbulos iónicos dependientes de los NMDAR y restringen la función de los receptores $GABA$, incrementando el influjo iónico de Ca^{++} y con ello la activación de la PKII-CAM y de la PKC-AMPC. Por otro lado, parece ser que las corrientes paralelas mediadas por los AMPAR durante la LTP se relacionan fundamentalmente con un incremento en el número o sensibilidad de estos receptores. Durante la activación con estímulos de baja frecuencia aparece un gran número de sinapsis silentes en la región CA1, que en estas condiciones no expresa a los AMPAR pero sí a los NMDAR. Sin embargo, cuando la estimulación es de alta frecuencia, estas sinapsis se activan por la expresión de los AMPAR y el disparo de los NMDAR. De hecho, la expresión de los AMPAR empieza dentro de los primeros 10 a 15 min después de haber aplicado

el estímulo inicial, probablemente como resultado de un fenómeno de sensibilización y externalización de receptores, más que como consecuencia de la activación de su síntesis, prolongando en esta forma la LTP.

Todo este proceso en general se inactiva mediante la intervención de varias proteínofosfatasa como la proteínofosfatasa uno (PPI), la proteínofosfatasa dos A (PPIIA) y la proteínofosfatasa dos B (PPIIB) o calcineurina; de hecho, estos sistemas enzimáticos abundan en las neuronas hipocámpales y se ha demostrado que la PPI y la PPIIA son específicas para desfosforilar los sitios de Tre_{286} de la PKII-CaCAM, revirtiendo su actividad constitutiva a un nivel basal (Esquema 2). Cuando la LTP principia, la PKA-AMPC fosforila a una proteína inhibidora conocida como Inhibidor 1 (I1), que inactiva a la PPI reforzando la autofosforilación de la PKII-CAM. En cambio, cuando la PPIIB promueve la desfosforilación y consecuentemente la inactivación del I1, la función de la PKII-CAM regresa a su estado basal. Al parecer, en el hipocampo los estímulos continuos de baja frecuencia debilitan las sinapsis y revierten la LTP. De hecho, la disminución pero no la restricción del influjo de Ca^{++} a través de los NMDAR, al fosforilar al sitio Tre_{35} del I1 lo activa y, como resultado, provoca la desfosforilación y consecuente inactivación de la PPI, permitiendo que la autofosforilación de la PKII-CAM se prolongue. Un bajo y restringido influjo de Ca^{++} , en cambio, al estimular al complejo CAM activa a la calcineurina (PPII), enzima que desfosforila al I1, permitiendo que la PPI inhiba el fenómeno de autofosforilación de la PKII-CAM provocando LTD. Por otro lado, un elevado influjo de Ca^{++} incrementa la concentración del AMPc que al activar a una PKA-AMPC fosforila al I1, el cual al desfosforilar a la PPI facilita la autofosforilación de la PKII-CAM. Es en esta forma como al detenerse el estado de autofosforilación de la PKII-CAM disminuye el rango de fosforilación de los NMDAR, así como el de los mGluR y AMPAR, deprimiendo la LTP y dando lugar al fenómeno de LTD.

Si bien el desarrollo de LTP depende de un fenómeno de despolarización postsináptica, su mantenimiento en el tiempo requiere tanto de la liberación presináptica de L-Glu como de la activación postsináptica de los NMDAR, de los AMPAR y de los mGluR, por lo que es imprescindible la presencia de un mecanismo de comunicación entre la región postsináptica y la presináptica. El Ca^{++} , por ejemplo, activa a algunos NT reversos mediante la influencia moduladora que ejerce sobre las fosfolipasas C y A2, así como sobre la AC; sin embargo, el óxido nítrico (NO) es la única sustancia que tiene las características específicas para ejercer esta función, la cual requiere además de la síntesis de este radical en las espinas dendríticas de la neurona postsináptica de su difusión hacia las espinas presinápticas, en donde finalmente incrementa la liberación de L-Glu, facilitando con ello la interacción con su receptor específico. Como se señaló en el capítulo 10, el NO es un potente vasodilatador que se ha considerado como el mensajero retrógrado que regula la proyección en el tiempo de la LTP y quizá intervenga también en la modulación de la LTD. Su síntesis depende de la conversión de arginina a citrulina por medio de una sintasa de óxido nítrico (NOS) que se activa cuando sus sitios de serina son fosforilados por una PKC o por una PKII-CAM dentro de las neuronas del SNC.

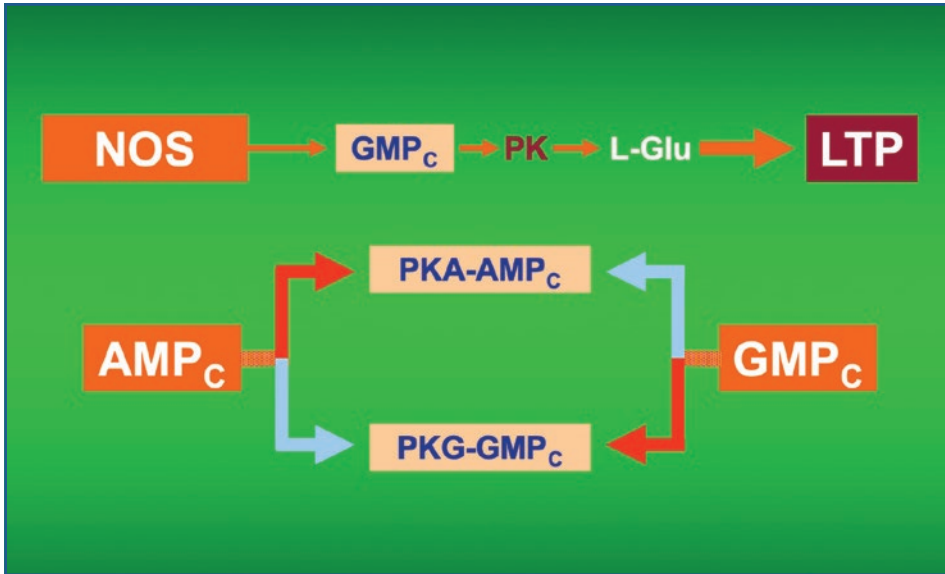
El NO se sintetiza en el momento en el que los requerimientos neuronales así lo demandan y difunde rápidamente de la célula postsináptica a la presináptica. En este sitio reacciona con el átomo de hierro que forma parte del núcleo prostético de la guanilatociclasa (GC) y de otros sistemas enzimáticos relacionados con el transporte de electrones a nivel mitocondrial, modificando sus características tridimensionales. La reacción que se lleva a cabo promueve la síntesis de GMPc, que activa a una PKG dependiente de GMPc (PKG-GMPc),



Esquema 2. Cuando la potenciación a largo plazo (LTP) empieza, una proteínasina A dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (PKA-AMPC) fosforila al inhibidor 1 (I1), el que inactiva a la calcineurina (PPI) reforzando la autofosforilación de la proteínasina II dependiente de complejo Ca⁺⁺-calmodulina (PKII-CaCAM). En cambio, cuando la PPIIB promueve la desfosforilación y consecuentemente la inactivación del I1, la función de la PKII-CaCAM regresa a su estado basal. Un bajo influjo de Ca⁺⁺, al estimular al complejo CaCaM, activa a la PPII que desfosforila al I1, permitiendo que la PPI inhiba el fenómeno de autofosforilación de la PKII-CaCAM provocando LTD. En cambio, el incremento en el influjo de Ca⁺⁺ aumenta la concentración de AMPc que al activar a una PKA-AMPC fosforila al I1, proteína que al desfosforilar a la PPI facilita la autofosforilación de la PKII-CAM. DARPP: fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc.

la cual al producir la liberación de L-Glu en la neurona presináptica, perpetúa la LTP. Por este motivo, se considera a la molécula de GMPc como esencial en el desarrollo de LTP, al desencadenar una cascada de eventos bioquímicos que empiezan con la activación de una PKG-GMPc en la neurona presináptica. Es decir, la GC en su estado soluble y la PKG-GMPc son el blanco sobre el que los NT retrógrados ejercen su acción (Esquema 3).

Siempre que la concentración de los nucleótidos cíclicos sea la adecuada, el AMPc puede promover la activación cruzada de la PKG-GMPc o bien el GMPc puede promover la activación cruzada de la PKA-AMPC. De la misma forma, aunque algunos substratos proteicos de la PKA-AMPC presentan una baja afinidad por la PKG-GMPc, la mayoría de los substratos de ambas PK muestran una alta afinidad por ambos sistemas enzimáticos, produciendo el fenómeno denominado de convergencia:divergencia; de hecho, algunas de las proteínas que intervienen en la cascada de señalización del AMPc o del GMPc pueden



Esquema 3. Cuando la concentración de los nucleótidos cíclicos es adecuada, el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) promueve la activación cruzada de la proteincinasa G dependiente del monofosfato de guanosina cíclico (PKG-GMPc), o bien el GMPc puede promover la activación cruzada de la proteincinasa A dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (PKA-AMPc). De tal manera que la mayoría de los substratos de ambas proteincinasas (PK) muestran una alta afinidad por ambos sistemas enzimáticos, produciendo el fenómeno denominado de convergencia:divergencia. Es en esta forma como la PKA-AMPc y la PKG-GMPc reciben la influencia directa y cruzada de ambas vías de señalización y aunque uno de los substratos específicos sobre el que actúa la PKG-GMPc es la fosfodiesterasa tipo 5, también la PKA-AMPc es capaz de activarla y degradar en esta forma tanto al GMPc como al AMPc, generando un mecanismo de retroalimentación negativa. LTP: potenciación a largo plazo; L-Glu: glutamato; NOS: sintasa de óxido nítrico.

ser fosforiladas también por la PKG-GMPc. Es en esta forma como la PKA-AMPc y la PKG-GMPc reciben la influencia directa y cruzada de ambas vías de señalización y aunque uno de los substratos específicos sobre el que actúa la PKG-GMPc es la fosfodiesterasa (FDE) tipo 5, también la PKA-AMPc es capaz de activarla y degradar en esta forma tanto al GMPc como al AMPc, generando un mecanismo de retroalimentación negativa.

Existen por lo menos dos isoformas de la PKG-GMPc: la tipo I, que puede expresarse en su forma α o β (PKGI α y PKGI β), y la tipo II (PKGII). Las dos enzimas se encuentran dentro del SNC e inician su autofosforilación en presencia de Mg^{++} , independientemente de la concentración del substrato específico, participando en la activación de los canales del K^+ , la liberación de NT, la descodificación de la señal que desencadenan los NT retrógrados y la regulación de las corrientes de Ca^{++} . De hecho, la sobreexpresión de la PKGI o simplemente su inducción disminuye la concentración intracelular de Ca^{++} o bien evita la respuesta a la acción de agonistas que inducen la liberación de este ion a partir del IP_3 , probablemente por su interacción con el fosfolambán. El proceso de autofosforilación de la PKGI α incrementa el grado de disociación del GMPc de sus sitios

de unión de alta afinidad y simultáneamente, incrementa la afinidad del AMPc por los mismos sitios de unión, promoviendo el proceso de activación cruzada. La PKGI β y la PKGII también comparten esta función, pero su autofosforilación requiere de una concentración nueve veces mayor de GMPc que la que necesita la PKGI α . Otro substrato específico sobre el que actúa la PKG es la fosfoproteína de 32,000 Da regulada por DA y AMPc (DARPP-32), que al ser activada fosforila al I1 facilitando la autofosforilación de la PKII-AMPc (Fig. 13).

Bibliografía

1. Abel T, Martin KC, Bartsch D, Kandel ER. Memory suppressor genes: inhibitory constraints on the storage of long-term memory. *Science*. 1998;279:338-41.
2. An JJ, Gharami K, Liao GY, Woo NH, Lau AG, Vanevski F, et al. Distinct role of long 3'UTR BDNF mRNA in spine morphology and synaptic plasticity in hippocampal neurons. *Cell*. 2008;134:175-87.
3. Anderson MC, Hanslmayr S. Neural mechanisms of motivated forgetting. *Trend Cogn Sci*. 2014;18(6):279-92.
4. Antion MD, Hou L, Wong H, Hoeffer CA, Klann E. mGluR-dependent long/term depression is associated with increased phosphorylation of S6 and synthesis of elongation factor 1A but remains expressed in S6K-deficient mice. *Mol Cell Biol*. 2008;28:2996-3007.
5. Antion MD, Merhav M, Hoeffer CA, Reis G, Kozama SC, Thomas G, et al. Removal of S6K1 and S6K2 leads to divergent alterations in learning, memory, and synaptic plasticity. *Learn Mem*. 2008;15:29-38.
6. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptor-dependent long-term potentiation. *Neuropharmacology*. 2009;56:735-40.
7. Armario A, Escorihuela RM, Nadal R. Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. *Neurosci Behav Rev*. 2008;32:1121-35.
8. Aszodi A, Müller U, Friedrich P, Spatz HC. Signal convergence on protein kinase A as a molecular correlate of learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:5832-6.
9. Bailey CH, Bartsch D, Kandel ER. Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:13445-52.
10. Bailey CH, Kandel ER. Structural changes and the storage of long-term memory in *Aplysia*. *Canad J Physiol Pharmacol*. 1999;77:738-47.
11. Bayer KU, De Koninck P, Leonard AS, Hell JW, Schulman H. Interaction with the NMDA receptor locks CaMKII in an active conformation. *Nature*. 2001;411:801-5.
12. Bito H, Deisseroth K, Tsien RW. CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca²⁺- and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell*. 1996;87:1203-14.
13. Bleich S, Romer K, Wiltfang J, Kornhuber J. Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action. *Int J Ger Psych*. 2003;18:S33-40.
14. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361:31-9.
15. Blondel O, Gastineau M, Dahmoune Y, Langlois M, Fischmeister R. Cloning, expression, and pharmacology of four human 5-hydroxytryptamine₁ receptor isoforms produced by alternative splice in the carboxyl terminus. *J Neurochem*. 1998;70:2252-61.
16. Bockaert J, Claeysen S, Dumuis A. Molecular biology, function and pharmacological role of 5-HT₄ receptors. *Arch Pharmacol*. 1998;35:1-4.
17. Bolduc FV, Bell K, Cox H, Broadie KS, Tully T. Excess protein synthesis in *Drosophila fragile X* mutants impairs long-term memory. *Nat Neurosci*. 2008;11:1143-5.
18. Bronk P, Deak F, Wilson MC, Liu X, Sudhof TC, Kavalali ET. Differential effects of SNAP-25 deletion on Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent neurotransmission. *J Neurophysiol*. 2007;98:794-806.
19. Buccafusco JJ, Terry AV Jr. Multiple central nervous system targets for eliciting beneficial effects on memory and cognition. *Perspect Pharmacol*. 2000;295:438-46.
20. Chen HX, Otmakhov N, Strack S, Colbran RJ, Lisman JE. Is persistent activity of calcium/calmodulin-dependent kinase required for the maintenance of LTP? *J Neurophysiol*. 2001;85:1368-76.
21. Chiaruttini C, Sonogo M, Baj G, Simonato M, Tongiorgi E. BDNF mRNA splice variants display activity-dependent targeting to distinct hippocampal laminae. *Mol Cell Neurosci*. 2008;37:11-9.
22. Christopoulos A, El-Fakahany EE. The generation of nitric oxide by G protein-coupled receptors. *Life Sci*. 1999;64:1-15.
23. Cichol S, Kesper K, Propping P, Nothen MM. Assignment of the human serotonin 4 receptor gene (HTR₄) to the long arm of chromosome 5 (5q31-q33). *Mol Membr Biol*. 1998;15:75-8.
24. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol*. 2008;31(1):18-41.
25. Corbin JD, Turko IV, Beasley A, Francis SH. Phosphorylation of phosphodiesterase-5 by cyclic nucleotide-dependent protein kinase alters its catalytic and allosteric cGMP-binding activities. *Eur J Biochem*. 2000;267:2760-7.
26. Costa-Mattioli M, Sonenberg N. Chapter 5 translational control of gene expression: A molecular switch for memory storage. *Prog Brain Res*. 2008;169:81-95.
27. Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Cell*. 2009;61:10-26.
28. Crowe SF, Sherry JM, Hale MW. Remembering that things have changed: A review of the cellular mechanisms of memory re-consolidation in the day-old chick. *Brain Res Bull*. 2008;76:192-7.
29. d'Alcantara P, Schiffman SN, Swillens S. Bidirectional synaptic plasticity as a consequence of interdependent Ca²⁺-controlled phosphorylation and dephosphorylation pathways. *Eu J Neurosci*. 2003;17:2521-8.

30. Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature*. 1990;345:1718-21.
31. Davis TH, Cuellar TL, Koch SM, Barker AJ, Harfe BD, McManus MT, et al. Conditional loss of Dicer disrupts cellular and tissue morphogenesis in the cortex and hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28:4322-30.
32. Dolphin AC. Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channel subunits. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19:237-44.
33. Doménech T, Beleta J, Fernández AG, Gristwood RW, Cruz SF, Tolosa E, et al. Identification and characterization of serotonin 5-HT₂ receptor binding sites in human brain: comparison with other mammalian species. *Mol Brain Res*. 1994;21:176-80.
34. Dudai Y, Karni A, Born J. The consolidation and transformation of memory. *Neuron*. 2015;88:20-30.
35. Elgersma Y, Fedorov NB, Ikonen S, Choi ES, Elgersma M, Carvalho OM, et al. Inhibitory autophosphorylation of CaMKII controls PSD association, plasticity, and learning. *Neuron*. 2002;36:493-505.
36. Farber DL. Biochemical signaling pathways for memory T cell recall. *Sem Immunol*. 2009;21:84-91.
37. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet*. 2008;9:102-14.
38. Filippo MD, Picconi B, Tantucci M, Ghiglieri V, Bagetta V, Sgobio C, et al. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: Implications for learning and memory. *Behav Brain Res*. 2009;199:108-18.
39. Fino E, Deniau JM, Venance L. Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in corticostriatal rat brain slices. *J Physiol*. 2008;586(1):265-82.
40. Fujii S, Mikoshiba K, Kuroda Y, Ahmed TM, Kato H. Cooperativity between activation of metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in the induction of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Neurosci Res*. 2003;46:509-21.
41. Gao Y, Tatavarty V, Korza G, Levin MK, Carson JH. Multiplexed dendritic targeting of (alpha) calcium calmodulin-dependent protein kinase II, neurogranin, and activity-regulated cytoskeleton-associated protein RNAs by the A2 pathway. *Mol Biol Cell*. 2008;19:2311-27.
42. Gobert D, Topolnik L, Azzi M, Huang L, Badeaux F, Desgroseillers L, et al. Forskolin induction of late-LTP and up-regulation of 5' TOP mRNAs translation via mTOR, ERK, and PI3K in hippocampal pyramidal cells. *J Neurochem*. 2008;106:1160-74.
43. Grasi S, Pettorossi VE. Role of nitric oxide in long-term potentiation of the rat medial vestibular nuclei. *Neurosci*. 2000;101:157-64.
44. Hardingham N, Fox K. The role of nitric oxide and GluR1 in presynaptic and postsynaptic components of neocortical potentiation. *J Neurosci*. 2006;26:7395-404.
45. Harney SC, Jane DE, Anwyl R. Extrasynaptic NR2D-containing NMDARs are recruited to the synapse during LTP of NMDAR-EPSCs. *J Neurosci*. 2008;11685-94.
46. Hsu KS, Huang Ch, Liang YC, Wu HM, Chen YL, Lo SW, et al. Alterations in the balance of protein kinase and phosphatase activities and age-related impairments of synaptic transmission and long-term potentiation. *Hippocampus*. 2002;12:787-802.
47. Hudmon A, Schulman H. Neuronal Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II: The role of structure and autoregulation in cellular function. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:473-510.
48. Hudmon A, Schulman H. Structure-function of the multifunctional Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J*. 2002;364:593-611.
49. Iida K, Iwata E, Asanuma M, Asanuma NS, Gómez-Vargas M, Miyazaki I, et al. Effects of repeated cyclosporin A administration on iminodipropionitrile-induced dyskinesia and TRE-1/CRE-binding activities in rat brain. *Neurosci Res*. 1998;30:185-93.
50. Kasper C, Rasmussen H, Kastrup JS, Ikemizu S, Jones EY, Berezin V, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nature Struct Biol*. 2000;7:389-393.
51. Kim CH, Chung HJ, Lee HK, Hagan RL. Interactions of the AMPA receptor subunit GluR2/3 with PDZ domains regulates hippocampal long-term depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11725-30.
52. Kim CH, Lisman JE. A labile component of AMPA receptor-mediated synaptic transmission is dependent on microtubule motors, actin, and N-ethylmaleimide-sensitive factor. *J Neurosci*. 2001;21:4188-94.
53. Lamprecht R. CREB: a message to remember. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55:554-63.
54. Lana D, Russo Di, Mello J, Wenk GL, Giovannini MG. Rapamycin inhibits mTOR/p70S6GK activation in CA3 region of hippocampus of the rat and impairs long term memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;137:15-26.
55. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev*. 2007;8:413-26.
56. Le Vasseur M, Ran I, Lacaille JC. Selective induction of metabotropic glutamate receptor 1- and metabotropic glutamate receptor 5-dependent chemical long-term potentiation at oriens/alveus interneuron synapses of mouse hippocampus. *Neurosci*. 2008;151:28-42.
57. Lebeau G, Maher-Laporte M, Topolnik L, Laurent CE, Sossin W, Desgroseillers L, et al. Staufen1 regulation of protein synthesis-dependent long-term potentiation and synaptic function in hippocampal pyramidal cells. *Mol Cell Biol*. 2008;28:2896-907.
58. Lei S, Jackson FM, Jia Z, Roder J, Bai D, Orser AB, et al. Cyclic GMP-dependent feedback inhibition of AMPA receptors is independent of PKG. *Nat Neurosci*. 2000;3:559-65.
59. Lisman JE, McIntyre ChC. Synaptic plasticity: A molecular memory switch. *Curr Biol*. 2001;11:R788-91.
60. Lu W, Man H, Ju W, Trimble WS, Mac Donald JF, Wang YT. Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. *Neuron*. 2001;29:243-54.
61. Lu Y, Kandel ER, Hawkins RD. Nitric oxide signaling contributes to late-phase LTP and CREB phosphorylation in the hippocampus. *J Neurosci*. 1999;19:10250-61.
62. Lugli G, Torvik VI, Larson J, Smalheiser NR. Expression of microRNAs and their precursors in synaptic functions of adult mouse forebrain. *J Neurochem*. 2008;106:650-61.
63. Mansilla OA, Barajas MH, Argüero SR. Theoretical aspects of the neurobiological integration of memory. *Med Hypothesis*. 2000;54:51-8.
64. Maze I, Wenderski W, Noh KM, Shen L, Molina H, Allis CD. Critical role of histone turnover in neuronal transcription and plasticity. *Neuron*. 2015;87:77-94.
65. Maximov A, Shin OH, Liu X, Südhof TC. Synaptotagmin-12, a synaptic vesicle phosphoprotein that modulates spontaneous neurotransmitter release. *J Cell Biol*. 2007;176:113-24.
66. McGaugh JL, Izquierdo I. The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:208-10.

67. Means RA. Regulatory cascades involving calmodulin-dependent protein kinase. *Mol Endocrinol*. 2000;14:4-13.
68. Miniaci MC, Kim JH, Puthanveetil SV, Si K, Zhu H, Kandel ER, et al. Sustained CPEB-dependent local protein synthesis is required to stabilize synaptic growth for persistence of long-term facilitation in aplysia. *Neuron*. 2008;59:1024-36.
69. Molodtsova GF. Serotonergic mechanisms of memory trace retrieval. *Behav Brain Res*. 2008;195:7-16.
70. Mons N, Guillou JL, Jaffard R. The role Ca^{2+} /calmodulin-stimulable adenylyl cyclase as molecular coincidence detectors in memory formation. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55:525-33.
71. Nagappan G, Zaitsev E, Senatorov JrVV, Yang J, Hamstead BL, Lu B. Control of extracellular cleavage of pro-BDNF by high frequency neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:1267-72.
72. Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:65-75.
73. Neymann S, Manahan-Vaughan D. Metabotropic glutamate receptor (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampus CA1 region in vitro. *Eur J Neurosci*. 2008;27:1345-52.
74. Noel J, Ralph GS, Pickard L, Williams J, Molnar E, Uncy JB, et al. Surface expression of AMPA receptors in hippocampal neurons is regulated by an NSF-dependent mechanism. *Neuron*. 1999;23:365-76.
75. Opazo P, Watabe AM, Grant SGN, O'Dell TJ. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates the induction of long-term potentiation through extracellular signal-related kinase-independent mechanisms. *J Neurosci*. 2003;23:3679-88.
76. Pan L, Woodruff E, Liang 3rd P, Brodie K. Mechanistic relationships between Dorsophila fragile X mental retardation protein and metabotropic glutamate receptor A signaling. *Mol Cell Neurosci*. 2008;37:747-60.
77. Pankratov Y, Lalo U, Krishtal OA, Verkhratsky A. P2X receptors and synaptic plasticity. *Neurosci*. 2009;158:137-48.
78. Pawlak V, Kerr JN. Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci*. 2008;28(10):2435-46.
79. Pearson G, Robinson F, Gibson TB, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endoc Rev*. 2001;22:153-83.
80. Pique M, Lopez JM, Foissac S, Guigo R, Mendez R. A combinatorial code for CPE-mediated translational control. *Cell*. 2008;132:434-48.
81. Prast H, Philipp A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*. 2001;64:51-68.
82. Pugh JR, Raman IM. Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei. *Trends Neurosci*. 2009;32(3):170-7.
83. Rajadhaksha A, Barczak A, Macías W, Leveque JCh, Lewis SE, Konradi Ch. L-type Ca^{2+} channels are essential for glutamate-mediated CREB phosphorylation and c-fos gene expression in striatal neurons. *J Neurosci*. 1999;19:6348-59.
84. Rebola N, Lujan R, Cunha RA, Mülle C. Adenosine A_{2A} receptors are essential for long-term potentiation of NMDA-EPSCs at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron*. 2008;57:121-34.
85. Richards BA, Frankland PW. The persistence and transience of memory. *Neuron*. 2017;94:1071-87.
86. Riedel G. If phosphatases go up, memory goes down. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55:549-53.
87. Roesler R. Molecular mechanisms controlling protein synthesis in memory reconsolidation. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;142:30-40.
88. Ronesi JA, Huber KM. Homer interactions are necessary for metabotropic glutamate receptor-induced long-term depression and translational activation. *J Neurosci*. 2008;28:543-7.
89. Salter MW, Kalia LV. Src kinase: a hub for NMDAR regulation. *Nat Rev Neurosci*. 2008;5:317-28.
90. Santos SD, Carvalho AL, Caldeira MV, Duarte CB. Regulation of AMPA receptors and synaptic plasticity. *Neurosci*. 2009;158:105-25.
91. Santschi L, Reyes-Harde M, Stanton PK. Chemical induced, activity-dependent LTD elicited by simultaneous activation of PKG and inhibition of PKA. *J Neurophysiol*. 1999;82:1577-89.
92. Sarihi A, Jiang B, Komaki A, Sohya K, Yanagawa Y, Tsumoto T. Metabotropic glutamate receptor type 5-dependent long-term potentiation of excitatory synapses on fast-spiking GABAergic neurons in mouse visual cortex. *J Neurosci*. 2008;28:1224-35.
93. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168:960-76.
94. Schotanus SM, Chergui K. Dopamine D1 receptors and group I metabotropic glutamate receptors contribute to the induction of long-term potentiation in the nucleus accumbens. *Neuropharmacol*. 2008;54(5):837-44.
95. Schotanus SM, Chergui K. Long-term potentiation in the nucleus accumbens requires both NR2A- and NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors. *Eur J Neurosci*. 2008;27:1957-64.
96. Sheng M, Hoogenraad CC. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:823-47.
97. Siedenman KJ, Steinberg JP, Hugarir R, Malinow R. Glutamate receptor subunit 2 serine 880 phosphorylation modulates synaptic transmission and mediates plasticity in CA1 pyramidal cells. *J Neurosci*. 2003;23:9220-8.
98. Simsek-Duran F, Lonart G. The role of RIM1 alpha in BDNF-enhanced glutamate release. *Neuropharmacol*. 2008;55:27-34.
99. Singla S, Kreitzer AC, Malenka RC. Mechanisms of synaptic specificity during signal long-term depression. *J Neurosci*. 2007;27:5260-4.
100. Sistiaga A, Sánchez-Prieto J. Protein phosphatase 1 and 2A inhibitors prolong the switch in the control of glutamate release by group I metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem*. 2000;75:1566-74.
101. Sjöström PJ, Turrigiano GG, Nelson SB. Neocortical LTD via coincident activation of presynaptic NMDA and cannabinoid receptors. *Neuron*. 2003;39:641-54.
102. Soderling TR, Derkach VA. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci*. 2000;23:75-80.
103. Sudhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*. 2008;455:903-11.
104. Sun J, Pang ZP, Qin D, Fahim AT, Adachi R, Südhof TC. A dual- Ca^{2+} -sensor model for neurotransmitter release in a central synapse. *Nature*. 2007;450:676-82.
105. Trivedi B, Kramer RH. Patch cramming reveals the mechanism of long-term suppression of cyclic nucleotides in intact neurons. *J Neurosci*. 2002;22:8819-26.
106. Vardjan N, Stenovec M, Jorgacevski J, Kreft M, Zorec R. Subnanometer fusion pores in spontaneous exocytosis of peptidergic vesicles. *J Neurosci*. 2007;27:4737-46.

107. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci.* 2009;42:81-9.
108. Waung MW, Pfeiffer BE, Nosyreva ED, Ronesi JA, Huber KM. Rapid translation of Arc/Arg3.1 selectively mediates mGluR-dependent LTD through persistent increases in AMPAR endocytosis rate. *Neuron.* 2008;59:84-97.
109. Welsby P, Rowan M, Anwyl R. Nicotinic receptor-mediated enhancement of long-term potentiation involves activation of metabotropic glutamate receptors and ryanodine-sensitive calcium stores in the dentate gyrus. *Eur J Neurosci.* 2006;24:3109-18.
110. Wickens JR. Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res.* 2009;199:119-28.
111. Wilson RM, Cox CL. Absence of metabotropic glutamate receptor-mediated plasticity in the neocortex of fragile X mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:2454-9.
112. Wu J, Harney S, Rowan MJ, Anwyl R. Involvement of group 1 mGluRs in LTP induced by strong high frequency stimulation in the dentate gyrus in vitro. *Neurosci Lett.* 2008;436:235-8.
113. Yang J, Siao CJ, Nagappan G, Marinic T, Jing D, McGrath K, et al. Neuronal release of proBDNF. *Nat Neurosci.* 2009;12:113-5.
114. Yasuda H, Barth AL, Stellwagen D, Malenka RC. A developmental switch in the signaling cascades for LTP induction. *Nat Neurosci.* 2003;6:15-6.
115. Zeitelhofer M, Karra D, Macchi P, Tolino M, Thomas S, Schwarz M, et al. Dynamic interaction between P-bodies and transport ribonucleo-protein particles in dendrites of mature hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2008;28:7555-62.
116. Zubedat S, Akirav I. The involvement of cannabinoides and mTOR in the reconsolidation of an emotional memory in the hippocampal-amygdala-insular circuit. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(4):336-49.

